

New EU MAGAZINE of MEDICINE



čtvrtletník ● ročník 3 ● 1/4 ● 2008

Téma:

Kardiologie/Diabetologie

Cicatridina®

Natrium hyaluronicum 5 mg ■ Poševní čípky



Novinka

- URYCHLENÍ HOJENÍ
- PODPORA REEPITALIZACE
- ZMÍRNĚNÍ SUCHOSTI
- vaginální sliznice a děložního čípku

Zkrácená informace o výrobku:

Název: Cicatridina®. **Forma:** Poševní čípky. **Složení:** sodná sůl kyseliny hyaluronové 5 mg, olejový výtažek z pupačníku asijského 60 mg, olejový výtažek z měsičku lékařského 60 mg, olejový výtažek z aloe pravé 60 mg, esenciální olej z čajovníku australského 2 mg. **Indikace:** Doplňkový přípravek při obnově atrofických a dystrofických stavů vaginální sliznice. Napomáhá hojení po porodu, gynekologické chirurgii, při dystrofích po chemoterapii, ionizačním záření, při vyschání sliznice i z důvodu nedostatku estrogenu. **Kontraindikace:** Zjištěná přecitlivost na některou složku tohoto přípravku. **Způsob užití:** 1 čípek večer zasuňte hluboko do pochvy. **Balení:** 10 poševních čípků po 2 g. **Způsob uchovávání:** Pokud možno při teplotě 4–25 °C. Chránit před světlem a teplem. **Výroba:** FARMA-DERMA s.r.l. ul. Via dei Bersaglieri 10, 40010 Sala Bolognese (BO), Itálie. **Distributor:** AXONIA, a.s. Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4.

ZDRAVOTNICKÝ PROSTŘEDEK CE 0373

Přípravek není vázan na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojistění.

AXONIA

Axonia, a.s., Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4
www.axonia.cz, www.cicatridina.cz



FARMA - DERMA
FARMA-DERMA s.r.l., Itálie

0002077

Editorial

Milé čtenářky, milí čtenáři,

nedávno jsem se zúčastnila kurzu, na kterém mě zaujala zmínka o oboru zabývajícím se lidským vnímáním okolního prostoru a tím, jak na nás může působit interiér, ve kterém se pohybujeme.

V současném přetechnizovaném světě plném stresu je velmi důležité, abychom hledali cestu, jak si sami vytvořit prostředí, v němž se budeme cítit dobře a nalezneme rovnováhu mezi sebou a okolním prostorem. Uvědomili jste si někdy, kolik času denně strávíte v zaměstnání a často i v jediné místnosti? Napadlo vás, jak na člověka působí prostředí, interiér, ve kterém se pohybujete?

Nebo jinak. Zamysleli jste se někdy nad tím, jaký vliv má prostředí zdravotnických zařízení na pacienty? Pokud jste se nad těmito souvislostmi ještě nikdy nepozastavili nebo si říkáte, že nemáte čas se zabývat věcmi, které nesouvisí s vaším zaměstnáním či praxí, pak věřím, že vás zaujmí naše nová rubrika „Euro Image“. Právě zde se dozvíte, jak mohou působit barvy a tvary v interiéru, jak nás dokážou pozitivně či negativně ovlivňovat či jak je možné získat z nich energii. Více se můžete dočíst v článku „Využití barev a tvarů v lékařské praxi aneb Jak můžete ovlivnit prostředí své ordinace“. Postupně vám ukážeme evropské soukromé praxe, které si již dnes uvědomují důležitost barev i tvarů v ambulancích, a přineseme rozhovory s některými z vás a vaše názory.

Vzhledem k tomu, že jsme především odborný časopis, upozorňujeme vás i na novinky, které se objeví v letošním roce, případně v následujících letech na poli kardiologie a diabetologie. Novinkám v léčbě ve zmíněných oborech věnujeme v tomto čísle velkou pozornost, neboť rok 2008 je na novinky skutečně velmi bohatý.

„Co nového můžeme očekávat v léčbě kardiovaskulárních chorob?“ Touto otázkou se zabývá profesor Jan Bultas, CSc., z Ústavu farmakologie, 3. LF UK, Praha a ve svém článku se zamýslí nad dvěma faktami. Prvním z nich je skutečnost, že kardiovaskulární choroby mají již 90 let smutné prvenství v přičinách úmrtí populace. Druhým pak zjištění, že do léčby onemocnění srdce a cév v zemích naší kulturně-ekonomickej oblasti plyně téměř polovina všech peněz ve zdravotnictví.

Nelze se pak divit, že farmaceutické společnosti vynakládají enormní prostředky na vývoj nových léčebných postupů. Tématem „Novinky v léčbě diabetu“ nás provede MUDr. Ludmila Brunerová z Diabetologického centra, II. Interní kliniky FNKV a 3. LFUK, Praha.

Mimo novinek v oblasti kardiologie a diabetologie vám přinášíme další zajímavé články, které, jak věřím, vás jistě zaujmou. Vzhledem k navázané spolupráci s časopisem Psychologie DNES můžete s některými čísly NEUMM obdržet i tento časopis zdarma. Proč právě Psychologie DNES? Protože nemoci ovlivňují také psychiku a naopak stres a duševní nepohoda nemoci vyvolávají. Více o tomto periodiku se dozvíte na www.portal.cz/pd.

Jana Dosoudilová,
šéfredaktorka



Vydavatel:

Medical Press s.r.o.
V Zápolí 1262/28
141 00 Praha 4

Adresa Redakce:

Medical Press, s.r.o., NEUMM
Boženy Němcové 1881/5
120 00 Praha 2
Tel.: 224 240 832
Fax: 224 240 833

Excerpováno v Bibliografia Medica Čechoslovaca**ISSN:**

Šéfredaktor: Mgr. Jana Dosoudilová
tel.: 737 203 166
e-mail: j.dosoudilova@neumm.cz

Odborný redaktor: MUDr. Juraj Minárik
e-mail: redakce@neumm.cz

Manažer marketingu a inzerce: Miroslav Horbas
tel.: 731 907 320
e-mail: m.horbas@neumm.cz

Grafická úprava: Martin Něrges

Tisk: Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Objednávky inzerce: inzerce@neumm.cz

Webové stránky: www.neumm.cz

Zkratka pro citace: NEUMM

Toto číslo vychází: 31. 3. 2008

1802-1298, MK ČR: E 15522

Distribuce:

Casus Direct Mail a.s., Žilinská 5, 141 00, Praha 4

Redakční rada

Předseda

as. MUDr. Martina Olejárová, CSc.

Členové

prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc.
RNDr. Milada Dobiášová, DrSc.
prof. MUDr Andrej Dukát, DrSc.
prof. RNDr. Ing. Stanislav Ďoubal, CSc.
prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.
prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.
PharmDr. Ján Mazag
MUDr. Eva Medová

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
prof. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc.
doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.
prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.
prof. MUDr. Jiří Vítověc, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. jun.

Poradní sbor:

MUDr. Miloš Bareš
doc. RNDr. Petr Kleméra, CSc.
MUDr. Richard Kobza
MUDr. Sylva Kobzová
MUDr. Astrid Matějková
MUDr. Ivo Minárik
MUDr. Aleš Omáčka
MUDr. Petr Smejkal

Články uveřejněné v tomto časopise vyjadřují názory autorů. Redakce neodpovídá za správnost léčebných a diagnostických postupů popisovaných autory. Za obsah a zpracování reklamních sdělení odpovídá zadavatel.
Redakce neodpovídá za kvalitu a účinnost výrobků a služeb nabízených v inzerátech a reklamách.

8 EURO TERAPIE

Jan Bultas, Debora Karetová

Co nového můžeme očekávat v léčbě kardiovaskulárních chorob?**18** EURO TERAPIE

Ludmila Brunerová

Novinky v léčbě diabetu**22** EURO MEDIKAMENTY

Dita Schöndorfová

Hormonální substituční terapie a hypertenze**27** EURO TERAPIE

Radomíra Kožnarová

Invazivní kontinuální senzory glykemie**31** EURO FARMAKOEKONOMIKA

Vojtěch Mészáros, Roman Kerekeš

Farmakoekonomický model dodatečných nákladů léčby vysoce koncentrovanými, purifikovanými omega-3 polynenasycenými mastnými kyselinami v ČR**38** EURO LIFE STYLE

Daniela Kramulová

Jídlo jako vášeň**41** EURO DESIGN

Michal Zachar

Využití barev a tvarů v lékařské praxi aneb jak můžete ovlivnit prostředí vaší ordinace**44** EURO POHLED NA SLOVENSKO

Bernadetta Janurová

Nevšedná výpomoc**Co nového můžeme očekávat v léčbě kardiovaskulárních chorob?**

Jan Bultas, Debora Karetová

Za posledních sto let se jen jedenkrát přihodilo, že zemřelo více lidí na nějakoujinou chorobu než na kardiovaskulární choroby. Došlo k tomu jen v roce 1918, kdy miliony lidí válkou zdecimované populace podlehly španělské chřipce. Od té doby, tj. již 90 let, mají kardiovaskulární choroby smutné prvenství. To je hlavním důvodem, proč má léčba onemocnění srdce a cév výjimečné postavení. Druhou příčinu exkluzivity představuje skutečnost, že do léčby onemocnění srdce a cév v zemích naší kulturně-ekonomickej oblasti plyně téměř polovina všech finančních prostředků spotřebovaných ve zdravotnictví. Nelze se pak divit, že farmaceutické společnosti vynakládají enormní prostředky na vývoj nových léčebných postupů a donedávna jsme byli svědky vstupu řady vskutku inovativních léků na nás trh. V posledních letech se situace bohužel dramaticky změnila a v přehledech výsledků klinických terapeutických studií na kardiologických megakongresech jsme byli svědky prezentace řady negativních studií. Podívejme se, jaký je současný stav a co nového lze očekávat od vývoje.

