

MARKOVA
FARMAKOTERAPIE
VNITŘNÍCH NEMOCÍ

5., zcela přepracované a doplněné vydání

Josef Marek
Michal Vrablík
editoři

MARKOVA
FARMAKOTERAPIE
VNITŘNÍCH NEMOCÍ

5., zcela přepracované a doplněné vydání

Josef Marek
Michal Vrablík
editoři

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. – editoři

MARKOVA FARMAKOTERAPIE VNITŘNÍCH NEMOCÍ

5., zcela přepracované a doplněné vydání

Kolektiv autorů:

Doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D., prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., MBA, doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc., prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., prof. MUDr. Richard Česka, CSc., prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., MUDr. Šárka Forejtová, doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D., prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., MUDr. Petr Jakubec, Ph.D., MUDr. Vlastimil Jindrák, prof. MUDr. Pavel Kalvach, CSc., MUDr. Zdeněk Kalvach, CSc., doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., MUDr. Mikuláš Kosák, Ph.D., MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D., prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D., prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., MUDr. Věra Malinová, prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc., MUDr. Markéta Marková, CSc., MUDr. Otakar Nyč, Ph.D., prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., MUDr. Tomáš Peisker, Ph.D., prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc., prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., MUDr. Marta Sobotková, MUDr. Jiří Spáčil, CSc., prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, MUDr. Štěpán Šembera, MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D., prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., MBA, MUDr. Dana Tegzová, doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., RNDr. Pavla Urbášková, CSc., prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., prof. MUDr. Zdeněk Zadák, DrSc., MUDr. Monika Žurková, Ph.D.

Recenze:

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2019

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2019

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 7318. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Antonín Plicka

Obrázky 11.1, 11.4, 13.10, 18.1 podle podkladů autorů překreslil Jakub David. Obrázky do kapitoly 15 byly převzaty z publikace Klener P., Klener P. jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii, Grada Publishing 2009, obr. 15.5 z publikace Švihovec J., Bultas J., Anzenbacher P., a kol. Farmakologie, Grada Publishing 2018. Ostatní obrázky dodali autoři.

Počet stran 896

5. vydání, Praha 2019

Výtiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Poděkování za podporu, která umožnila vydání publikace, patří společností AstraZeneca Czech Republic s.r.o., ELI LILLY ČR, s.r.o., Merck spol. s r.o. a Zentiva, k.s.



Kapitola 7.8 byla vypracována za podpory MZ ČR RVO VFN 64165, kapitola 18 byla podpořena MZ ČR – RVO VFN64165 a Q27/LF1 a kapitola 22 vznikla s podporou projektů Progres Q2/LF15 a Q29/LF1.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-3082-0 (pdf)

ISBN 978-80-247-5078-1 (print)

Editoři:

PROF. MUDR. JOSEF MAREK, DRSC. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. MICHAL VRABLÍK, PH.D. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Kolektiv autorů:

DOC. MUDR. MARTIN ANDERS, PH.D. – Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. JIŘINA BARTUŇKOVÁ, DRSC., MBA – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

DOC. MUDR. RADIM BEČVÁŘ, CSC. – Revmatologický ústav, Praha

PROF. MUDR. PETR BROULÍK, DRSC. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. RICHARD ČEŠKA, CSC. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. PETR DÍTĚ, DRSC. – Interní klinika LF OU a FN Ostrava

MUDR. ŠÁRKA FOREJTOVÁ – Revmatologický ústav, Praha

DOC. MUDR. IVA HOLMEROVÁ, PH.D. – Gerontologické centrum, Praha

PROF. MUDR. JAROMÍR HRADEC, CSC. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. PETR HŮLEK, CSC. – II. interní gastroenterologická klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

PROF. MUDR. PETR HUSA, CSC. – Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

MUDR. PETR JAKUBEC, PH.D. – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

MUDR. VLASTIMIL JINDRÁK – Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí, Statní zdravotní ústav, Praha

PROF. MUDR. PAVEL KALVACH, CSC. – Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

MUDR. ZDENĚK KALVACH, CSC. – Medicovert, Praha

DOC. MUDR. DEBORA KARETOVÁ, CSC. – II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. PAVEL KLENER, DRSC. – I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

DOC. MUDR. VLADIMÍR KOBLÍŽEK, PH.D. – Plicní klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

PROF. MUDR. VÍTĚZSLAV KOLEK, DRSC. – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

MUDR. MIKULÁŠ KOSÁK, PH.D. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

MUDR. LUMÍR KUNOVSKÝ, PH.D. – Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

PROF. MUDR. JAN KVASNIČKA, DRSC. – I. interní klinika – klinika hematologie a Trombotické centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

MUDR. VLADIMÍRA LOŠŤÁKOVÁ, PH.D. – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

PROF. MUDR. MILAN LUKÁŠ, CSC. – Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE a 1. LF UK, Praha

MUDR. VĚRA MALINOVÁ – Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. JOSEF MAREK, DRSC. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

DOC. MUDR. VILMA MAREŠOVÁ, CSC. – I. infekční klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

MUDR. MARKÉTA MARKOVÁ, CSC. – Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDR. OTAKAR NYČ, PH.D. – Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

PROF. MUDR. KAREL PAVELKA, DRSC. – Revmatologický ústav, Praha

MUDR. TOMÁŠ PEISKER, PH.D. – Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

PROF. MUDR. DANIELA PELCLOVÁ, CSC. – Toxikologické informační středisko, Klinika pracovního lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. MILOŠ PEŠEK, CSC. – Klinika pneumologie a fizeologie LF UK v Plzni a FN Plzeň

PROF. MUDR. JANA SKŘIČKOVÁ, CSC. – Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

MUDR. MARTA SOBOTKOVÁ – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDR. JIŘÍ SPÁČIL, CSC. – Cévní ordinace, Spamed s.r.o., Praha

PROF. MUDR. ŠTĚPÁN SVAČINA, DRSC., MBA – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

MUDR. ŠTĚPÁN ŠEMBERA – II. interní gastroenterologická klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

MUDR. ONDŘEJ ŠKODA, PH.D. – 1. neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava 2; Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

PROF. MUDR. JAN ŠKRHA, DRSC., MBA – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

MUDR. DANA TEGZOVÁ – Revmatologický ústav, Praha

DOC. MUDR. MILAN TEŘL, PH.D. – Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK v Plzni a FN Plzeň

PROF. MUDR. VLADIMÍR TESAŘ, DRSC. – Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

RNDR. PAVLA URBÁŠKOVÁ, CSC. – Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav, Praha

PROF. MUDR. MARTINA VAŠÁKOVÁ, PH.D. – Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

PROF. MUDR. ONDŘEJ VIKLICKÝ, CSC. – Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

PROF. MUDR. MICHAL VRABLÍK, PH.D. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. JIŘÍ WIDIMSKÝ, CSC. – III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

PROF. MUDR. ZDENĚK ZADÁK, DRSC. – Centrum pro výzkum a vývoj a III. interní gerontometabolická klinika LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

MUDR. MONIKA ŽURKOVÁ, PH.D. – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Obsah

Předmluva k 5. vydání	XXV
-----------------------------	-----

1 Farmakoterapie v kardiologii (Jaromír Hradec)	1
1.1 Farmakoterapie ischemické choroby srdeční	1
1.1.1 Primární a sekundární prevence ischemické choroby srdeční	2
1.1.2 Angina pectoris	3
1.1.3 Stav po infarktu myokardu	8
1.1.4 Akutní formy ischemické choroby srdeční – nestabilní angina pectoris a akutní infarkt myokardu	10
1.1.4.1 Nestabilní angina pectoris	11
1.1.4.2 Akutní infarkt myokardu	11
1.2 Farmakoterapie srdečního selhání	13
1.2.1 Patofyziologické poznámky	13
1.2.2 Léčebná strategie	14
1.2.3 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	14
1.2.4 Blokátory receptorů pro angiotenzin II (sartany)	16
1.2.5 Betablokátory	17
1.2.6 Diuretika	18
1.2.7 Inhibitory aldosteronu – blokátory mineralokortikoidních receptorů	21
1.2.8 Duální inhibitor receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu	21
1.2.9 Léky s pozitivně inotropním účinkem	21
1.2.9.1 Digitalisové glykosidy	22
1.2.9.2 Sympatomimetika	23
1.2.9.3 Inhibitory fosfodiesterázy	23
1.2.9.4 Látky zvyšující citlivost k vápníku – calcium-sensitisers	23
1.2.10 Vazodilatancia	24
1.3 Farmakoterapie poruch srdečního rytmu	24
1.3.1 Klasifikace antiarytmik	24
1.3.2 Dávkování antiarytmik	26
1.3.3 Léčba supraventrikulárních tachyarytmií	26
1.3.3.1 Síňová tachykardie	27
1.3.3.2 Fibrilace a flutter síní	27
1.3.3.3 Atrioventrikulární uzlová re-entry tachykardie	32
1.3.3.4 Atrioventrikulární (reciproční) re-entry tachykardie	32
1.3.4 Léčba komorových arytmií	33
1.3.4.1 Benigní komorové arytmie	33
1.3.4.2 Maligní komorové arytmie	33

1.3.5 Léčba bradyarytmií	34
1.4 Farmakoterapie zánětlivých onemocnění srdce	34
1.4.1 Akutní revmatická horečka	34
1.4.2 Infekční endokarditida	35
1.4.3 Myokarditidy	36
1.4.4 Perikarditidy	37
Literatura	37
2 Farmakoterapie nemocí periferních cév (Debora Karetová, Jiří Spáčil)	39
2.1 Onemocnění tepen	39
2.1.1 Ischemická choroba dolních končetin při ateroskleróze	39
2.1.1.1 Léčba základní příčiny ICHDK – aterosklerózy	39
2.1.1.2 Antitrombotická léčba	42
2.1.1.3 Léčba ischemie končetin	45
2.1.2 Thromboangiitis obliterans – Winiwarterova-Buergerova nemoc	52
2.1.3 Diabetická makroangiopatie a mikroangiopatie, diabetická noha	52
2.1.4 Vaskulitidy	53
2.1.5 Vazoneurózy – Raynaudův fenomén	55
2.1.6 Akutní tepenné uzávěry (trombotické, embolické)	55
2.1.7 Aneuryzmata	56
2.1.8 Jiná onemocnění periferních tepen	57
2.2 Onemocnění žil	58
2.2.1 Chronická onemocnění žil	58
2.2.2 Tromboflebitida	59
2.2.3 Akutní žilní trombóza	59
2.2.3.1 Strategie léčby žilní trombózy	60
2.2.3.2 Prevence žilní trombózy	64
2.3 Nemoci lymfatických cév	65
Literatura	65
3 Farmakoterapie arteriální hypertenze (Jiří Widimský jr.)	67
3.1 Definice a klasifikace hypertenze	67
3.2 Diagnostika hypertenze	68
3.3 Léčebné postupy	68
3.3.1 Nefarmakologická léčba hypertenze	68
3.3.2 Farmakologická léčba hypertenze	68
3.3.3 Cíle léčby hypertenze	70
3.3.4 Výběr antihypertenzních látek	70
3.4 Přehled jednotlivých tříd antihypertenzních látek	73
3.4.1 Inhibitory angiotenzin I konvertujícího enzymu	73
3.4.2 Inhibitory receptorů angiotenzinu II	73
3.4.3 Blokátory kalciových kanálů	76
3.4.4 Diuretika	76
3.4.5 Betablokátoři	76
3.4.6 Další skupiny antihypertenziv	77
3.4.7 Kombinace antihypertenziv	77
3.5 Léčba hypertenze u specifických skupin nemocných	78
3.5.1 Hypertenze starších osob	78
3.5.2 Cerebrovaskulární onemocnění	78
3.5.3 Diabetes mellitus	79
3.5.4 Metabolický syndrom	79
3.5.5 Chronická onemocnění ledvin	79

3.5.6	Ischemická choroba srdeční a srdeční selhání	79
3.5.7	Fibrilace síní	79
3.5.8	Rezistentní hypertenze	80
3.5.9	Hypertenze v těhotenství a při laktaci	80
3.5.10	Hypertenzní krize	81
3.6	Přídavná léčba u hypertenze	83
3.6.1	Protidestičková léčba	83
3.6.2	Hypolipidemická léčba	83
	Literatura	84
4	Farmakoterapie nemocí ledvin (Vladimír Tesař)	85
4.1	Klasifikace chronického onemocnění ledvin	85
4.2	Glomerulonefritidy	87
4.2.1	Klasifikace glomerulopatií a jejich etiopatogeneze	87
4.2.2	Klinický obraz glomerulonefritid	89
4.2.3	Akutní endokapilární glomerulonefritida	89
4.2.4	Rychle progredující glomerulonefritidy	89
4.2.5	Nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů	91
4.2.6	Fokálně segmentální glomeruloskleróza	92
4.2.7	Membránózní nefropatie	92
4.2.8	IgA nefropatie	93
4.2.9	Lupusová nefritida	93
4.3	Nefrotický syndrom	94
4.3.1	Léčba otoků u nefrotického syndromu	94
4.3.2	Komplikace nefrotického syndromu, jejich prevence a léčba	94
4.4	Diabetická nefropatie	95
4.4.1	Vliv kontroly glykemie na vývoj diabetické nefropatie	96
4.4.2	Léčba arteriální hypertenze u diabetické nefropatie	97
4.4.3	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotenzinu II u diabetické nefropatie	97
4.4.4	Další antihypertenziva u pacientů s diabetickou nefropatií	98
4.4.5	Léčba hyperlipidemie u pacientů s diabetickou nefropatií	98
4.4.6	Antiagregační léčba u pacientů s diabetickou nefropatií	99
4.5	Renální a renovaskulární hypertenze	99
4.5.1	Hypertenze u nemocí ledvin (renoparenchymová hypertenze)	100
4.5.2	Renovaskulární hypertenze a ischemická nefropatie	100
4.5.3	Progrese chronické renální insuficience a její ovlivnění	101
4.6	Infekce močových cest a intersticiální nefritidy	102
4.6.1	Infekce močových cest	102
4.6.2	Tubulointersticiální nefritidy	104
4.7	Urolitiáza	105
4.8	Nemoci ledvin v těhotenství	107
4.9	Akutní selhání ledvin	107
4.9.1	Klasifikace akutního selhání ledvin	108
4.9.2	Prognóza, prevence a léčba akutního selhání ledvin	109
4.10	Chronické selhání ledvin	111
4.10.1	Klinické symptomy a laboratorní změny při chronickém selhání ledvin	111
4.10.2	Konzervativní léčba chronického selhání ledvin	113
4.10.3	Hemodialyzační léčba a její komplikace	114
4.10.4	Peritoneální dialýza a její komplikace	116
4.10.5	Transplantace ledvin	117
	Literatura	119

5 Farmakoterapie plicních nemocí (<i>Jana Skříčková, Petr Jakubec, Vladimír Koblížek, Vítězslav Kolek, Vladimíra Lošťáková, Miloš Pešek, Milan Teřl, Martina Vašáková, Monika Žurková</i>)	121
5.1 Infekce dolních cest dýchacích (<i>Petr Jakubec, Jana Skříčková</i>)	121
5.1.1 Akutní tracheobronchitida (<i>Jana Skříčková</i>)	121
5.1.2 Záněty plic – pneumonie (<i>Petr Jakubec, Jana Skříčková</i>)	125
5.1.2.1 Komunitní pneumonie	125
5.1.2.2 Nozokomiální pneumonie	128
5.1.2.3 Pneumonie u imunokompromitovaných nemocných	131
5.1.2.4 Podpůrná a symptomatická léčba pneumonií	133
5.1.3 Plicní absces (<i>Petr Jakubec, Jana Skříčková</i>)	133
5.1.4 Empým (<i>Petr Jakubec, Jana Skříčková</i>)	134
5.2 Nemoci s bronchiální obstrukcí (<i>Vladimír Koblížek, Milan Teřl</i>)	134
5.2.1 Asthma bronchiale	136
5.2.1.1 Inhalační systémy	140
5.2.1.2 Kontrolující antiastmatika – preventivní protizánětlivé léky	141
5.2.1.3 Rychle účinná úlevová antiastmatika	151
5.2.1.4 Léčba exacerbace astmatu (akutního astmatického záchvatu)	153
5.2.2 Chronická obstrukční plicní nemoc	154
5.2.2.1 Léčba stabilizované chronické obstrukční plicní nemoci	157
5.2.2.2 Léčba exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci	163
5.2.2.3 CHOPN a syndrom spánkové apnoe/hypopnoe – overlap syndrom	164
5.3 Difúzní parenchymové nemoci plic (<i>Martina Vašáková</i>)	165
5.3.1 Idiopatické intersticiální pneumonie (<i>Martina Vašáková</i>)	167
5.3.1.1 Idiopatická plicní fibróza	167
5.3.1.2 Nеспецифická intersticiální pneumonie	171
5.3.1.3 Akutní intersticiální pneumonie	171
5.3.1.4 Kryptogenní organizující se pneumonie	172
5.3.1.5 Deskvamativní intersticiální pneumonie	172
5.3.1.6 Respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením	173
5.3.1.7 Lymfocytární intersticiální pneumonie	173
5.3.1.8 Idiopatická pleuropulmonální fibroelastóza	173
5.3.2 Sarkoidóza (<i>Vítězslav Kolek</i>)	174
5.3.3 Vaskulitidy s plicní manifestací	177
5.3.3.1 Granulomatóza s polyangiitidou (<i>Vladimíra Lošťáková</i>)	177
5.3.3.2 Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (<i>Monika Žurková</i>)	179
5.3.3.3 Terapie vaskulitid v těhotenství (<i>Monika Žurková</i>)	181
5.3.4 Difúzní parenchymové nemoci plic známé etiologie (<i>Martina Vašáková</i>)	182
5.3.4.1 Exogenní alergická alveolitida	182
5.3.4.2 Pneumokoniózy	183
5.3.4.3 Plicní postižení léky a léčebnými výkony	184
5.3.5 Plicní eozinofilní infiltráty (<i>Martina Vašáková</i>)	185
5.3.6 Difúzní alveolární hemoragie (<i>Martina Vašáková</i>)	187
5.3.6.1 Goodpastureův syndrom	187
5.3.6.2 Idiopatická plicní hemosideróza	188
5.3.6.3 Antifosfolipidový syndrom	189
5.3.7 Plicní postižení v rámci systémových nemocí pojiva (<i>Martina Vašáková</i>)	189
5.3.8 Vzácné intersticiální plicní procesy (<i>Martina Vašáková</i>)	190
5.3.8.1 Plicní alveolární proteinóza	190
5.3.8.2 Lymfangioleiomyomatóza	190
5.3.8.3 Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk	191
5.4 Bronchogenní karcinom (<i>Jana Skříčková, Miloš Pešek</i>)	192