Novinky v léčbě diabetu

Ludmila Brunerová

Diabetes mellitus postihuje v současné době celosvětově kolem 170 milionů lidí, které v případě neuspokojivé kontroly glykemie a přítomnosti dalších rizikových faktorů ohrožuje rozvojem mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Představuje tak značnou zdravotní a finanční společenskou zátěž. S vědomím nutnosti optimalizovat kompenzací diabetu vyvíjejí přední farmaceutické firmy nové strategie léčby diabetu, z nichž některé v posledních letech dramatickým způsobem rozšířily paletu našich terapeutických možností. V léčbě diabetiků 2. typu se recentně začaly ve světě používat agonisté GLP-1 (glukagon-like peptid-1) a antagonisté endokanabiodových receptorů. První z uvedených skupin se v průběhu pár měsíců dočkáme i v České republice.

Kontinuální senzory glykemie

Radomíra Kožnarová

Výzkum nových technologií v diabetologii doznal v posledních letech velkého rozmachu. Dokazuje to mimo jiné i fakt, že se objevují nové, plně funkční kontinuální monitory glykemii. Tyto systémy zatím nejsou kvůli své finanční náročnosti na našem trhu plně k dispozici v podobě přístrojů hrazených zdravotními pojišťovnami. Dosavadní zkušenosti se zapůjčenými přístroji ve větších diabetologických centrech však ukazují, že jsou dobrými pomocníky při změně terapie a v případě jejich větší dostupnosti budou mít i značný edukační význam. V budoucnu pak propojení kontinuálního senzoru glykemie s externí či implantabilní inzulinovou pumpou může přinést zvrat v léčbě diabetu v podobě tzv. uzavřeného okruhu.

Hormonální substituční terapie a hypertenze

Dita Schöndorfová

Klimakterium a HT

Hormonální substituční terapie (HT) je skupina přípravků obsahující pohlavní hormony, užívaná při estrogenním deficitu s cílem minimalizovat akutní a subakutní projevy klimakterického syndromu a preventivně působit proti vzniku chronických změn v postmeno-pauzálním období. Klinické projevy akutního klimakterického syndromu jsou tak nejčastější indikací k nasazení HT a kardiovaskulární systém Protektivní vliv HT v primární prevenci ICHS byl doložen v rozsáhlých observačních studiích a jejich metaanalýzách. Výsledky prospektivních randomizovaných intervenčních studií vedly k opuštění indikace HT jako primární i sekundární prevence ICHS.

Farmakoekonomický model dodatečných nákladů léčby vysoce koncentrovanými, purifikovanými omega-3 polynenasycenými mastnými kyselinami v ČR

Vojtěch Mészáros, Roman Kerekeš

Změna životního stylu a rostoucí životní úroveň spojená s nadspotřebou je příčinou nárůstu incidence chronických kardiovaskulárních onemocnění. Stále více zemí se snaží vyrovnat s nárůstem výdajů na jejich prevenci, diagnostiku i léčbu. Jedny z nejvyšších jsou náklady spojené s léčbou a dispenzarizací pacientů, kteří překonal infarkt myokardu. Na základě výsledků klinické studie GISSI-Prevenzione je možné přidáním vysoce koncentrovaných a purifikovaných omega-3 polynenasycených mastných kyselin k standardní léčbě dosáhnout výrazného snížení rizika náhlé smrti. Přípravky, které tyto látky obsahují, mohou na základě modelu dodatečných nákladů představovat nákladově efektivní řešení zlepšení prognózy pacientů v ČR.

Jídlo jako vášeň

Daniela Kramulová

Jídlo nepředstavuje jen uspokojení jedné ze základních potřeb. Má úzký, často poměrně komplikovaný, vztah k naší psychice. Jíme, co máme právě po ruce. Jen utišit hlad a moc se nezdržovat. Jíme, abychom žili. Do výběru a přípravy pokrmů ale dokážeme zapojit až netušené kreativní schopnosti, získání žádoucích ingrediencí neváháme věnovat čas a energii. Bez chutí, barev a vůni jídla by nás život ztratil smysl. Žijeme, když jíme (když nakupujeme, vaříme, pečeme, servírujeme). „Jak vlastně vypadá zdravý vztah k jídlu?“ ptám se psychiatičky Hany Papežové, odbornice v oblasti poruch příjmu potravy.

Využití barev a tvarů v lékařské praxi aneb Jak můžete ovlivnit prostředí vaší ordinace

Michal Zachar

Každý den na člověka působí přemíra nejrůznějších podnětů. Technika i technologie se vyvíjejí čím dál rychleji, ale místo toho, aby nám svým zdokonalováním napomohly získat více volného času i pohody, paradoxně nás dostávají do stále většího stresu. A my stále více toužíme po rovnováze v sobě samých i ve svém okolí. Co na nás působí při návštěvě lékařské ordinace více? Prostředí, jímž je lékař obklopen, anebo jeho vlastní osobnost?

Nevšedná výpomoc!

Bernadetta Janurová

Akože ináč môže byť s našimi ratolestami. Sú naším jediným a najväčším bohatstvom. Sú to jedinečné stvorenia, nepoškvrnené, čisté a sväté. Naša nádej a budúcnosť. Veľký básnik našu mlad' nazýva držiteľkou rána, jara pokladníkom, šafárom šťastlivým... Bodaj by raz naozaj šafárili šťastnejšie, než ich terajší predchodcovia! Čím viac bude novej mladej generácie, tým krajsia a jasnejšia budúcnosť nás čaká.

Chcete se podělit s lékaři a lékárníky o nejaktuálnější novinky?

Chcete zviditelnit váš produkt?

Chcete samostatný reprint?

Počítejte s časopisem NEUMM v roce 2008 již teď!

Na následující období připravujeme tato téma:

Mediaplán časopisu NEUMM pro ročník 2008 až 2009

Číslo vydání	Měsíc vydání	Hlavní tematické celky
2/2008	květen	Urologie
		Gynekologie
		Plastická chirurgie
3/2008	září	Psychiatrie
		Neurologie
4/2008	říjen	Revmatologie
		Osteologie
1/2009	únor	Pneumologie
		Alergologie
2/2009	květen	Gastroenterologie
		Endokrinologie
3/2009	září	ORL
		Infektologie
		Alergologie
		Pneumologie

Kontaktujte nás prosím na adresě:

MEDICAL PRESS s.r.o.

New EU Magazine of Medicine

Boženy Němcové 1881/5, 120 00 Praha 2

Tel: 224 240 832

Fax: 224 240 833

e-mail: info@neumm.cz

www.neumm.cz

Co nového můžeme očekávat v léčbě kardiovaskulárních chorob?

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika, 1. LF UK a VFN Praha

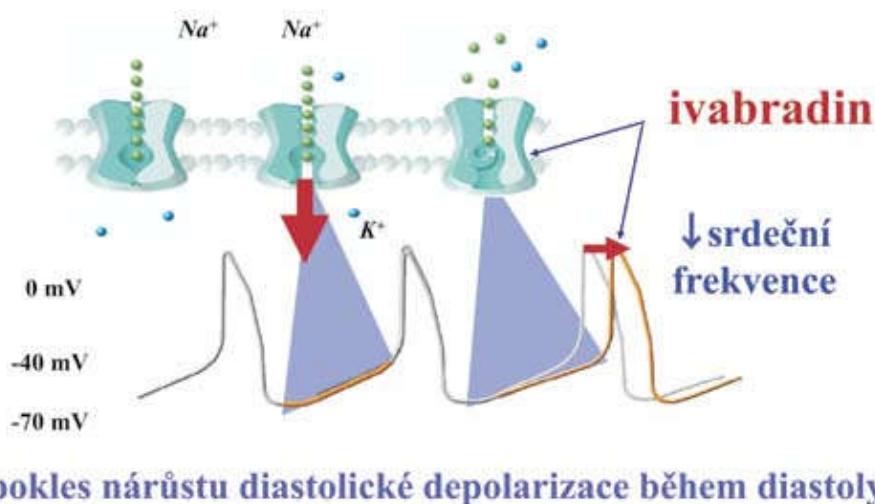
Za posledních sto let se jen jedenkrát přihodilo, že zemřelo na nějakoujinou chorobu více lidí než na kardiovaskulární choroby. Došlo k tomu jen v roce 1918, kdy španělské chřipce podlehly miliony lidí válkou zdecimované populace. Od té doby, tj. již 90 let, mají kardiovaskulární choroby smutné prvenství. To je hlavním důvodem, proč má léčba onemocnění srdce a cév výjimečné postavení.