5.4.1	Léčba nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (<i>Jana Skříčková</i>)	193
5.4.1.1	Léčba NSCLC dle klinických stadií v době po stanovení diagnózy	193
5.4.1.2	Modalita systémové léčby nemalobuněčného karcinomu plic	194
5.4.2	Léčba malobuněčného karcinomu plic (<i>Miloš Pešek</i>)	202
5.4.2.1	Strategie léčby a farmakoterapie	202
5.4.3	Paliativní léčba bronchogenního karcinomu (<i>Jana Skříčková</i>)	204
	Literatura	204
6	Farmakoterapie chorob trávicího ústrojí (<i>Petr Dítě, Petr Husa, Petr Hůlek, Lumír Kunovský, Milan Lukáš, Štěpán Šembera</i>)	207
6.1	Choroby jícnu, žaludku a dvanáctníku (<i>Petr Dítě</i>)	207
6.1.1	Záněty jícnu infekční etiologie	207
6.1.1.1	Virové záněty jícnu	207
6.1.1.2	Mykotické záněty jícnu	207
6.1.1.3	Ezofagitida v průběhu infekčního onemocnění	208
6.1.2	Gastroezofageální reflux, gastroezofageální refluxní nemoc	208
6.1.2.1	Dysmotilita jícnu	210
6.1.3	Vředová choroba žaludku a dvanáctníku	210
6.1.3.1	<i>Helicobacter pylori</i> pozitivní vředy	213
6.1.3.2	<i>Helicobacter pylori</i> negativní vředy	213
6.2	Choroby střev (<i>Milan Lukáš</i>)	214
6.2.1	Choroby tenkého střeva	214
6.2.1.1	Glutenová enteropatie – celiakie, celiakální sprue	214
6.2.1.2	Syndrom bakteriálního přerůstání	215
6.2.1.3	Stavy po resekci tenkého střeva a syndrom krátkého střeva	216
6.2.1.4	Whippleova choroba – intestinální lipodystrofie	217
6.2.2	Idiopatické střevní záněty	217
6.2.2.1	Základy racionální terapie idiopatických střevních zánětů	218
6.2.2.2	Aminosalicyláty	219
6.2.2.3	Glukokortikoidy	221
6.2.2.4	Léky s imunosupresivním účinkem	221
6.2.2.5	Léky ovlivňující složení střevních mikrobiotů	222
6.2.2.6	Biologická léčba	222
6.2.3	Divertikulární choroba tlustého střeva	227
6.2.4	Infekční střevní onemocnění	227
6.2.4.1	Pseudomembranózní kolitida <i>Clostridium difficile</i>	227
6.2.4.2	Cytomegalovirová infekce	228
6.2.4.3	Ostatní bakteriální infekce	228
6.2.4.4	Střevní infekce vyvolané prvoky a hlísty	229
6.2.5	Diverzní kolitida	230
6.2.6	Ischemická kolitida	230
6.2.7	Akutní přechodná kolitida	231
6.2.8	Neutropenická kolitida	232
6.2.9	Dráždivý tračník	232
6.2.10	Habituální zácpa	233
6.2.11	Hemoroidální onemocnění	233
6.3	Nemoci biliárního systému (<i>Petr Dítě</i>)	234
6.3.1	Akutní cholecystitida	234
6.3.2	Žlučové kameny	235
6.3.3	Choledocholitiáza – kaménky ve žlučových cestách	236
6.3.4	Akutní cholangitida	236
6.4	Nemoci slinivky břišní (<i>Petr Dítě, Lumír Kunovský</i>)	236

6.4.1 Akutní pankreatitida	236
6.4.2 Chronická pankreatitida	238
6.5 Jaterní choroby (Petr Husa, Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	239
6.5.1 Akutní hepatitidy (Petr Husa)	239
6.5.2 Toxické hepatitidy (Petr Husa)	242
6.5.3 Chronické hepatitidy (Petr Husa)	243
6.5.3.1 Chronické virové hepatitidy	243
6.5.3.2 Autoimunitní hepatitida	247
6.5.3.3 Chronické hepatitidy jako stadium geneticky podmíněných jaterních chorob	247
6.5.4 Jaterní cirhóza (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	248
6.5.4.1 Léčba portální hypertenze a jejích komplikací	249
6.5.4.2 Léčba spontánní bakteriální peritonitidy	252
6.5.4.3 Léčba hepatorenálního syndromu	253
6.5.4.4 Léčba jaterní encefalopatie	253
6.5.5 Cholestatická jaterní onemocnění (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	254
6.5.6 Onemocnění podmíněná metabolicky (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	255
6.5.6.1 Hemochromatóza	255
6.5.6.2 Wilsonova choroba – hepatolentikulární degenerace	256
6.5.6.3 Porfýrie	257
6.5.6.4 Nealkoholové ztukovatění jater	259
6.5.7 Nádory jater (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	260
6.5.7.1 Hepatocelulární karcinom	260
6.5.7.2 Cholangiocelulární karcinom	261
6.5.8 Akutní jaterní selhání (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	263
6.5.9 Akutní jaterní selhání nasedající na chronické selhání (Petr Hůlek, Štěpán Šembera)	266
Literatura	267
7 Farmakoterapie v hematologii (Jan Kvasnička, Markéta Marková)	269
7.1 Léčba anemií (Markéta Marková)	269
7.1.1 Anemie z nedostatku stavebních substancí	269
7.1.1.1 Anemie z nedostatku železa	269
7.1.1.2 Anemie z nedostatku vitamínu B ₁₂ a kyseliny listové	270
7.1.2 Hemolytické anemie	271
7.1.2.1 Hemolytické anemie z poruchy erytrocytární membrány	271
7.1.2.2 Hemolytické anemie z poruchy enzymatického vybavení	272
7.1.2.3 Hemolytické anemie z poruchy tvorby hemoglobinu	272
7.1.2.4 Autoimunitní hemolytická anemie	273
7.1.2.5 Získané neimunitní hemolytické syndromy	274
7.1.3 Anemie u chronických chorob	275
7.1.4 Anemie při dřevňovém útlumu	276
7.1.4.1 Aplastická anemie	276
7.1.4.2 Čistá aplazie červené řady	277
7.2 Léčba leukemií (Markéta Marková)	277
7.2.1 Akutní myeloidní leukemie	277
7.2.2 Akutní lymfoblastová leukemie	280
7.2.3 Chronická myeloidní leukemie	281
7.2.4 Chronická lymfatická leukemie	282
7.2.5 Prolymfocytární leukemie	283
7.2.6 Vlasatobuněčná leukemie	283
7.3 Léčba myelodysplastického syndromu (Markéta Marková)	284
7.3.1 Léčba myelodysplastického syndromu s nižší rizikovostí	284
7.3.2 Léčba myelodysplastického syndromu s vysokým rizikem	286

7.4 Léčba myeloproliferativních chorob (<i>Markéta Marková</i>)	287
7.4.1 Chronická neutrofilní leukemie	287
7.4.2 Chronická eozinofilní leukemie a hypereozinofilní syndrom	287
7.4.3 Polycythaemia vera	287
7.4.4 Esenciální (idiopatická) trombocytémie	288
7.4.5 Primární (idiopatická) myelofibróza	289
7.5 Onemocnění charakterizovaná přítomností paraproteinu (<i>Markéta Marková</i>)	289
7.5.1 Monoklonální gamapatie nejistého významu	289
7.5.2 Mnohočetný myelom	290
7.5.3 Waldenströмова makroglobulinemie	291
7.5.4 Nemoc z těžkých řetězců	291
7.6 Léčba maligních lymfomů (<i>Markéta Marková</i>)	292
7.6.1 Hodgkinova nemoc	292
7.6.2 Non-hodgkinské lymfomy	293
7.6.2.1 Indolentní lymfomy	293
7.6.2.2 Agresivní lymfomy	294
7.6.2.3 Vysoce agresivní lymfomy	295
7.6.2.4 Extranodální lymfomy	295
7.6.2.5 Lymfomy z T-řady	295
7.7 Přetížení železem (<i>Markéta Marková</i>)	295
7.8 Farmakoterapie poruch hemostázy (<i>Jan Kvasnička</i>)	296
7.8.1 Hemostáza	296
7.8.1.1 Složky podílející se na fyziologické hemostáze	296
7.8.1.2 Klinické projevy a diagnostika porušené hemostázy	300
7.8.2 Krvácivé stavy – koagulopatie	301
7.8.2.1 Vrozené koagulopatie	301
7.8.2.2 Krvácení po předávkování antikoagulační léčby	304
7.8.2.3 Krvácení při poškození jater	304
7.8.2.4 Krvácení při avitaminóze K	304
7.8.2.5 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace	304
7.8.2.6 Život ohrožující krvácení	307
7.8.3 Trombocytární hemoragické diatézy	307
7.8.3.1 Trombocytopatie	307
7.8.3.2 Trombocytopenie	309
7.8.3.3 Vaskulopatie	310
7.8.3.4 Kombinované hemoragické diatézy	310
7.8.3.5 Krvácení při aktivaci fibrinolýzy	310
7.8.4 Trombofilie (hyperkoagulace)	311
7.8.4.1 Antikoagulační léčba	311
7.8.4.2 Protidestičkové léky	331
7.8.4.3 Přírozené inhibitory koagulace	341
7.8.4.4 Trombolytická léčba	341
7.8.4.5 Protektiva endotelu	342
Literatura	343
8 Farmakoterapie v revmatologii (<i>Karel Pavelka, Radim Bečvář, Šárka Forejtová, Dana Tegzová</i>)	345
8.1 Revmatoidní artritida (<i>Karel Pavelka</i>)	345
8.1.1 Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy	346
8.1.2 Biologická léčba revmatoidní artritidy	348
8.1.3 Cílené syntetické léky u revmatoidní artritidy	353
8.1.4 Strategie podávání chorobu modifikujících léků	354

8.1.5	Glukokortikoidy u revmatoidní artritidy	354
8.1.6	Doplňková léčba revmatoidní artritidy	356
8.2	Spondyloartritidy (<i>Karel Pavelka</i>)	356
8.2.1	Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova nemoc)	357
8.2.2	Psoriatická artritida	358
8.2.3	Reaktivní artritidy	359
8.3	Revmatická horečka (<i>Karel Pavelka</i>)	360
8.4	Lymeská borrelióza (<i>Karel Pavelka</i>)	360
8.5	Dna (<i>Karel Pavelka</i>)	360
8.5.1	Akutní dnavý záchvat	362
8.5.2	Hyperurikemie	362
8.6	Osteoartróza (<i>Karel Pavelka</i>)	362
8.6.1	Symptomaticky působící léky u osteoartrózy	363
8.6.2	Symptomaticky pomalu působící léky u osteoartrózy	363
8.7	Difúzní onemocnění pojivové tkáně (<i>Radim Bečvář</i>)	365
8.7.1	Systémový lupus erythematoses	365
8.7.2	Antifosfolipidový syndrom	368
8.7.3	Sjögrenův syndrom	368
8.7.4	Systémová sklerodermie	368
8.7.5	Idiopatické zánětlivé myopatie	369
8.7.6	Vaskulitidy a polymyalgia rheumatica	370
8.7.6.1	Primární vaskulitidy	370
8.7.6.2	Sekundární vaskulitidy	375
8.8	Nesteroidní antirevmatika (<i>Šárka Forejtová</i>)	375
8.8.1	Koxiby – inhibitory COX-2	378
8.8.2	Strategie podávání nesteroidních antirevmatik	378
8.9	Terapie revmatických chorob v graviditě a laktaci (<i>Dana Tegzová</i>)	380
8.9.1	Revmatické onemocnění a gravidita	380
8.9.2	Průběh gravidity u revmatických nemocí	380
8.9.3	Farmakoterapie v graviditě a laktaci	380
	Literatura	381

9 Farmakoterapie endokrinních onemocnění a léčba kortikosteroidy (*Josef Marek, Mikuláš Kosák, Jiří Widimský*) **385**

9.1	Nemoci endokrinního hypotalamu a hypofýzy	385
9.1.1	Diabetes insipidus centralis (<i>Josef Marek</i>)	385
9.1.2	Poruchy minerálové bilance (<i>Mikuláš Kosák</i>)	387
9.1.2.1	Syndrom nadměrné tvorby antidiuretického hormonu	387
9.1.2.2	Hypernatremie	387
9.1.3	Hypopituitarizmus (<i>Josef Marek</i>)	388
9.1.3.1	Léčba růstovým hormonem v dospělosti	388
9.1.4	Hypofyzární adenomy (<i>Josef Marek</i>)	389
9.1.4.1	Prolaktinomy	389
9.1.4.2	Akromegalie	394
9.1.4.3	Cushingova choroba centrálního původu	396
9.1.4.4	Jiné hypofyzární adenomy	397
9.1.4.5	Jiné expanze v oblasti tureckého sedla	397
9.2	Onemocnění štítné žlázy (<i>Josef Marek</i>)	398
9.2.1	Hypertyreóza	398
9.2.1.1	Klasická léčba hypertyreózy	398
9.2.1.2	Hypertyreóza za gravidity a laktace	401

9.2.1.3	Léčba tyreotoxické krize	401
9.2.1.4	Amiodaronem indukovaná hypertyreóza	402
9.2.2	Hypotyreóza	404
9.2.2.1	Zásady substituční léčby tyreoidálními hormony	404
9.2.2.2	Předávkování tyreoidálními hormony a nežádoucí účinky léčby	407
9.2.2.3	Myxedémové kóma	407
9.2.3	Záněty štítné žlázy	408
9.2.4	Eufunkční struma	409
9.2.5	Endokrinní oftalmopatie	409
9.2.6	Stavy po operaci štítné žlázy a po ozáření v oblasti krku	410
9.2.7	Karcinom štítné žlázy	410
9.3	Onemocnění nadledvin (<i>Josef Marek</i>)	410
9.3.1	Hyperkortizolizmus	410
9.3.2	Hypokortizolizmus	412
9.3.3	Kongenitální adrenální hyperplazie v dospělém věku	415
9.3.4	Primární hyperaldosteronizmus (Connův syndrom) (<i>Jiří Widimský</i>)	416
9.3.5	Feochromocytom (<i>Jiří Widimský</i>)	417
9.4	Hyperandrogenní stavy u žen (<i>Josef Marek</i>)	418
9.4.1	Syndrom polycystických ovarií	418
9.5	Hypogonadizmus (<i>Josef Marek</i>)	420
9.5.1	Hypogonadizmus u žen	420
9.5.1.1	Principy substituční léčby estrogenu a gestagenu	421
9.5.1.2	Spektrum přípravků pro substituční léčbu sexagenu	422
9.5.1.3	Použití androgenů při léčbě hypogonadizmu u žen	426
9.5.2	Hypogonadizmus u mužů	426
9.5.2.1	Hypogonadizmus stárnoucích mužů	426
9.5.2.2	Substituce analogy testosteronu	427
9.5.2.3	Kontraindikace a nežádoucí účinky testosteronových přípravků	429
9.5.2.4	Léčba nadměrného růstu u chlapců	429
9.5.2.5	Léčba gonadotropiny u mužů	430
9.5.3	Gynekomastie	430
9.6	Léčba kortikosteroidy (<i>Josef Marek</i>)	431
9.6.1	Farmakologie kortikoidů	431
9.6.2	Biologické účinky kortikoidů	431
9.6.3	Léčba glukokortikoidy	433
9.6.3.1	Intenzivní krátkodobá léčba glukokortikoidy	433
9.6.3.2	Prolongovaná léčba glukokortikoidy	435
9.6.3.3	Specifika jednotlivých glukokortikoidních přípravků	436
9.6.3.4	Glukokortikoidy s řízeným uvolňováním	436
9.6.3.5	Zajištění nemocných substituovaných glukokortikoidy v graviditě	437
9.6.3.6	Zajištění nemocných léčených glukokortikoidy při zátěži	437
9.6.3.7	Ukončování léčby glukokortikoidy	437
9.6.3.8	Důležité interakce glukokortikoidů	438
9.6.3.9	Nežádoucí účinky dlouhodobé glukokortikoidní léčby	439
9.6.4	Léčba mineralokortikoidy	442
	Literatura	444
10	Farmakoterapie diabetes mellitus (<i>Jan Škrha</i>)	445
10.1	Fyziologie působení inzulínu	445
10.2	Obecné zásady léčby diabetu	446
10.3	Léčba inzulínem	447

10.3.1	Druhy a charakteristiky působení inzulínu	447
10.3.2	Způsoby aplikace inzulínu	448
10.3.3	Inzulínové režimy	449
10.3.4	Indikace a taktika inzulínové terapie	449
10.3.5	Komplikace léčby inzulínem	451
10.4	Léčba perorálními antidiabetiky	451
10.4.1	Biguanidy	452
10.4.2	Deriváty sulfonylmočoviny	452
10.4.3	Glinidy (meglitinidy)	453
10.4.4	Thiazolidindiony (glitazony)	453
10.4.5	Látky s inkretinovým efektem	454
10.4.6	Glifloziny	454
10.5	Další farmakologické možnosti u diabetu	455
10.5.1	Taktika farmakoterapie diabetu 2. typu	455
10.5.2	Farmakoterapie vybraných komplikací diabetu	456
10.6	Perspektivy ve farmakoterapii diabetu	457
	Literatura	457
11	Farmakoterapie obezity (<i>Štěpán Svačina</i>)	459
11.1	Patogeneze a terapie obezity a metabolického syndromu	459
11.2	Historie farmakoterapie obezity	459
11.3	Antiobezitika používaná v USA	460
11.4	V současnosti užívaná antiobezitika	460
11.5	Redukce hmotnosti u diabetiků	465
11.6	Léky jiných skupin ovlivňující hmotnost	466
11.7	Perspektiva nových léků v léčbě obezity	468
11.8	Přípravky pro dietní léčbu obezity	469
11.9	Léky vyvolávající obezitu	469
	Literatura	470
12	Farmakoterapie metabolických osteopatií (<i>Petr Broulík</i>)	471
12.1	Osteoporóza	471
12.1.1	Výskyt osteoporózy	471
12.1.2	Patogeneze osteoporózy	471
12.1.3	Diagnostika osteoporózy	472
12.1.4	Prevence osteoporózy	472
12.1.5	Léčba osteoporózy	473
12.1.5.1	Základní léčba osteoporózy	473
12.1.5.2	Hormonální léčba	474
12.1.5.3	Antiresorpční léčba	476
12.1.5.4	Osteoanabolická léčba	478
12.1.5.5	Chirurgická léčba zlomenin	479
12.1.5.6	Léčba osteoporózy u mužů	479
12.1.5.7	Léčba osteoporózy indukované glukokortikoidy	480
12.2	Osteomalacie	481
12.2.1	Osteomalacie způsobené nedostatkem kalcia a vitamínu D	481
12.2.2	Osteomalacie při poruše metabolismu fosforu	483
12.2.3	Osteomalacie zvláštního charakteru	484
12.2.4	Kontrola a hodnocení léčby osteomalacie	484
12.3	Poruchy metabolismu kalcia	484
12.3.1	Hyperkalcemie	484
12.3.2	Hypokalcemie	486

12.4 Poruchy metabolismu fosforu	488
12.4.1 Hypofosfátemie	488
12.4.2 Hyperfosfátemie	489
12.5 Sekundární hyperparatyreóza	490
12.6 Pagetova nemoc	490
12.7 Renální osteodystrofie	491
Literatura	493
13 Farmakoterapie dyslipidemií (Michal Vrablík, Richard Češka)	495
13.1 Rozdělení poruch metabolismu lipidů a lipoproteinů	495
13.2 Indikace léčby dyslipidemií	495
13.3 Cíle léčby dyslipidemie	496
13.4 Statiny	498
13.4.1 Mechanismus účinku statinů a ovlivnění lipidogramu	498
13.4.2 Ostatní účinky statinů	499
13.4.3 Ovlivnění kardiiovaskulárního rizika statiny	499
13.4.4 Tolerance léčby statiny	500
13.4.5 Použití statinů v klinické praxi	502
13.5 Fibráty	503
13.5.1 Mechanismus účinku fibrátů a ovlivnění lipidogramu	503
13.5.2 Ostatní účinky fibrátů	504
13.5.3 Ovlivnění kardiiovaskulárního rizika fibráty	504
13.5.4 Tolerance léčby fibráty	504
13.5.5 Použití fibrátů v klinické praxi	505
13.6 Ezetimib	505
13.6.1 Mechanismus účinku ezetimibu a ovlivnění lipidogramu	505
13.6.2 Ostatní účinky ezetimibu	506
13.6.3 Ovlivnění kardiiovaskulárního rizika ezetimibem	506
13.6.4 Tolerance léčby ezetimibem	508
13.6.5 Použití ezetimibu v klinické praxi	508
13.7 Pryskyřice – sekvestranty žlučových kyselin	508
13.7.1 Mechanismus účinku pryskyřic a ovlivnění lipidogramu	509
13.7.2 Ostatní účinky pryskyřic	509
13.7.3 Ovlivnění kardiiovaskulárního rizika pryskyřicemi	509
13.7.4 Tolerance léčby pryskyřicemi	510
13.7.5 Použití pryskyřic v klinické praxi	510
13.8 Inhibitory proprotein-konvertázy subtilisin-kexin 9	510
13.8.1 Mechanismus účinku inhibitorů PCSK9 a ovlivnění lipidogramu	511
13.8.2 Ostatní účinky inhibitorů PCSK9	511
13.8.3 Ovlivnění kardiiovaskulárního rizika inhibitory PCSK9	512
13.8.4 Tolerance léčby inhibitory PCSK9	512
13.8.5 Použití inhibitorů PCSK9 v klinické praxi	515
13.9 Kombinace hypolipidemik	516
13.9.1 Důvody indikace kombinace léků ovlivňujících lipidy	516
13.9.2 Fixní kombinace statin a ezetimib	517
13.9.3 Fixní kombinace statin a fenofibrát	517
13.9.4 Fixní kombinace hypolipidemik a dalších léků	518
13.10 Budoucnost léčby dyslipidemií	518
13.10.1 Nové léky se zavedeným mechanismem účinku	519
13.10.2 Další méně běžné možnosti hypolipidemické léčby	519
13.10.3 Budoucí možnosti hypolipidemické léčby	521