Druhou příčinu exkluzivity představuje skutečnost, že do léčby onemocnění srdce a cév v zemích naší kulturně-ekonomické oblasti plyne téměř polovina všech finančních prostředků spotřebovaných ve zdravotnictví. Nelze se pak divit, že farmaceutické společnosti vynakládají enormní prostředky na vývoj nových léčebných postupů a donedávna jsme byli svědky vstupu řady vskutku inovativních léků na náš trh. V posledních letech se situace bohužel dramaticky změnila, a v přehledech výsledků klinických terapeutických studií na kardiologických megakongresech jsme byli svědky prezentace řady negativních studií. Podívejme se, jaký je současný stav a co nového lze očekávat od vývoje.

Jak bylo řečeno, od počátku jednadvacátého století nepřálo novým lékům v kardiologii příliš štěstí. Těch skutečně inovativních, které se prosadily, není mnoho, daly by se spočítat na prstech jedné ruky. K těm skutečně zajímavým substancím patří bezesporu *ezetimib*, specifický blokátor enterální resorpce cholesterolu na úrovni enterocytu a hepatocytu. Efekt je zprostředkován blokádou specifického transportního systému (Nieman-Pick-C1, like-1 protein), který v kartáčkovém lemu umožňuje vstřebávání cholesterolu a v kanalikulárním systému hepatocytu vede k zpětné resorpci cholesterolu ze žluče. Pokles hladiny aterogenního LDL-cholesterolu je významný, nicméně prognostické studie zatím běží a budeme muset ještě několik let na výsledky počkat. Druhým cenným lékem je kalciový senzibilizátor – *levosimendan*, prvé inotropikum bez proarytmického efektu, které nepůsobí cestou vzestupu sarkoplazmatické koncentrace kalcia, ale zvýšením senzitivity kalcia k regulačnímu proteinu – troponinu C. Třetí z léků zavedených do praxe v posledních letech reprezentuje první a zatím jediný představitel nové farmakologické skupiny „*bradin*ů“, inhibitor sinusového uzlu – *ivabradin*. Specifického snížení srdeční frekvence je dosaženo zpomalením spontánní diastolické depolarizace buněk sinusového uzlu inhibicí

Obr. č. 1

Zpomalení srdeční frekvence blokádou kanálu I_f



kanálu If (obr.1). Zatím se ivabradin prosadil v léčbě anginy pectoris, zda však bradykardizující efekt bude mít též příznivý dopad v léčbě srdečního selhání, nebo budeme muset počkat do léta 2008, kdy bude zveřejněna na kongresu ESC studie BEAUTIFULL. Kvarteto léků s novým mechanizmem účinku, zavedených v tomto století, uzavírá *fondaparinux*. Tento syntetický pentasacharid odvozený od heparinu působí jako *nepřímý inhibitor X. koagulačního faktoru*. Na základě výsledků klinických hodnocení bylo prokázáno, že v léčbě a v profylaxi flebotrombózy, akutních koronárních příhod (nestabilní anginy pectoris i infarktu myokardu) a plicní embolizace poskytuje řadu výhod proti současným antikoagulačním přípravkům. Významný byl nejen nižší výskyt trombembolických komplikací, závažných koronárních příhod či mortality, ale i méně časté krvácení ve srovnání s jinými antitrombotiky, například s enoxaparinem. Bohužel nutnost parenterální aplikace stále zůstala.

Dalších převratných inovativních novinek skutečně nebylo. Jen pro úplnost však zmínme, že novou exkluzivní indikaci při léčbě *plicní hypertenze* též dostaly blokátory endotelinových receptorů (*bosentan*, *ambrisentan* či *sitaxsentan*), které si dlouho hledaly své místo pod sluncem a byly testovány v různých indikacích. V téze indikaci našly své nové užití i *prostanoidy a inhibitory fosfodiesterázy IV* (*sildenafil – Viagra*).

Překotný vývoj přinesl v posledních letech také řadu zklamání

K zajištění objektivního pohledu je nutno se ohlédnout též po neúspěších. Snad největších zklamání jsme se dočkali v oblasti léčby *dyslipidémii*. Nejdále v klinických studiích byla nová skupina *inhibitorů CETP* (Cholesterol Ester Transfer Protein). Tento protein urychluje přenos esterů cholesterolu z HDL do aterogenních částic LDL a VLDL. Podávání inhibitorů CETP vedlo v experimentu i při klinickém hodnocení k témuž dvojnásobnému zvýšení HDL-cholesterolu a snížení LDL-cholesterolu. Blokáda CETP prvním představitelem této skupiny, torcetrapibem, která v experimentu vedla k anti-aterogennímu efektu, však v klinických studiích selhala a velká mortalitně morbiditní studie *ILLUMINATE* musela být předčasně zastavena pro zvýšení úmrtnosti v aktivní věti. Zda v pozadí za neúspěchem stojí vzestup krevního tlaku, není jasné; sám jsem k tomuto vysvětlení skeptický.

Podobně se neosvědčily jiné navržené postupy k úpravě dyslipidémie. Slibným krokem byla blokáda vstřebávání cholesterolu na úrovni enterocytu blokádou esterifikace *inhibitory ACAT*, od níž se předpokládal i přímý antiaterogenní efekt. Cholesterol je totiž akumulován v makrofázích jako ester. Nadbytek tohoto cholesterololeátu vede k tvorbě pěnových buněk na jedné straně a na straně druhé k aktivaci makrofágů s uvolněním řady cytokinů, metaloproteáz, oxidačních a lipolytických enzymů, které potencují aterogenezi, zvyšují riziko destabilizace plátu a potencují trombotickou pohotovost. Zamezení esterifikace se tak zdálo být velmi slibným léčebným krokem. U obou inhibitorů ACAT – avasimibu i pactimibu byla bohužel předčasně přerušena, či dokonce ukončena fáze klinického hodnocení pro trend k nárůstu aterotrombotických komplikací nebo menší regrese plátu po pactimibu proti placebo.

Další možnosti, jak snížit resorpci cholesterolu a triglyceridů, je inhibice MTP. Bohužel studie s představitelem *inhibitorů mitochondriálního transportního proteinu (inhibitory MTP)* –

imlitapidem nepokročily během posledních let do fáze klinického zkoušení a zdá se být opět vysoce pravděpodobné, že vývoj této skupiny byl rovněž zastaven.

Posledním příkladem, kde jsme se nedočkali pozitivního výsledku, je zásah do *transportního systému ABC-A1* na úrovni enterocytu. Tento systém zajišťuje vylučování cholesterolu do lumen střeva a sniže vstřebávání cholesterolu. Exprese systému ABC-A1 je pod kontrolou jaterních receptorů LX (LXR). Agonisté těchto receptorů byli vyvíjeni řadou firem. I když existuje řada prací dokumentujících příznivý dopad stimulace receptorů LX na lipidové spektrum, zádné zprávy o tom, že by bylo započato s klinickým hodnocením. Podobně se objevila řada zklamání při hodnocení nově navržených léčebných postupů u nemocných se *srdečním selháním*. Vzpomeňme jen neutrální, či přímo negativní výsledky léčby selektivních i neselektivních *blokátorů endotelinových receptorů* (např. *darusentanu* nebo *bosentanu*) či testy nových inotropik ze skupiny β -sympatomimetik. Vedle selhání inovativních postupů se bohužel ukázaly i slabiny léčby již zavedené. Tak například již zavedená léčba *vazodilatačním natriuretickým peptidem typu B* (*rhBNP*) byla významně zpochybňena konsistentními výsledky klinických studií svědčícími o zvýšení rizika úmrtí (1).

Obdobně i plošné podávání řady *antiarytmik* (v poslední době např. *amiodaronu*) nemocným se srdečním selháním nepřineslo žádoucí efekt ba dokonce při levostranné srdeční nedostatečnosti zvýšilo mortalitu (2). Podobně v léčbě a v profylaxi řady dalších poruch srdečního rytmu vítězí nad farmakoterapií jednoznačně léčba *elektroimpulzoterapie* (např. implantace kadioverteru-defibrilátoru a resynchronizační léčba) či zádky na převodním systému a myokardu s užitím radiofrekvenčního proudu. Velkým zklamáním se stala též „hybridní“ léčba *lékovými stenty*. Výrazný vzestup rizika náhlého úmrtí při trombóze v místě implantace je více než alarmující a již během prvních let převáží přínos vývoje restenóz v místě implantace stentu. Zda se toto riziko může dlouhodobě snížit duální antitrombotickou léčbou, bude nutno ještě ověřit.

Samostatnou kapitolou by mohl být velmi nadějný léčebný postup založený na terapeutické angioneogenezi čili *bio-revaskularizaci*. Zde vývoj již více než deset let tápe a hledá optimální mitogen, optimální aktivátor a optimální aplikační cestu. Přes dosavadní neúspěchy jsem přesvědčen, že nebylo zdaleka řečeno poslední slovo. Podobný stav, jen s kratší historií, je možno pozorovat v oblasti *implantace kmenových buněk*. Pravděpodobně v obou případech snaha o uvedení metody do kliniky předběhla základní výzkum.

Podobných neúspěchů inovativních trendů by bylo možno uvést ještě řadu, je však načase věnovat se dosaženým pokrokům a novým trendům.

V kterých oblastech můžeme očekávat zásadní inovace již v nejbližších letech?

Je řada oblastí, kde farmakoterapeutické postupy vedly k významnému snížení mortality a morbidity. Pravděpodobně největších pokroků v léčbě kardiovaskulárních chorob bylo dosaženo paradoxním způsobem – blokádou pochodů a regulačních mechanismů, které jsou zodpovědné za optimální funkci organismu při změně životních podmínek. Chronická stimulace těchto regulačních mechanismů,

tj. sympoadrenálního systému, osy renin-angiotenzin-aldosteron, peroxyksomálního systému, endotelinového systému a pod., vede k hyperaktivitě systémů, což má při dlouhodobém působení maladaptační charakter. Když se podíváme na *adaptační a maladaptační působení* na úrovni jednoho z nejstarších regulátorů, *sympoadrenálního systému*, pak vyplýne jasné rozdíl fyziologického a patologického zapojení. Sympatikus bývá aktivován například při boji či útěku. Součástí fyziologické obranné reakce je tedy vazokonstrikce, zvýšení kontraktility, zrychlení srdeční frekvence – reakce umožňující udržet krevní tlak, dále se objevuje aktivace hemostázy a plejáda metabolických změn zvyšující nabídku rychle využitelných energetických zdrojů. To vše vede při krátkodobém trvání ke zlepšení vyhlídek na přežití. Naopak chronická hyperaktivace, s jakou se setkáváme za *patologických stavů*, například u srdečního selhání, při diabetu, hypertenzi, fibrilaci síní, u myokardální ischémie či při iktu, vede při chronické vazokonstrikcii k vzestupu krevního tlaku, k zvýšení sarkoplazmatické hladiny kalcia, k elektrické nestabilitě myokardu s rizikem arytmii; aktivace trombocytů a zvýšení hladiny fibrinogenu nastartuje primární i sekundární hemostázu s následnými trombotickými a trombembolickými komplikacemi a hyperaktivace glycidového a lipidového hospodářství navodí komplex nežádoucích změn ústíci v akceleraci aterogeneze a trombogeneze. S podobnými reakcemi organizmu se setkáváme i v řadě jiných úrovní. Významného pokroku bylo dosaženo *blokádou hyperaktivované osy renin-angiotenzin-aldosteron*. Podávání inhibitorů ACE či sartanů vedlo k významnému snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací a úmrtnosti, například u nemocných se srdečním selháním, po překonaném infarktu myokardu či po iktu, u hypertoniků či diabetiků. Další oblastí je nežádoucím způsobem *aktivovaná hemostáza*, jak se s ní setkáváme v rámci aterogeneze, při diabetu, při dyslipidémii, při hypertenzi, u srdečního selhání a v řadě dalších situací. Posledním příkladem chronické hyperaktivace regulačně-metabolických pochodů je i *metabolický syndrom*, respektive řady příčin dys-

Obr. č. 2

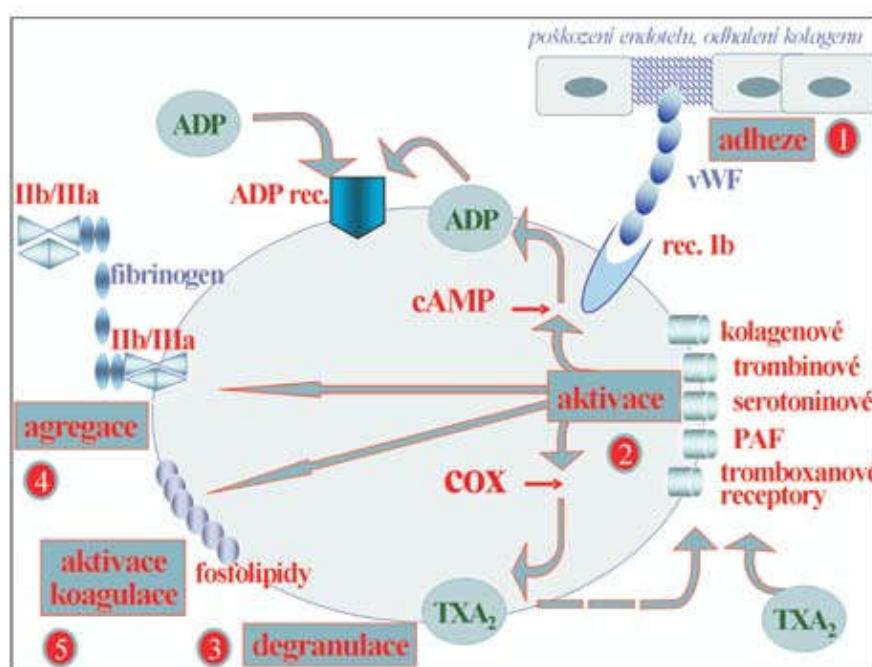
lipidémie obecně. Arteriální hypertenze je pak stavem, kdy se uplatní řada podobných hyperaktivovaných systémů. Nutno zdůraznit, že podkladem k chronicky zvýšené stimulaci může být plejáda vrozených odchylek (polymorfismů) nebo odpověď na nepříznivé životní prostředí, například při nezdravé životosprávě.

Proberme tedy, co nového nám farmakoterapie nabízí již nyní a co nám nabídne v nejbližších letech. Zejména se podívejme blíže na oblasti, kde se v posledních letech nejvíce změnilo a kde se další vývoj očekává: na léčbu protrombotických stavů, dyslipidémií, hypertenze a ischemických syndromů.

Jaký je pokrok v léčbě trombotických stavů?

Trombotické komplikace aterogeneze jsou nejčastější příčinou úmrtí v naší civilizaci, vlastní ateroskleróza by bez následné trombózy byla jen relativně benigní choroba, neboť to, co nemocného zabíjí, je akutní trombotický uzávěr. Zavedení protidestičkové léčby acetylsalicylovou kyselinou (ASA) či klopidogrelu snížilo mortalitu nemocných po překonaném infarktu o 20–30 % a duální protidestičková léčba (ASA s klopidogrelom) snížila úmrtnost po akutních koronárních příhodách ještě výrazněji. Největší efekt je dokumentován u kombinace protidestičkové léčby s antikoagulancí u nemocných s koronárními příhodami typu nestabilní anginy pectoris či infarktu myokardu bez kmitu Q (tzv. příhod bez elevace úseku ST – non-STEMI). Není proto divu, že inovace v oblasti léčby trombogenních stavů zajímá nejen kliniky, ale zejména vývojová oddělení farmaceutických firem.

Obecně je možno říci, že trendem antitrombotické léčby v posledních letech byla kombinace protidestičkových léků (působících na různé aktivující receptory nebo blokující trombocyty ve fázi aktivace a agregace) nebo kombinace protidestičkových léků s antikoagulancií. V nejbližších letech tento trend zřejmě bude sílit, jen se dočkáme účinnějších a současně bezpečnějších antitrombotik.



a) Vývoj v oblasti protidestičkové léčby

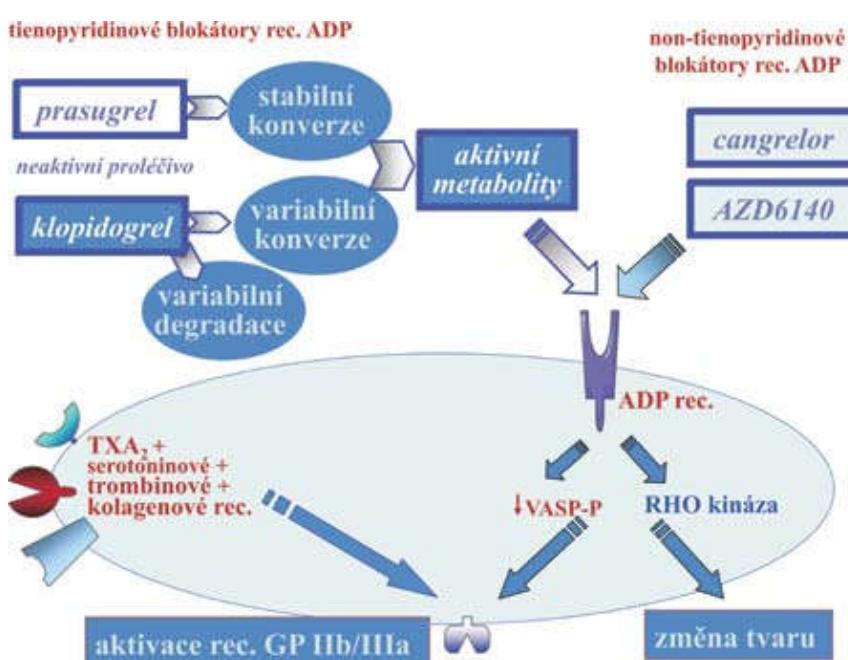
V průběhu formace destičkového trombu prochází trombocyt čtyřmi základními kroky: adhezí, aktivací, degranulací (sekrecí) a agregací (obr. 2). Současná farmakologie nám umožňuje blokovat účinek trombocytů na úrovni aktivace (např. inhibicí cyklo-oxygenázy /COX/ či blokátory receptorů pro ADP) a agregace (inhibitory receptorů IIb/IIIa). Přitom zabránění adheze trombocytu na obnažená kolagenní vlákna by se logicky nabízelo jako nejvýhodnější. Ve fázi klinického zkoušení jsou blokátory adheze trombocytů na bázi protilátek, směřované zejména proti trombocytárním receptorům Ib a IIa nebo proti bivalentnímu vaznému proteinu – vWF. Vzhledem k tomu, že v posledních letech nejsou žádné zprávy o iniciaci klinického hodnocení, se nezdá, že by vývoj v této oblasti výrazněji pokročil. Jedinou výjimkou je duální inhibitor camonagrel, který v nízké koncentraci inhibuje adhezívny receptor a ve vyšší též tromboxan-syntázu. Zatím není zpráv, zda bylo započato s klinickou fází klinického hodnocení.