13.11	Součásti diety s významným vlivem na metabolismus lipoproteinů	523
13.11.1	Omega-3 mastné kyseliny	523
13.11.2	Rostlinné steroly a stanoly	525
13.11.3	Další doplňky stravy k ovlivnění dyslipidemie	526
	Literatura	528
14	Antibiotika (Otakar Nyč, Vlastimil Jindrák, Pavla Urbášková, Vilma Marešová)	529
14.1	Zásady správné praxe v používání antibiotik a antibiotická politika (Vlastimil Jindrák, Pavla Urbášková) ...	529
14.1.1	Obecné principy správného používání antibiotik	529
14.1.2	Principy účinné a bezpečné antibiotické léčby	530
14.1.3	Epidemiologické aspekty používání antibiotik	531
14.1.4	Antibiotická rezistence	532
14.1.5	Farmakoeconomické aspekty používání antibiotik	533
14.1.6	Antibiotická politika a antibiotická střediska	534
14.2	Používání antibiotik v klinické praxi (Vlastimil Jindrák, Otakar Nyč)	537
14.2.1	Indikace antibiotické léčby	537
14.2.2	Mikrobiologické podklady pro cílenou antibiotickou léčbu	540
14.2.3	Výšetření citlivosti k antibiotikům v laboratoři a v klinické praxi	545
14.2.4	Farmakokinetické a farmakodynamické parametry antibiotické léčby	546
14.2.5	Toxicita a nežádoucí účinky antibiotik	547
14.3	Charakteristika a indikační priority hlavních skupin antibiotik (Otakar Nyč, Vlastimil Jindrák, Vilma Marešová)	547
14.3.1	Betalaktamová antibiotika	547
14.3.1.1	Penicilinová antibiotika	552
14.3.1.2	Cefalosporinová antibiotika	554
14.3.1.3	Karbapenemy	556
14.3.1.4	Monobaktamy	556
14.3.2	Aminoglykosidy	556
14.3.3	Makrolidy a azalidy	557
14.3.4	Linkosamidy	558
14.3.5	Glykopeptidy	558
14.3.6	Tetracykliny	559
14.3.7	Glycylcykliny	559
14.3.8	Chloramfenikol	559
14.3.9	Chinolony (fluorochinolony)	560
14.3.10	Nitrofurantoin	560
14.3.11	Trimetoprim a kotrimoxazol	560
14.3.12	Nitroimidazoly	561
14.3.13	Ansamyciny	561
14.3.14	Oxazolidinony	561
14.3.15	Polymyxiny	561
14.3.16	Fosfomycin-trometamol	562
14.3.17	Fidaxomicin	562
14.4	Charakteristika a stručný přehled antimykotik pro systémové použití (Otakar Nyč, Pavla Urbášková)	562
14.4.1	Polyeny	562
14.4.2	Triazoly	562
14.4.3	5-fluorocytosin	563
14.4.4	Echinokandiny	563
14.5	Úvodní antibiotická léčba (Vlastimil Jindrák, Otakar Nyč)	563
14.5.1	Sepse, těžká seps a septický šok	564
14.5.2	Respirační infekce	565
14.5.3	Infekce srdce a cév	565

14.5.4	Neuroinfekce	570
14.5.5	Urogenitální infekce	571
14.5.6	Infekce kůže a měkkých tkání	573
14.5.7	Infekce kostí a kloubů	573
14.5.8	Gastrointestinální a nitrobršišní infekce	574
14.6	Cílená antibiotická léčba (<i>Pavla Urbášková</i>)	574
14.6.1	Streptococcus pyogenes (streptokoky skupiny A)	575
14.6.2	Streptococcus agalactiae (streptokoky skupiny B)	575
14.6.3	Streptococcus pneumoniae (pneumokok)	575
14.6.4	Skupina viridujících streptokoků	576
14.6.5	Enterokoky	576
14.6.6	Staphylococcus aureus	577
14.6.7	Koaguláza negativní stafylokoky	578
14.6.8	Aerobní grampozitivní tyčky	578
14.6.9	Haemophilus influenzae	579
14.6.10	Patogenní neisserie	579
14.6.11	Legionely	580
14.6.12	Mykoplazmy a chlamydie	580
14.6.13	Gramnegativní střevní tyčky (enterobakterie)	581
14.6.14	Campylobacter jejuni a Campylobacter coli	582
14.6.15	Helicobacter pylori	582
14.6.16	Pseudomonas aeruginosa	583
14.6.17	Gramnegativní nefermentující tyčky	583
14.6.18	Nocardia a Rhodococcus	583
14.6.19	Anaerobní bakterie	584
14.7	Strategie antibiotické léčby u specifických skupin pacientů (<i>Vlastimil Jindrák, Otakar Nyč</i>)	585
14.7.1	Kriticky nemocní v intenzivní péči	585
14.7.2	Nemocní po transplantacích	585
14.7.3	Nemocní s febrilní neutropenií	586
14.8	Selhání antibiotické léčby a jeho příčiny (<i>Vlastimil Jindrák</i>)	587
14.9	Preventivní a profylaktické podávání antibiotik (<i>Otakar Nyč, Vlastimil Jindrák</i>)	588
14.9.1	Infekční endokarditida	588
14.9.2	Revmatická horečka	589
14.9.3	Meningokokové invazivní infekce	589
14.9.4	Dlouhodobá suprese bakteriurie	589
14.9.5	Antimikrobní profylaxe v chirurgických oborech	589
	Literatura	590
15	Farmakoterapie maligních onemocnění (<i>Pavel Klener</i>)	593
15.1	Stanovení rozsahu onemocnění – staging	595
15.1.1	Klasifikační systém TNM	595
15.1.2	Posuzování léčebné odpovědi	595
15.1.3	Určení zbytkové nádorové populace	596
15.2	Mechanismy nádorové proliferace	597
15.2.1	Ovlivnění nádorového růstu chemoterapií	599
15.2.2	Adjuvantní a neoadjuvantní chemoterapie	603
15.2.3	Různé možnosti posílení účinnosti chemoterapie	603
15.3	Přehled nejpoužívanějších cytostatik	604
15.3.1	Alkylační látky – genotoxická cytostatika	604
15.3.2	Interkalační látky	604
15.3.3	Látky působící rozštěpení molekuly DNA	605
15.3.4	Inhibitory DNA-topoizomerázy	605

15.3.5	Antimetabolity – inhibice klíčových enzymů metabolismu	605
15.3.6	Antimitotika – inhibice průchodu buněčným cyklem	606
15.3.7	Jiná cytostatika	607
15.3.8	Modifikované formy konvenčních cytostatik	608
15.4	Hormonální přípravky používané v onkologii	609
15.4.1	Různé způsoby antihormonálního účinku	609
15.5	Imunomodulace	610
15.5.1	Biomodulační léčba	611
15.6	Imunoterapie	613
15.6.1	Aktivní imunoterapie	613
15.6.2	Pasivní (adoptivní) imunoterapie	613
15.6.2.1	Monoklonální protilátky	613
15.7	Cílená léčba – intracelulární chemoterapie	617
15.7.1	Inhibice růstových faktorů	617
15.7.2	Inhibice receptorů pro růstové faktory	618
15.7.3	Inhibice dalších etap signálního přenosu	618
15.7.4	Inhibice regulačních proteinů buněčného cyklu	619
15.7.5	Inhibitory PARP	621
15.7.6	Inhibice angiogeneze	622
15.8	Nežádoucí účinky protinádorové farmakoterapie a jejich léčba	622
15.8.1	Poškození krevetvorby	623
15.8.2	Nevolnost a zvracení	623
15.8.3	Gastrointestinální toxicita	624
15.8.4	Poškození plic	625
15.8.5	Poškození srdce	625
15.8.6	Poškození ledvin a močového ústrojí	625
15.8.7	Poškození kůže a kožních adnex	626
15.8.8	Méně časté projevy toxicity	626
15.9	Doplňková a podpůrná léčba	627
15.9.1	Léčba infekčních komplikací	627
15.9.2	Léčba metastáz	627
15.9.3	Léčba nádorových výpotků	628
15.9.4	Léčba bolesti	628
15.10	Riziko manipulace s cytostatiky	629
15.11	Alternativní medicína v onkologii a její rizika	629
	Literatura	630
16	Terapie malnutrice a katabolizmu (Zdeněk Zadák)	631
16.1	Výskyt a příčiny malnutrice	631
16.2	Diagnóza malnutrice	632
16.2.1	Klinický obraz malnutrice	632
16.2.2	Laboratorní metody k diagnóze malnutrice	632
16.3	Indikace parenterální a enterální výživy	633
16.4	Prostředky a metody užívané k nutriční podpoře	634
16.4.1	Parenterální výživa	634
16.4.1.1	Roztoky aminokyselin	635
16.4.1.2	Cukry	639
16.4.1.3	Lipidy	639
16.4.1.4	Úprava elektrolytové rovnováhy	642
16.4.1.5	Doplnění potřeby mikronutrientů	643
16.4.2	Parenterální výživa formou all-in-one	645