Zabránění aktivace trombocytu patří v současné době ke zlátému standardu protidestičkové léčby. Podávání acetylsalicylové kyseliny (ASA), inhibující tromboxanovou cestu aktivace, či tiklopidienu nebo klopidogrelu příznivě ovlivňuje morbiditu a mortalitu řadu let.

Novinek ve skupině inhibitorů syntézy tromboxanu A₂ (TXA₂) či blokátorů jeho receptorů není mnoho, alternativou ASA je triflusál, rovněž nevratně inhibující biosyntézu tromboxanu. Jeho efekt v profylaxi recidivy mozkové příhody či infarktu myokardu je srovnatelný s ASA, v kombinaci s antikoagulační léčbou byl účinnější v profylaxi trombembolie u nemocných s fibrilací síní než antikoagulace samotná. Zdá se tedy pravděpodobné, že se triflusál stane alternativou ASA u nemocných s její intolerancí či při rezistenci na ASA. Úspěšnému zavedení triflusalu zatím brání vysoká cena. Jinak vývoj v oblasti blokády syntézy tromboxanu A₂ a blokády jeho receptorů stagnuje.

Obr. č. 3

Nejslibnější je vývoj v oblasti *blokády aktivace trombocytu cestou ADP*. Na povrchu trombocytu jsou tři různé receptory pro ADP, významné jsou receptory P2Y₁ a P2Y₁₂. Oba se účastní aktivace a potencují agregaci, receptor P2Y₁ mobilizuje ionizované kalcium ze zásobních vesikul a stimuluje časné fáze agregace, receptor P2Y₁₂ naopak aktivuje destičky inhibici adenylcyklyázy a potenciuje pozdní fáze agregace. Tienopyridiny (*klopidogrel a tiklopidién*) inhibují aggregaci zprostředkovanou receptory P2Y₁₂. Jejich význam v léčbě nestabilních forem ICHS a při koronárních intervencích je nepochybný a kombinace s acetylsalicylovou kyselinou se považuje za zlatý standart. Problémem spojeným s klopidogrelem je ne zcela spolehlivý efekt, resp. skutečnost, že část nemocných nereaguje na lék. Pravděpodobně nejvýznamnější příčinou této rezistence se jeví skutečnost, že klopidogrel je proléčivo, které musí být metabolizované oxidázami izoenzymy CYP na vlastní aktivní metabolit. Při polymorfizmu spojeném s menší výkonností systému či při inhibici oxidáz některými léky tak dochází k nedostatečné konverzi na účinný metabolit. Hledají se proto inhibitory receptoru ADP, jejichž účinek není závislý na zmíněné konverzi, či blokátory ostatních destičkových receptorů (obr. 3). Ve fázi pokročilého klinického hodnocení jsou dvě velmi slibné molekuly – *prasugrel a cangrelor*. Prasugrel představuje druhou generaci tienopyridinů, jeho účinek není však tolik závislý na aktivním metabolitu, efekt je proto spolehlivější. Oproti klopidogrelu má řadu výhod, ve farmakoekvivalentních dávkách se projevuje výraznější efekt na aktivaci trombocytů. Při perorálním podání je nástup účinku znatelný již za 30 min., efekt trvá 72 hodin a je dokumentována méně častá rezistence než u klopidogrelu. V souhlasu s větším efektem je i výskyt krvácivých příhod vyšší, resp. tyto byly protrahovanější. Ve studii JUMBO byl pozorován u nemocných po koronární intervenci trend k poklesu větších kardiovaskulárních příhod proti klopidogrelu. Větší studie (TRITON), která by měla prokázat „superioritu“ prasugrelu, probíhá.

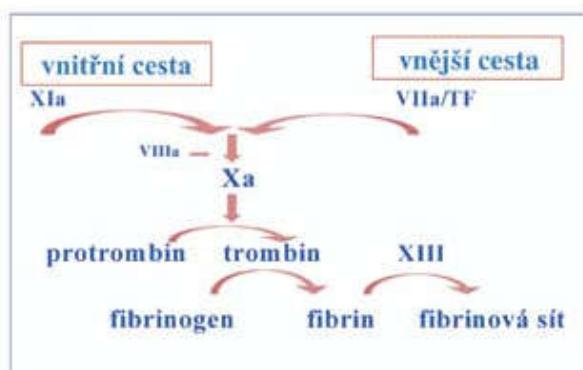


Cangrelor, non-thienopyridinový blokátor, nevyžaduje konverzi a navíc inhibuje oba základní ADP receptory P2Y₁ i P2Y₁₂. Jeho předností je též velmi rychlý nástup účinku (v řádu minut), na rozdíl od prasugrelu je účinek krátký ($T_{1/2}$ je jen 3–5 minut). Nepřítomnost aktivního metabolitu nehrází rizikem blokády biokonverze. Díky tomu, že efekt je zprostředkován převážně blokádou receptorů P2Y₁, dochází k aditivnímu účinku při komedikaci s klopidogrelom. Vzhledem ke krátkému efektu a nutnosti kontinuální parenterální aplikace je testován u akutních koronárních příhod.

Poslední novinkou v pokročilejších fázích klinického hod-

Obr. č. 4

Schéma sekundární hemostázy



nocení jsou *inhibitory destičkových trombinových receptorů*, studie II. fáze hodnocení s novým perorálně působícím blokátorem – SCH 530348 dopadla velmi slibně (studie TRA-PCI). Pokud i pokročilé studie léčby tímto přípravkem dopadnou stejně dobře, pak možná budeme brzo uvažovat nikoliv o duální, ale triální protidestičkové léčbě (3).

b) Vývoj v oblasti antikoagulační léčby

Sekundární hemostáza neboli vytvoření stabilní fibrinové sítě je zprostředkována soustavou proteáz, jejímž cílem je postupně autokatalyzou zvyšovat svůj účinek (amplifikace). Konečným cílem je aktivovat poslední proteázu řetězce – *trombin*, který aktivuje polymerizaci rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou fibrinovou síť (obr. 4). Stabilita této sítě je zajištěna vzájemným navázáním jednotlivých vláken polymeru fibrinu. Řetězení fibrinu je katalyzováno faktorem XIIIa. Tento terminální krok pak činí sekundární trombus odolnější k fibrinolýze plazminem. V iniciálních stadiích je důležité uvolnění *tkáňového faktoru*, jenž iniciaje aktivaci malého množství trombinu. Tento krok, tj. aktivace trombinu, pak nastartuje vnitřní cestu koagulační kaskády. Rovnováha systému je zajišťována účinným regulačním systémem, antitrombinem, který inhibuje nadbytek trombinu. Afinita samotného antitrombinu k vaznému místu trombinu je malá, teprve v komplexu s heparanem či s heparinou celá reakce akceleruje.

Na rozdíl od protidestičkové léčby, kde máme alespoň dva vyhovující léky – acetylsalicylovou kyselinu a klopidogrel, je v antikoagulačních situacích problematičtější. Disponujeme účinnými a spolehlivými léky pro krátkodobou léčbu – parenterálně podávanými *nízkomolekulárními hepariny* či *pentasacharidy*, problém však je s léčbou dlouhodobou.

Antikoagulancia, užívaná v současné době u chronických stavů, mají mnoho nevýhod. Jediné dostupné perorálně podávané antikoagulans, warfarin, je lékem velmi problematickým. Účinná dávka je ovlivňována příjemem vitamINU K, polymorfizmem cílového enzymu (reduktázy vitamINU K) rozhodujícího o citlivosti k warfarinu, polymorfizmem CYP2C9, izoenzymu metabolizujícího warfarin, nebo četnými interakcemi s léky na úrovni tohoto cytochromového systému. Vzhledem k úzkému terapeutickému oknu musí být dávka antivitaminu K velmi přesná, a proto se účinné dávky mohou u jednotlivých nemocných lišit o řad. Nízkomolekulární hepariny, nefrakcionovaný heparin či pentasacharidy mají nevýhodu parenterální aplikace. Proto je zřejmé, že potřebujeme nová antikoagulancia, která by byla výhodná pro dlouhodobé perorální použití.