16.4.3	Enterální výživa	646
16.4.3.1	Trávení a absorpce hlavních nutričních substrátů	647
16.4.3.2	Obecné vlastnosti enterálních přípravků	651
16.4.3.3	Obecné indikace a kontraindikace enterální výživy	651
16.4.3.4	Rozdělení enterálních výživ	652
Literatura	658
17	Imunomodulační léčba (Jiřina Bartůňková, Marta Sobotková)	659
17.1	Možnosti léčebných zásahů do imunitní reakce	659
17.2	Imunosuprese	660
17.2.1	Nespecifická imunosuprese	662
17.2.1.1	Kortikosteroidy	662
17.2.1.2	Imunosupresiva zasahující do metabolismu DNA	663
17.2.1.3	Imunoglobuliny v imunosupresivní indikaci, plazmaferéza, imunoabsorpce	665
17.2.2	Selektivní imunosuprese	665
17.2.2.1	Imunosupresivní antibiotika	665
17.2.2.2	Biologická léčiva ovlivňující imunokompetentní buňky	669
17.2.2.3	Kinázové inhibitory	673
17.2.3	Specifická imunosuprese	674
17.2.3.1	Specifická alergénová imunoterapie	674
17.2.3.2	Specifická imunosupresivní léčba u autoimunitních onemocnění	674
17.3	Protizánětlivá léčba	675
17.3.1	Nesteroidní protizánětlivé léky	675
17.3.2	Sulfasalazin	676
17.3.3	Antimalarika	676
17.3.4	Apremilast	676
17.3.5	Antihistaminika	676
17.3.6	Kromoglykáty	677
17.3.7	Biologická léčiva používaná k léčbě alergického zánětu	678
17.3.8	Inhibitory zánětlivých cytokinů	679
17.3.8.1	Léky namířené proti interleukinu 1	679
17.3.8.2	Léky namířené proti TNF- α	679
17.3.8.3	Léky namířené proti dalším prozánětlivým cytokinům	681
17.3.9	Léky namířené proti adhezivním molekulám	682
17.3.10	Léky namířené proti komplementovým složkám	683
17.3.11	Enzymoterapie	683
17.4	Imunostimulace	684
17.4.1	Specifická imunostimulace	684
17.4.1.1	Očkování proti infekčním chorobám	684
17.4.1.2	Protinádorové vakcíny	684
17.4.1.3	Pasivní imunizace	685
17.4.2	Nespecifická imunostimulace	685
17.4.2.1	Syntetické imunomodulátory	685
17.4.2.2	Bakteriální imunomodulátory	685
17.4.2.3	Produkty imunitního systému	686
Literatura	688
18	Psychofarmaka ve vnitřním lékařství (Martin Anders)	689
18.1	Duševní zdraví a psychofarmakologie v současné medicíně	689
18.2	Psychofarmakologická léčba nejčastějších psychických poruch u somaticky nemocných	691
18.2.1	Základní principy farmakoterapie u tělesně nemocných	692
18.2.2	Antidepresiva	692

18.2.2.1	Obecné zásady použití antidepresiv	694
18.2.2.2	Přehled užívaných antidepresiv	694
18.2.2.3	Praktická doporučení pro léčbu antidepresivy	702
18.2.3	Anxiolytika a hypnotika	702
18.2.3.1	Anxiolytika	702
18.2.3.2	Hypnotika	704
18.2.3.3	Přehled užívaných anxiolytik a hypnotik	704
18.3	Farmakoterapie psychických stavů u tělesně nemocných	705
18.3.1	Antipsychotika	706
18.3.1.1	Obecné zásady podávání antipsychotik	706
18.3.1.2	Typická (klasická) antipsychotika	708
18.3.1.3	Antipsychotika druhé generace (atypická)	709
18.4	Farmakoterapie katatonie u tělesně nemocných	710
18.5	Farmakoterapie deliriózních stavů u tělesně nemocných	713
18.5.1	Odvýkací stav od alkoholu s deliriem – delirium tremens	714
18.5.2	Delirium u somatických chorob	714
18.5.3	Delirium nasedající na demenci	715
Literatura	715
19	Farmakoterapie cerebrovaskulárních poruch (Tomáš Peisker, Pavel Kalvach, Ondřej Škoda)	717
19.1	Farmakoterapeutická prevence cerebrovaskulárních poruch	718
19.1.1	Primární prevence mozkových ischemií	718
19.1.2	Sekundární prevence mozkových ischemických poruch	718
19.1.2.1	Antiagregační léčba	719
19.1.2.2	Antikoagulační léčba	721
19.1.2.3	Antihypertenzní léčba	721
19.1.2.4	Léčba diabetu	722
19.1.2.5	Léčba hyperlipoproteinemie	722
19.1.2.6	Operační a angioplastická léčba	722
19.2	Farmakoterapie akutní cévní mozkové příhody	722
19.3	Farmakoterapie chronické ischemické mozkové poruchy	725
19.4	Farmakoterapeutická opatření při nitrolebečních hemoragiích	726
19.4.1	Ošetření mozkové intracerebrální hemoragie	726
19.4.2	Opatření při subarachnoidálním krvácení	728
Literatura	730
20	Symptomatická a paliativní terapie (Zdeněk Kalvach)	733
20.1	Paliativní péče	733
20.1.1	Paliativní analgosedace	734
20.1.2	Kombinace symptomů a kombinovaná léčba v terminální paliativní péči	735
20.1.3	Nádorová bolest a taktika její léčby	735
20.2	Bolest	736
20.2.1	Fyziologie bolesti	737
20.2.2	Syndrom chronické bolesti	738
20.2.3	Léčení bolesti	738
20.2.3.1	Běžná analgetika	738
20.2.3.2	Kodein a jeho analoga	742
20.2.3.3	Selektivní antagonisté vaniloidního receptoru TRPV1 v nervových zakončeních	742
20.2.3.4	Opiátová analgetika – anodyna	743
20.2.3.5	Analgetika – spazmolytika	744
20.2.3.6	Adjuvantní a speciální léky pro léčení bolesti	745

20.3	Horečka	745
20.4	Anorexie	746
20.5	Nauzea a zvracení	746
20.6	Singultus	747
20.7	Kašel	747
	Literatura	748
21	Farmakoterapie ve stáří (Zdeněk Kalvach, Iva Holmerová)	749
21.1	Změny farmakokinetiky a farmakodynamiky ve stáří	749
21.2	Bezpečná farmakoterapie ve stáří	750
21.3	Farmaka nevhodná u geriatrických pacientů	751
21.4	Lékové interakce	752
21.5	Opomíjené nežádoucí účinky léků u křehkých geriatrických pacientů	753
21.6	Léky, které ve farmakoterapii často chybějí	753
21.7	Farmakoterapie geriatrické křehkosti	754
	Literatura	754
22	Farmakoterapie intoxikací (Daniela Pelclová)	757
22.1	Obecné zásady léčení otrav	757
22.1.1	Symptomatická a podpůrná léčba	757
22.1.2	Primární eliminace toxické látky	758
22.1.3	Sekundární eliminace	760
22.2	Nejčastější intoxikace léky	762
22.2.1	Benzodiazepiny, zolpidem, zopiklon	762
22.2.2	Antidepresiva (thymoleptika)	762
22.2.3	Karbamazepin	764
22.2.4	Nesteroidní antirevmatika	764
22.2.5	Neuroleptika	764
22.2.6	Paracetamol	765
22.2.7	Salicyláty	766
22.2.8	Teofylin	766
22.2.9	Betablokátory (blokátory adrenergních beta-receptorů)	767
22.2.10	Antagonisté kalcia (blokátory kalciových kanálů)	768
22.2.11	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a inhibitory angiotenzinového receptoru	768
22.3	Otravy návykovými látkami	769
22.3.1	Látky a rostliny s halucinogenním a psychostimulačním účinkem	769
22.3.2	Návyková narkotika – opiáty a opioidy	771
22.4	Intoxikace houbami	772
22.4.1	Faloidní – hepatorenální syndrom	772
22.4.2	Mykoatropinový – neurotoxický syndrom	772
22.4.3	Muskarinový syndrom	772
22.4.4	Gastroenteritický syndrom	773
22.4.5	Psilocybinový syndrom	773
22.5	Uštknutí hady	773
22.5.1	Uštknutí zmijí	773
22.5.2	Uštknutí exotickými hady	773
22.6	Otravy průmyslovými látkami	773
22.6.1	Olovo (kov Saturnův)	773
22.6.2	Rtuť (kov Merkurův)	774
22.6.3	Alkoholy	774
22.6.4	Glykoly	775
22.6.5	Organofosforové insekticidy – organofosfáty	776

22.6.6	Karbamátové insekticidy	776
22.6.7	Methemoglobinizující látky	776
22.6.8	Kyanovodík a kyanidy	777
Literatura		778
23	Imunosuprese po transplantaci orgánů (Ondřej Víklický)	779
23.1	Imunosupresivní režimy	779
23.1.1	Indukční imunosuprese	779
23.1.2	Udržovací imunosuprese	779
23.1.3	Antirejekční terapie	780
23.2	Klasifikace imunosupresivních léků	780
23.2.1	Malé molekuly	781
23.2.1.1	Kortikosteroidy	781
23.2.1.2	Inhibitory kalcineurinu	781
23.2.1.3	Mykofenolát-mofetil, mykofenolát sodný	782
23.2.1.4	Inhibitory mTOR	783
23.2.2	Biologická léčba	784
23.2.2.1	Polyklonální antithymocytární protilátky	784
23.2.2.2	Monoklonální protilátky	785
23.2.2.3	Fúzní proteiny	787
23.2.2.4	Intravenózní imunoglobuliny	787
Literatura		788
24	Lysozomální střídavá onemocnění (Věra Malinová)	789
24.1	Etiologie lysozomálních střídavých onemocnění	791
24.2	Klinický obraz a diagnostika lysozomálních střídavých onemocnění	791
24.3	Léčba lysozomálních střídavých onemocnění	791
Literatura		796
Přehled použitých zkratk		797
Rejstřík věcný		815
Rejstřík generických názvů léčiv		851
Souhrn		869
Summary		870



Předmluva k 5. vydání

Vážení čtenáři,

toto již 5. vydání Farmakoterapie vnitřních nemocí má již svou tradici. První knižní vydání vyšlo před téměř čtvrtstoletím, v roce 1995, a prvé vydání jako skripta Univerzity Karlovy ještě o 10 let dříve, tedy v roce 1985. Od 4. vydání v roce 2009 uplynulo však již plných deset let a zájem o nové vydání nevyprchal. Deset let je však pro farmakoterapii ohavně dlouhá doba, zvláště když se jedná o farmakoterapii klinickou, která říká, jak se které onemocnění aktuálně medikamentózně optimálně léčí, a neomezuje se pouze na výčet léků a jejich chemickou strukturu.

Autorský kolektiv 24 kapitol tvoří 51 autorů. Z převažující části jsou to odborníci, kteří aktualizovali svoje předchozí kapitoly. Bohužel nás natrvalo opustil doc. Oldřich Vinař, DrSc., autor kapitoly Psychofarmaka ve vnitřním lékařství. Jak můžete vidět, podařilo se nám jej plnohodnotně nahradit prim. doc. Andersem. Nové kapitoly jsou dvě – prof. MUDr. Viklický, DrSc., napsal kapitolu Imunosuprese po transplantaci orgánů a MUDr. Malinová přidala kapitolu Lysozomální střádavá onemocnění. Četní autoři kapitol si přibrali jako spoluautory své spolupracovníky. Proto celkový počet autorů proti minulému vydání, kde jich bylo celkem 29, takto narostl. Tak se doplnil kolektiv specialistů v jednotlivých oborech vnitřního lékařství, kteří své kapitoly či části kapitol napsali na podkladě dlouholetých osobních zkušeností. Nesmí vás také překvapit, že v některých kapitolách si autoři vyměnili svoje pořadí. No a snad poslední autorskou novinkou je to, že se objevují místo jednoho dva editoři.