Inhibitory trombinu. Klíčovým místem koagulační kaskády je trombin. Ten je klasicky možno inhibovat aktivací antitrombinu, např. hepariny. Nevhodou této nepřímé inhibice je to, že nedocílíme inaktivaci trombinu vázaného na trombin, proto se po uvolnění z této vazby koagulační kaskáda opět rozvíhá. Z těchto důvodů se jeví jako perspektivnější přímé trombinové inhibitory, které mají schopnost inaktivovat i trombin již navázaný na fibrin. Nevhodou přímých inhibitorů způsobuje je neznalost antidota.

Přímé trombinové inhibitory, které inhibují trombin vazbou v oblasti aktivního místa trombinu, užíváme již od středověku. Při mozkové mrtvici se například přikládaly pijavice, z jejichž slin se po přisátí resorboval přímý inhibitor trombinu – *hirudin*. Hirudiny i jeho *rekombinantní analoga* (bivalirudin a j.) či *argatroban* mají bohužel nevýhodu parenterální aplikace. Proto jejich indikací je dnes heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), ev. akutní koronární příhody.

Prvý, již výše zmíněný, perorální přímý inhibitor trombinu – *ximelagatran* se užívá v profylaxi trombembolických příhod jen krátce. V únoru 2006 byl bohužel stažen z důvodu podezření na hepatopatotoxický účinek.

V současné době je v posledních fázích centrálního registračního řízení v EU nový *přímý reverzibilní inhibitor trombinu - dabigatran*. Vzhledem k tomu, že se jedná o velmi nadějný lék, který má předpoklad být ještě v tomto roce uveden na trh, je vhodné uvést základní fakta. Perorálně dostupné prolekčivo (prodrug) dabigatran etexilate je metabolizováno na aktivní substanci s rychlým nástupem účinku (maximální efekt již do hodiny) a s dlouhou dobou působení (plazmat. poločas kolem 8 hod.), umožňující podat lék ve dvou denních dávkách. Ve studii BISTRO II byl porovnáván dabigatran (podávaný v různých dávkách) s enoxaparinem v indikaci profylaxe trombembolických komplikací u ortopedických operací. V dávce 2x denně 150 mg byla léčba dabigatranem mírně účinnější při srovnatelném výskytu větších krvácivých příhod. V současné době je dabigatran testován ve III. fázi klinického hodnocení v indikaci profylaxe trombembolických příhod u ortopedických operací a u fibrilace síní (studie RE-LY).

Z ostatních přímých inhibitorů trombinu je též obdobný přípravek firmy Astra/Zeneca, zatím s kodovým označením, ve fázi preregistračních studií. O výsledcích hodnocení některého z tripeptidů kovalentně obsazujících aktivní místo trombinu (efegatranu, inogatranu či napsagatranu) nejsou

v posledních letech žádné zprávy. Je tedy pravděpodobné, že jejich vývoj byl zastaven. Podobně není patrný pokrok v oblasti vývoje perorálně účinných nepřímých inhibitorů trombinu. Nedostatek informací o pokrocích v perorálních derivátech heparinu (tzv. rd-hepariny a rd-LMWH) nenasvědčuje, že by tato skupina překročila fázi preklinického hodnocení. *Odiparcil*, β -D-xylosid, který uvolňuje přirozené heparinoidy dermatan sulfát a chondroitin, a zajišťuje tak antikoagulační efekt nepřímo, je teprve v časných fázích klinického hodnocení.

Inhibitory faktoru Xa. Faktor Xa má výsadní postavení v katalýze konverze protrombinu na trombin. Aktivace faktoru X je společným uzlem „vnitřní“ i „vnější“ cesty koagulační kaskády (obr. 4). Cílení blokády na FXa má racionální podklad, inhibice tohoto faktoru by měla být výhodnější z několika důvodů. Faktor Xa není, na rozdíl od trombinu, zapojen do antitrombotického systému směrujícího k aktivaci proteinu C a S. Na základě studií *in vitro* i *in vivo* porovnávajících neselektivní (heparin a nízkomolekulární hepariny) a selektivní inhibitory FXa (pentasacharidy) se ukázalo, že selektivita inhibice FXa je výhodná, je přítomen větší antikoagulační potenciál, je přítomno širší terapeutické okno a není přítomen rebound fenomen. Přirozeným inhibitorem účinku faktoru Xa je (podobně jako u trombinu) antitrombin. Ten spolu se svým kofaktorem heparanem či heparinem tlumí aktivitu této proteázy nejen v rámci koagulace, ale též v produkci cytokinů. Nevhodou těchto nepřímých inhibitorů je nedostatečný efekt na inhibici faktoru Xa vázaného v protrombinázovém komplexu. *Hepariny* působí nejen na inhibici trombinu, ale i faktoru Xa. Pentasacharid *fondaparinux*, odvozený z heparinu, rovněž aktivuje antitrombin, ale vzniklý komplex působí specificky pouze na faktor Xa. Ve fázi klinického hodnocení se nachází *biotinylovaný idraparinux*, pentasacharid s velmi dlouhou dobou účinku (plazmatický t_{1/2} je 130 hod.) a s nutností parenterální aplikace. Výhody jeho použití podtrhuje dostupnost antidota, vazba biotinu s tetramerem avidinem vede k inaktivaci celé komplexní molekuly a ztrátě efektu. *Idraparinux* prochází pokročilými fázemi klinického hodnocení profylaxe i léčby trombembolických komplikací (studie EQUINOX, CASSIOPEA).

Významné pokroky lze pozorovat ve vývoji přímých inhibitorů faktoru Xa. Přímé inhibitory faktoru Xa nevyžadují na rozdíl od nepřímých ke svému působení „zprostředkovatelskou“ molekulu a díky výrazně menší molekule nic nebrání inhibici faktoru Xa již přijatého do protrombinázového komplexu. Společnou nevhodou přímých inhibitorů je opět neznalost antidota.

Není jiné medikamentální skupiny ve vývoji antikoagulační léčby, která by byla tak silně zastoupena jako skupina přímých inhibitorů FXa. Rivaroxaban i apixaban jsou ve III. fázi klinického hodnocení a pět dalších molekul (např. betrixaban či jen s kódovým označením) vstoupilo do fáze II.

Z pohledu vhodnosti pro chronickou antikoagulační léčbu se zdá být nadějným kandidátem *rivaroxaban* (BAY 59-7939), přímý inhibitor FXa. Jeho přednostmi jsou velká selektivita, prediktabilní efekt, účinek při perorální aplikaci a dlouhé působení (plazmatický t_{1/2} je kolem 12 hod.), které umožňuje aplikaci jedenkrát denně. Výsledky II. fáze hodnocení dokládají antitrombotický efekt srovnatelný se standardní léčbou (enoxaparin + antivitamin K). V rozmezí dávky 5–20 mg denně byl jeho terapeutický i krvácivý potenciál v profylaxi

trombembolie u ortopedických operací srovnatelný s enoxaparinem (pilotní studie RECORD). V indikaci léčby flebotrombóz byla dokumentována stejně velká regrese trombu i stejná incidence trombembolizace jako u enoxaparINU v kombinaci s antivitaminem K (studie ODIXA-DVT). Probíhají rozsáhlé studie o profylaxi trombembolizace v průběhu větších ortopedických výkonů (RECORD), o léčbě plicní embolie (EINSTEIN), o profylaxi trombembolizace při fibrilaci síní (ROCKET AF) či o léčbě akutních koronárních příhod (ACS ATLAS – TIMI 46).

Méně efektivních výsledků máme zatím u jiného přímého inhibitoru FXa – *apixabanu*. Podobně jako rivaroxaban má perorální účinnost a je dokumentována jeho selektivita k faktoru Xa. I přes dlouhou dobu působení (plazmatický t_{1/2} je 12 hod.) se podává 2x denně. Hodnocení indikace léčby flebotrombóz, prevence plicní embolizace u onkologických nemocných, prevence trombembolizace u fibrilace síní (ARISTOTLE, AVERROES) či léčby akutních koronárních příhod probíhá (kolekce studií BOTTICELLI).

K parenterálně účinným přímým inhibitorům FXa patří *otamixaban*. Jeho efekt je rychlý, ale krátkodobý (plazmatický t_{1/2} je 2–3 hod), proto je podáván ve formě iniciální dávky (bolus) a je pokračováno infuzemi. Jeho léčebný potenciál při akutních koronárních příhodách a při koronárních intervencích je prověřován.

Z farmakologického hlediska i z dostupných výsledků klinického hodnocení je pravděpodobné, že tato skupina bude perspektivní. V menších studiích byl dokumentován antitrombotický účinek srovnatelný s dosud užívanou léčbou a až na razaxaban, u něhož byl pro krvácivé komplikace zastaven vývoj, se ukazuje, že jde bezpečnou o léčbu s dobré prediktovatelným účinkem.

V ostatních skupinách antikoagulantů je vývoj výrazně méně pokročilý. Vyvíjeny jsou perorální i parenterální inhibitory faktoru IXa. Zajímavou se jeví skupina inhibitorů na bázi aptameru RNA, které lze téměř okamžitě inaktivovat aplikací oligonukleotidů. Komplex aptamer-protištětky se zkouší např. v kardiovaskulární chirurgii.

Další zajímavou skupinu představují inhibitory tkáňového faktoru. Tkáňový faktor není pouze iniciační molekulou v koagulační kaskádě, ale též se účastní jako důležitý cytokin zánětlivých pochodů. Koagulace iniciovaná tkáňovým faktorem má též svůj kontrolní systém brzdící jeho aktivitu. Tím je přirozený inhibitor tkáňového faktoru – *TFPI* (tissue factor pathway inhibitor). Tkáňový faktor hraje úlohu v řadě patologických procesů. Vedle destabilizace plátu a iniciace vlastní hemocoagulace se účastní i u jiných život ohrožujících procesů. Uvolnění tkáňového faktoru během septických stavů spouští obávanou intravaskulární koagulaci. Vysoká aktivita TF je charakteristická pro nemocné s akutními koronárními syndromy a znamená horší prognózu. Inhibice tkáňového faktoru se tedy nabízí jako perspektivní léčebná metoda.

K blokádě tkáňového faktoru byla navržena řada postupů, žádný však zatím nebyl schválen pro klinické užití a jen málo z nich překročilo fázi preklinickou. *Rekombinantní TFPI* (*tifacogin*) či antikoagulační proteiny z nematod se zkoušely u septických stavů a u akutních koronárních syndromů. Relativně velké studie bohužel neukázaly přínos tifacoginu u sepse. Testuje se efekt analogu TFPI je testován u nestabilní anginy (ANTHEM/TIMI32), výsledky zatím nebyly zveřejněny. Jako alternativní postupy se aplikují protištětky proti TF či kom-

plexu TF:FVIIa (NAPc2), ani zde však studie nepokročily do fáze časného klinického hodnocení.

Pro úplnost přehledu nutně uvádíme též *inhibitory faktoru XIIIa*, který katalyzuje vazbu vláken polymeru fibrinu, a ten se tak stává rezistentnějším k fibrinolýze plazminem. Podání inhibitorů tohoto faktoru tak činí trombus vnímatčejší k působení plazminu. Antikoagulancia tohoto typu zůstávají zatím ve stadiu preklinického zkoušení (4).

Jaké jsou pokroky v léčbě dyslipidémii?

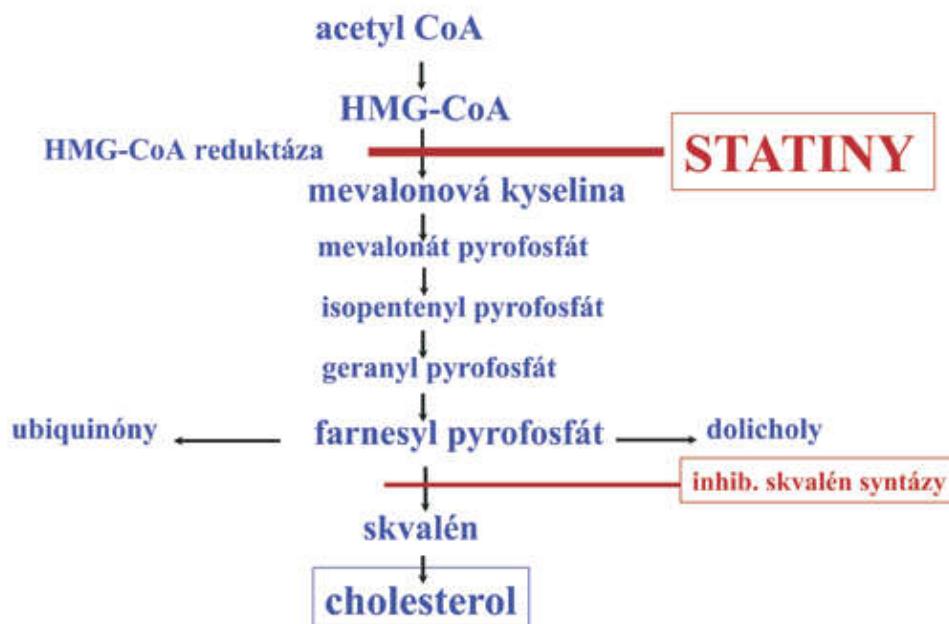
Zavedení statinů do léčby dyslipidémii patří mezi největší úspěchy medicíny dvou posledních desetiletí. Inhibice syntézy cholesterolu pomáhá zvládat pandemii chorob na podkladě aterotrombózy. Vedle zavádění účinnějších statinů

Obr. č. 5

V pokročilých fázích klinického hodnocení se nachází nový inhibitor skvalén syntázy TAK-475, výsledky však zatím nebyly zveřejněny. Alternativou inhibice skvalénsyntázy je blokáda ještě ve vyšší etáži, tj. na úrovni oxidoskvaléncylázy, blokáda na této úrovni zůstává však ještě v preklinické fázi testování. Perspektivu obou postupů vidíme zejména v kombinaci se statiny. Optimální poměr by tak mohl na jedné straně vyrovnat deficit farnesylpyrofosfátu, a tudíž i ubiquinonu či dolicholů a na druhé straně by nedocházelo k nežádoucí akumulaci prekurzorů (5).

Nové navržených postupů v léčbě dyslipidémii se objevuje celá řada, zmínme jen postupy blokující resorpci cholesterolu na úrovni enterocytu, inhibitory Acyl-CoA cholesterolacyltransferázy, stimulace, či naopak blokáda regulačních

Steroidogeneze a mechanismus účinku statinů



(rosuvastatin, pitavastatin), trendu ke snižování cílových hodnot aterogenních lipidů s následným zvyšováním terapeutických dávek statinů spějeme ke kombinační léčbě. Příkladem je kombinace statinů s blokátorem resorpce cholesterolu - ezetimibem u vysokých hladin LDL, ev. kombinace statinů s fibraty či s niacinem při nízkých hodnotách HDL či při smíšené dyslipidémii.

Největší pozornost se soustřeďuje na možnosti snížení aterogenního LDL-cholesterolu a zvýšení protektivního HDL-cholesterolu. Jak bylo výše uvedeno, řada inovativních postupů zklamala. Nicméně ve fázi syntézy cholesterolu se testuje možnost inhibice steroidogeneze o několik etáží výše, tj. na úrovni *inhibic skvalen-syntázy* (obr. 5). Tento postup je zajímavý, neboť blokáda distálně od mevalonát-farnesylové cesty může zvýšit nabídku substrátu, a tuto cestu potencionovat. Aktivizace metabolismu v obou bočných řetězcích by mohla být prospěšná při léčbě statiny, kdy útlum syntézy konečných produktů může přispívat k vývoji myopatií.

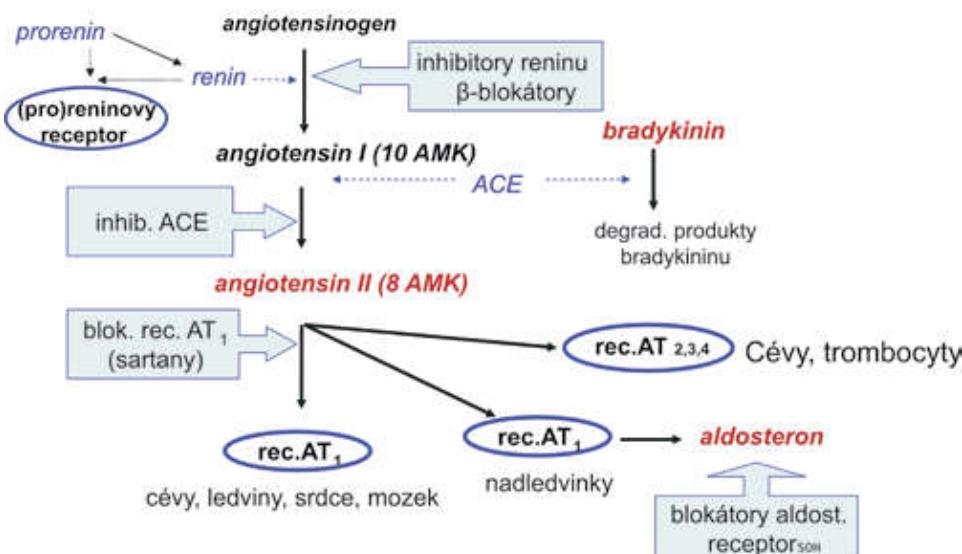
proteinů metabolizmu sterolů (např. sterol-regulating binding protein, microsomal triglyceride transfer protein, ligandy SCAP), aktivátory hepatálních LDL receptorů, agonisty retinoidního receptoru X, analoga estrogenů či aktivátory peroxysomálních receptorů (PPAR) nebo analoga vysokodenitritních proteinů (homologní HDL) či řady apolipoproteinů. Bohužel tyto cesty zůstávají ještě převážně ve fázi preklinického zkoušení či maximálně v nejčasnějších fázích klinického hodnocení. Věnovat bližší pozornost jednotlivým krokům by proto bylo předčasné.