Všem autorům je samozřejmě nutno poděkovat za ochotu, že se uvolili se na publikaci podílet a sepsali příslušné kapitoly. Velký dík patří též pracovníkům nakladatelství Grada Publishing, kteří tisk i páteho vydání Farmakoterapie vzorně připravili.

Není jednoduché psát monografii o farmakoterapii. Je to proto, že se rychle objevují nové léky a ještě rychleji některé léky z lékáren přechodně nebo trvale mizí. Ale doufáme, že až na některé takové výjimky bude kniha užitečná všem, kteří alespoň někdy musí napsat internistický recept nebo se na to teprve připravují.

Bude-li se Vám kniha líbit, řekněte to svým přátelům. Naleznete-li nějaké důvody k nespokojenosti či budete-li mít jakékoliv nápad, jak ji v příštím vydání vylepšit, napište nám.

V Praze 1. května 2019 za kolektiv 50 autorů
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.,
a prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
josef.marek@vfn.cz
michal.vrablik@athero.cz

Farmakoterapie v kardiologii

Jaromír Hradec

V této kapitole je probírána farmakoterapie jednotlivých forem ischemické choroby srdeční, syndromu srdečního selhání, poruch srdečního rytmu a nejčastějších zánětlivých onemocnění srdce. Farmakoterapie dalších kardiovaskulárních onemocnění je obsahem samostatných kapitol – kap. 2 Farmakoterapie nemocí periferních cév, kap. 3 Farmakoterapie arteriální hypertenze a kap. 13 Farmakoterapie hyperlipoproteinemií a dyslipoproteinemií.

1.1 Farmakoterapie ischemické choroby srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je definována jako ischemie myokardu, a to buď klidová, nebo při zvýšení nároků na kyslík, např. při námaze. Jejím patofyziologicko-anatomickým podkladem je nejčastěji koronární ateroskleróza, ale může vzniknout i na jiném podkladě organickém (embolie, vaskulitidy) nebo funkčním (koronární spazmy, porucha relaxace arterioli), event. se mohou jednotlivé faktory kombinovat.

V průmyslově rozvinutých zemích je ischemická choroba srdeční nejčastější příčinou mortality dospělé populace. Důslednou primární a sekundární prevencí se však v posledních 30 letech podařilo v rozvinutých zemích snížit mortalitu na ICHS přibližně o 50 %. Nové efektivnější způsoby léčby jsou ale odpovědné jenom za menší část tohoto poklesu. Daleko větší význam mají změny životního stylu (např. omezení kouření cigaret a změny stravovacích návyků, vedoucí k poklesu plazmatických koncentrací lipidů) a psychosociální faktory. V bývalém Československu, podobně jako i v ostatních

zemích východní Evropy, od začátku sedmdesátých let minulého století kardiovaskulární mortalita naopak neustále narůstala. Vyvrcholila koncem osmdesátých let, kdy jsme spolu s Maďarskem zaujímali smutný primát – přední místa ve světovém žebříčku prevalence ICHS. Údaje z posledních let však dávají důvod ke značnému optimizmu. Od konce osmdesátých let minulého století je také v České republice zaznamenán jednoznačný trend ke snižování kardiovaskulární mortality. Příčiny tohoto významného poklesu jsou nepochybně komplexní. Významně se na něm podílí zdravější výživa a omezení kouření v některých skupinách obyvatelstva, ale také postupně se zlepšující diagnostika a léčení hypertenze a hyperlipoproteinemií, větší dostupnost léků a účinnější léčebné postupy akutních kardiovaskulárních stavů, jako jsou akutní koronární syndromy a mozkové cévní příhody.

Ischemická choroba srdeční má široké spektrum klinických projevů. Jednotlivé klinické formy se mohou navzájem různě kombinovat (tab. 1.1).

Tab. 1.1 *Klinické formy ischemické choroby srdeční*

Formy akutní	Formy chronické
nestabilní angina pectoris	asymptomatická ICHS
akutní infarkt myokardu: <ul style="list-style-type: none"> • s elevacemi úseků ST (STEMI) • bez elevací úseků ST (NSTEMI) 	angina pectoris: <ul style="list-style-type: none"> • námahová • smíšená • variantní
náhlá srdeční smrt	stav po infarktu myokardu dysrytmická forma ICHS chronické srdeční selhání

1.1.1 Primární a sekundární prevence ischemické choroby srdeční

Příčiny vzniku ischemické srdeční choroby nejsou známy. Neexistuje proto účinná kauzální léčba, umíme pouze do jisté míry odstraňovat symptomy a léčit komplikace. Jsou ale známy určité stavy nebo faktory, které pravděpodobnost vzniku ICHS a rychlost jejího rozvoje mnohonásobně zvyšují. Označují se jako **rizikové faktory**. K těm hlavním patří:

- dyslipoproteinemie
- hypertenze
- diabetes mellitus
- kouření
- obezita, zejména abdominálního typu
- rodinná dispozice
- mužské pohlaví
- vyšší věk

S výjimkou posledních tří jsou všechny ostatní ovlivnitelné, a právě v tom spočívá prevence ICHS. Je totožná s prevencí aterosklerózy jiných částí tepenného řečiště, např. ischemické choroby dolních končetin (viz kap. 2) nebo cerebrovaskulární ischemické choroby (viz kap. 19). Formálně rozlišujeme prevenci primární a sekundární.

■ Primární prevence

Primární prevence spočívá ve vyhledávání osob s nakupením rizikových faktorů a vysokým rizikem ICHS a v komplexním ovlivnění těchto rizikových faktorů s cílem zabránit vzniku aterosklerózy a jejím klinickým manifestacím.

Prospěšnost malých dávek *kyseliny acetylsalicylové* (ASA) v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění je kontroverzní. V roce 1989 byly publikovány výsledky velké americké primárně preventivní studie US Physician's Health Study, ve které bylo 22 071 mužů-lékařů rozděleno na dvě poloviny, z nichž jedna užívala obden ASA (ASPIRIN 325 mg) a druhá placebo. Po průměrné době sledování 4,8 roku se sice ve skupině s ASA snížila incidence infarktu myokardu o 44 %, ale nesnížila se kardiovaskulární mortalita. V podobné menší britské studii bylo randomizováno 5139 mužů-lékařů, z nichž 66 % dostávalo ASA v dávce 500 mg/den. Po šesti letech sledování nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl proti placebo ani v incidenci infarktu myokardu, ani v kardiovaskulární mortalitě. V obou studiích byl ale zaznamenán mírný vzestup výskytu těžkých mozkových krvácení u mužů, kteří užívali ASA.

U žen je situace ještě nejasnější. Do výše uvedených dvou velkých primárně preventivních studií byli zařazeni pouze muži. Odpověď na otázku, zda dlouhodobé preventivní užívání malých dávek ASA u žen může snížit riziko komplikací ICHS, především infarktu myokardu (IM), měla přinést velká prospektivní studie, jejíž výsledky byly publikovány v roce 1991. Celkem 87 678 amerických zdravotních sester, které podle vlastního sdělení užívaly pravidelně ASA, mělo po šesti letech proti normální populaci o 27 % nižší výskyt prvního IM. Nicméně ani kardiovaskulární, ani celková mortalita se proti všeobecné populaci nelišily. Později byly publikovány výsledky jiné velké primárně preventivní studie u žen – Women's Health Study (WHS). Zúčastnilo se jí bezmála 40 000 zdravých žen ve věku ≥ 45 let, které byly randomizovány ke dvojité zaslepenému užívání buď 100 mg ASA obden, nebo placebo. Po více než desetiletém sledování se ukázalo, že malá dávka ASA vedla ke statisticky významnému snížení výskytu všech kardiovaskulárních příhod (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktů myokardu a cévních mozkových příhod) o 26 % pouze u podskupiny žen starších 65 let. U všech pak došlo k mírnému poklesu výskytu cévních mozkových příhod o 17 %, což dosáhlo statistické významnosti ($p = 0,04$).

Závěr z těchto primárně preventivních studií je, že dlouhodobé primárně preventivní užívání malé dávky ASA (např. ANOPYRIN, Zentiva, nebo GODASAL, Pro. Med.CS) v dávce 100 mg denně nelze doporučit všem, protože poměrně nevelký prospěch z mírného poklesu výskytu kardiovaskulárních příhod je neutralizován mírným vzestupem rizika krvácivých komplikací. Odůvodněné je preventivní podávání malé dávky ASA u mužů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a u starších žen (≥ 65 let).

Dlouhá léta se vedla diskuse o významu užívání malých dávek **estrogenů** nebo kombinace estrogenů s malými dávkami gestagenů v primární prevenci ICHS u postmenopauzálních žen. Observační studie naznačovaly, že postmenopauzální ženy, které užívají hormonální substituční léčbu, mají o 35–50 % nižší riziko ICHS a osteoporózy. Velká klinická intervenční studie Women's Health Initiative Study i další intervenční studie však jednoznačně prokázaly, že u žen v průběhu prvního roku po zahájení hormonální substituční léčby naopak významně stoupá riziko vzniku akutní koronární příhody. Proto se dnes zahájení hormonální substituční léčby za účelem snížení kardiovaskulárního rizika nedoporučuje. Jednoznačnou indikací k dlouhodobé hormonální substituční léčbě zůstává pouze prevence osteoporózy u žen s vysokým rizikem jejího vzniku. U těch žen, které již hormonální substituční léčbu užívají, zůstává

rozhodnutí o jejím pokračování na klinické úvaze lékaře a rozhodnutí lékařem informované ženy. Lékař musí zodpovědně zvažovat absolutní individuální kardiovaskulární riziko proti jasnému riziku karcinomu dělohy a možnému riziku karcinomu prsu.

Také preventivní podávání *niacinu*, event. v kombinaci s dalšími vitaminy komplexu B, není podloženo důkazy o jeho prospěšnosti v kardiovaskulární prevenci. Niacin snižuje zvýšenou plazmatickou koncentraci homocysteinu, která patří mezi novější rizikové faktory ICHS. Výsledky celé řady klinických studií s farmakologickým snižováním homocysteinu však uniformně ukázaly, že snížení koncentrace homocysteinu nevede ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Je tedy jasné, že mírná hyperhomocystenemie je jen „markerem“ zvýšeného kardiovaskulárního rizika, nikoliv jeho příčinou.

Podobně neexistují žádné důkazy o prospěšnosti preventivního užívání antioxidantů, antioxidačních vitaminů a jejich nejrůznějších kombinací. Žádná z dosud provedených velkých klinických studií neprokázala, že by jejich podávání bylo spojeno se snížením kardiovaskulárního rizika.

■ Sekundární prevence

Sekundární prevence spočívá v důsledné intervenci všech ovlivnitelných rizikových faktorů u osob s klinicky manifestovanou ICHS, zejména u osob po prodělaném infarktu myokardu či po chirurgickém nebo katetrizačním revaskularizačním zákroku, s cílem zabránit nebo alespoň zpomalit další progresi nemoci (viz podrobněji kap. 1.1.3).

Farmakologické intervence jednotlivých rizikových faktorů ICHS jsou podrobně popsány v jiných kapitolách této knihy, proto na ně odkazujeme – hyperlipoproteinemie viz kap. 13, hypertenze viz kap. 3, diabetes mellitus viz kap. 10 a obezita viz kap. 11.

1.1.2 Angina pectoris

Anginózní bolest je projevem ischemie myokardu. Ne každá ischemie myokardu je však provázena bolestí. Nebolestivé záchvaty nazýváme **němá ischemie**. Projevují se pouze elektrokardiografickými změnami (depresemi úseků ST) při ambulantním monitorování EKG nebo při ergometrii. Jejich prognostický význam je však stejný jako u záchvatů anginózních. U některých nemocných se objevují pouze záchvaty němé ischemie, u některých jen záchvaty anginy pectoris, u většiny se však obě for-

my kombinují. Pro další osud nemocného i pro léčebnou strategii je rozhodující celková ischemická zátěž myokardu (celkové trvání všech ischemických epizod, němých i bolestivých, za 24 hodin).

U každého nemocného s anginou pectoris je třeba vyšetřit rizikové faktory ICHS. Cílem léčby je:

- Zlepšit prognózu nemocného prevencí vzniku srdečního infarktu a kardiovaskulární smrti. Základním prostředkem k dosažení tohoto cíle je důsledná intervence všech ovlivnitelných rizikových faktorů (viz příslušné kapitoly) a prevence komplikací, především koronární trombózy podáváním antiagregancií.
- Odstranit nebo alespoň zmenšit potíže nemocného. Toho se snažíme dosáhnout bohatou paletou antianginózních léků a v indikovaných případech také intervenčními katetrizačními technikami (PCI – percutaneous coronary intervention) nebo kardiochirurgickým zákrokem – implantací aortokoronárních bypassů (CABG – coronary artery bypass grafting).

Antiagregační léčba – Antiagregační léčba snižuje u nemocných s anginou pectoris a pravděpodobně i němou ischemií riziko komplikací (infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti) o 23 %.

Nejužívanějším lékem je *kyselina acetylsalicylová* (např. ANOPYRIN, Zentiva, ASPIRIN, Bayer, GODASAL, Pro.Med.CS, a další). Antiagregační účinek je dán ireverzibilní blokádou cyklooxygenázy-1, klíčového enzymu v syntéze tromboxanu A₂, který je nezbytný k aktivaci destiček. Optimální antiagregační dávka není přesně známá, pohybuje se v rozmezí 100–200 mg denně a je tendence spíše k jejímu snižování. Po vysazení léčby se normální funkce destiček obnovuje asi za 10 dnů.

Kyselina acetylsalicylová by měla být rutinně podávána ve výše doporučené antiagregační dávce (u nás obvykle ANOPYRIN nebo GODASAL 1 tbl. 100 mg denně) všem nemocným s manifestní ICHS, tedy i všem nemocným s anginou pectoris nebo němou ischemií, kteří nemají kontraindikace. Kontraindikacemi jsou alergie na ASA nebo její intolerance, nejčastěji ze strany zažívacího traktu, aktivní vředová gastroduodenální choroba a anamnéza krvácení do zažívacího traktu. U nemocných, kteří mají kontraindikace nebo netolerují ASA, jsou k dispozici alternativní antiagregancia.

Nejpoužívanějším thienopyridinovým antiagreganciem je *klopidoogrel* (např. TROMBEX, Zentiva, PLAVOCORIN, Sandoz, CLOPIDOGREL MYLAN, Mylan, a další). Antiagregační účinek je dán inhibicí aktivace destiček zprostředkované adenosindifosfátem a nastupuje až za několik dnů. Podává se jedenkrát denně v dávce 75 mg, je velmi dobře tolerován a má nižší riziko vzniku leukopenie než dříve používaný *tiklopidin*. Podle výsledků

velké studie CAPRIE klopido-grel snižuje výskyt aterosklerotických komplikací bez ohledu na jejich lokalizaci (infarkty myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a periferní tepenné uzávěry) asi o 9 % více než ASA.

Novější thienopyridin – *prasugrel* (EFIENT, Eli Lilly, tbl. 5 a 10 mg) je účinnější než klopido-grel. Vzhledem k vysoké ceně je prozatím hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění současně s ASA v sekundární prevenci pouze u nemocných s akutními koronárními syndromy (AKS), u kterých byla provedena vysoce riziková intrakoronární intervence (PCI), nebo u nemocných, u kterých došlo k trombóze implantovaného intrakoronárního stentu při užívání klopido-grelu.

Dalším z novějších protidestičkových léků je *tika-grelor* (BRILIQUE, AstraZeneca, tbl. 90 mg). Je to reverzibilní thienopyridinový blokátor destičkových receptorů pro ADP, který je v prevenci kardiovaskulárních příhod u nemocných po prodělaném infarktu myokardu účinnější než klopido-grel a současně představuje nižší riziko krvácivých komplikací. Podobně jako prasugrel je vzhledem k vysoké ceně prozatím hrazen z veřejného zdravotního pojištění jen u nemocných po prodělaném AKS s PCI, kteří mají mimořádně vysoké riziko následných kardiovaskulárních příhod.

Před plánovanými chirurgickými zákroky, zejména většími, se doporučuje ASA i jiná antiagregancia přibližně v týdenním předstihu vysadit, aby operační pole zbytečně nekrvácelo.

Dříve doporučovaný *dipyridamol* dnes vzhledem k relativně slabému antiagregačnímu účinku a možnému zhoršení ischemie myokardu zlodějským fenoménem („steal syndrome“) nepoužíváme. Kombinaci dipyridamolu s řízeným uvolňováním (200 mg) a malé dávky ASA (30 mg) – AGGRENOL (Boehringer Ingelheim, cps. ret.) si oblíbili jako alternativní antiagregans v sekundární prevenci cévních mozkových příhod neurologové. O prospěšnosti této kombinace v kardiovaskulární prevenci však chybí přesvědčivé důkazy.

Antianginózní léčba – K dispozici jsou následující skupiny léků:

- betablokátory
- nitráty
- blokátory kalciových kanálů
- ostatní antianginózní léky

Přípravky z různých skupin lze vzájemně kombinovat. Léčbu obvykle zahajujeme monoterapií, pokud je nedostatečně efektivní, přecházíme na dvojkombinaci a u vysoce symptomatických nemocných výjimečně i na trojkombinaci léků. Výběr konkrétního přípravku závisí na frekvenci záchvatů anginy pectoris a na eventuelních přidružených chorobách.

■ Betablokátory

Látky blokující beta-adrenergní receptory jsou velmi účinnými antianginózními léky. Zvyšují toleranci zátěže a snižují počet symptomatických i němých epizod ischemie myokardu. Jako jediná skupina antianginózních léků mají také příznivý vliv na prognózu nemocných s ICHS. Řada klinických studií prokázala, že snižují celkovou mortalitu nemocných po prodělaném infarktu myokardu v průměru o 20 %, výskyt náhlé smrti dokonce o 30 % a výskyt reinfarktů v prvním roce o 35–40 %. Proto jsou u nemocných s anginou pectoris antianginózními léky první volby. Teprve při jejich nedostatečném účinku je kombinujeme s jinými antianginózními léky, např. s dlouhodobě působícími nitráty, blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu nebo s *trimetazidinem*. Je možná i jejich kombinace s dalším bradykardizujícím antianginózním lékem – *ivabradinem*.

Antianginózní účinek je dán snížením spotřeby kyslíku v myokardu při negativně inotropním a negativně chronotropním působení. Zvyšují fibrilační práh při akutní ischemii myokardu a mají antiarytmický účinek. Při kombinaci s nitráty a blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu (*cave*: nesmí se kombinovat s tzv. bradykardizujícími blokátory kalciového kanálu, tj. s *verapamilem* a *diltiazemem*) zabraňují reflexní tachykardii z vazodilatace.

Ukončení léčby betablokátory nesmí být náhlé, musí se vysazovat postupně během několika dnů, jinak hrozí vznik akutního infarktu při náhlém vzestupu spotřeby kyslíku v myokardu. U **variantní anginy** jsou betablokátory kontraindikované, protože mohou vyvolat nebo zesilovat koronární spazmy.

Betablokátory mají řadu nežádoucích účinků a z nich vyplývajících kontraindikací. Sinusová bradykardie je při nich pravidlem. Snížení mortality se zdá být přímo úměrné bradykardizujícímu účinku. Snížení srdeční frekvence na 50–60/min v klidu je žádoucí, protože zlepšuje perfuzi koronárních tepen. Bradykardie pod 50/min však může být symptomatická a může limitovat podávanou dávku. Závažnější komplikací jsou síňkomorové blokády a zhoršení systolické funkce levé komory. Při akutním nebo akutně zhoršeném srdečním selhání jsou kontraindikovány. U ischemické choroby dolních končetin mohou zhoršit klaudikace, event. vyvolat Raynaudův fenomén.

Významnou roli hraje **kardioselektivita**. Neselektivní přípravky (např. *metipranolol*, *propranolol*, *bopindolol*) blokují nejen receptory beta₁, ale i beta₂, a proto mají také účinky bronchokonstrikční a metabolické. U astmatiků a nemocných s chronickou obstrukční pulmonální chorobou s astmatem mohou vyvolat astmatický záchvat.