Jaké jsou pokroky v léčbě hypertenze?

Arteriální hypertenze je jednou z nejčastějších kardiovaskulárních chorob, postihuje plnou třetinu populace v zemích civilizace západního regionu. Jako významný regulátor krevního tlaku působí systém *renin-angiotenzin-aldosteron* (RAA). Jeho správná funkce slouží k udržení homeostázy a zajištění optimální cirkulace. Zatímco sympatoadrenální aktivace

Obr. č. 6

Osa RAA a možnosti její blokády



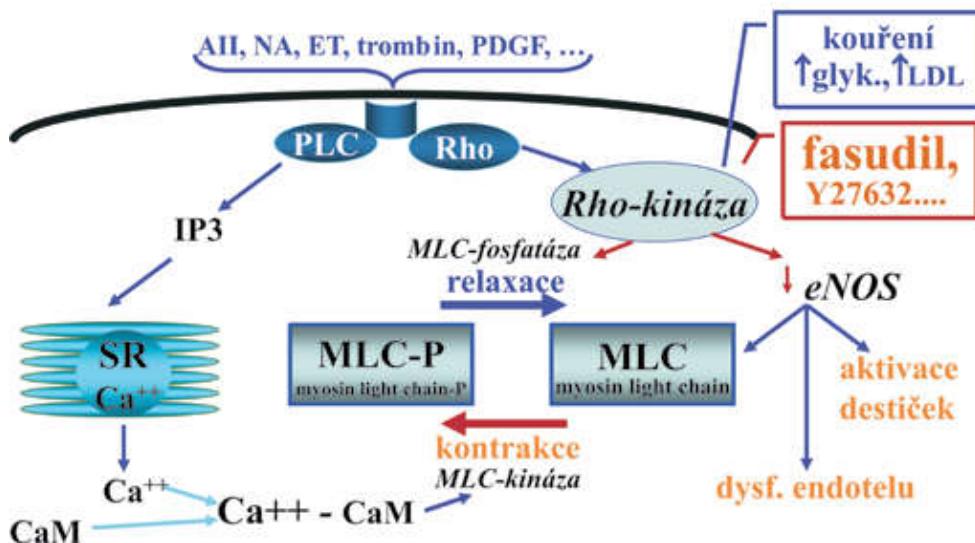
působí rychle a zpravidla krátce, osa RAA zodpovídá za dlouhodobou kontrolu dvou životně důležitých veličin - krevního tlaku a vnitřního prostředí. V řadě patologických situací, jakými jsou hypertenze, srdeční selhání, cukrovka, fibrilace síní nebo myokardiální ischémie, je systém dlouhodobě stimulován a je nutno jej tlumit.

Rozebereme-li efekt hyperaktivace RAA na jednotlivé klinické jednotky, pak *krevní tlak* je stimulován *retencí natria a vody* v ledvinách (angiotensinem II a mineralokortikoidním efektem aldosteronu je navíc v mozku navozen pocit žizně). *Vazokonstrikce* nastává v bezprostředním horizontu navozena

přímým působením All na hladkou svalovinu. Trvá-li hyperstimulace déle, dojde k vývoji endoteliální dysfunkce, kdy selhávají vazodilatační mechanizmy, až posléze přestavba cévní stěny při proliferaci vaziva a hypertrofie svaloviny přispívají k dlouhodobému zvýšení periferního odporu, a tím i k fixaci hypertenze. Výsledný vzestup krevního tlaku je pak souhrnu zvýšení cirkulující tekutiny (volum-dependentní složka) i nadměrného periferního odporu při vazokonstrikci (resistenční složka). Dopad na *metabolizmus* je dán snížením senzitivity k insulinu s nežádoucí inzulinémií a facilitací transportu cholesterolu do tkání cestou LDL a v neposlední řadě

Obr. č. 7

Inhibice Rho-kinázy



zvýšením oxidačního stresu. *Aterogenní efekt* hyperaktivace RAA vyplývá nejen ze vzestupu tlaku a z metabolického efektu, ale i z aktivace řady mitogenně a prozánětlivě působících cytokinů (IL-6, TGF- β , PDGF aj.) a vazoadhezívých molekul (VCAM, ICAM). Neméně důležité je i navození protrombotického stavu, na kterém se podílí jak aktivace trombocytů, tak inhibice fibrinolýzy (zvýšením nabídky přirozeného inhibitory PAI-1).

Nelze se tedy divit, že blokáda hyperaktivované osy RAA stojí v centru pozornosti řady farmaceutických firem. Hledají se i jiné cesty útlumu než inhibitory angiotenzinkonvertujícího enzymu či blokátory receptorů AT1 (sartany). Konverze angiotensinogenu na angiotensin I proteázou reninem v systému RAA je rate-limiting krokem celého procesu. Inhibice reninu vede tudíž zcela logicky k utlumení aktivity. Výhodnost spočívá v tom, že se jedná o jeden z prvních kroků v řetězci. Při blokádě tak nevniká nadbytek prekurzorů; jak tomu je například při inhibici ACE, kde vzniká nadbytek angiotensinu I, který tak může být metabolizován na sekundární aktivní metaboly. Inhibice reninové aktivity tak znamená zcela logický krok. Trvalo však plných 50 let, než se podařilo uvést prvý klinicky užitečný lék v této kategorii, objevuje se nová skupina – *inhibitory reninu*.

Inhibitory reninu, jejichž zatím jediným představitelem v současné době zaváděným do klinické praxe, je *aliskiren*, se váží na katalytické místo reninu, a blokují tak konverzi angiotensinogenu na angiotensin I. Renin však není „pouhá“ proteáza, spolu s proreninem aktivují specifické (pro) reninové receptory, které kontrolují tkáňovou aktivitu systému RAA. Druhou důležitou funkcí těchto receptorů je mitogenní působení dané stimulací hypertrofie kardiomyocytů i svaloviny stěny cévní a podporou proliferace vaziva (fibrotizace). Inhibitory reninu tak blokují účinek reninu na obou úrovních, tj. jako proteázy i jako hormonu. Nabízí se tak větší léčebný potenciál zejména v profylaxi a při navození regrese hypertrofie levé komory a remodelace cévní stěny. Zatím jedinou schválenou indikací aliskirenu je sice léčba hypertenze, doklady pro příznivý efekt však existují i pro nefroprotekci. V dávkách farmakoequivalentních se jeví jako srovnatelný účinek se sartany a podobně jako u sartanů zjištujeme výbornou toleranci (6,7).

Rozhlédneme-li se v oblasti antihypertenziv, pak nacházíme velkou řadu nových a perspektivních oblastí. Uvedeme jen několik příkladů. Ve fázi preklinické se zkoumají *inhibitory urotensinu-II*, cyklického neuropeptidu s nezvykle silným vazokonstrikčním potenciálem, který se účastní regulace krevního tlaku. Zkouší se nejméně dvě substance této řady, palosuran (ACT-058362) a látka s označením SB-706375. Další možnosti dávají *hybridní antihypertenziva* s kombinovaným účinkem. Účinek celé řady „klasických“ antihypertenziv může být potencován uvolněním vazodilatačně působícího NO. Testují se například NO-sartany nebo NO-ACE-inhibitory. Podobně jsou vyvíjeny kombinované blokátory receptorů AT1 a endotelinových receptorů typu A (AT1/ETA antagonisté).

Sám pokládám za velmi perspektivní vývoj ve skupině *inhibitortů RHO kinázy*. Regulační význam řady tzv. G-proteinů na subcelulární úrovni se doceňuje teprve v posledním desetiletí. Mimo jiné kontrolují tonus hladké svaloviny cévní stěny po stimulaci nejrůznějšími podněty (angiotensin II, noradrenalin, endoteliny, serotonin, tromboxan A2 aj.). RHO kináza je pak uniformě kontroluje odpověď na stimulaci akti-

vací mysinové fosfatázy, a tak kontroluje vlastní kontrakci či relaxaci hladké svaloviny (obr. 7). *Fasudil* je zatím prvním klinicky hodnoceným inhibitorem RHO kinázy. Prvé zprávy o farmakologickém účinku v léčbě plicní hypertenze, systémové hypertenze či koronárních spazmů se jeví velmi nadějně. Vzhledem k tomu, že výše zmíněné G-proteiny kontroluji i zánětlivé pochody, nabízí se užití i při stabilizaci aterosklerotického plátu u akutních koronárních příhod (8). Podobně bychom se mohli zabývat ještě dalšími oblastmi kardiovaskulární farmakologie, jistě by byl zajímavý pohled na perspektivy léčby poruch srdečního rytmu, nových inotropik zasahujících do sarkopalzmatické ATPázy (aktivátory SERCA či inhibitory phospholambanu), nových diuretikum (zmiňme jen inhibitory vazopresinu neboli aquaretika) nebo perspektivy blokátorů endokanabinoidových receptorů (zejména rimonaband). Je tak pravděpodobné, že se brzo dočkáme opět řady překvapení a léta hubená budu vystřídána lety tučnými.

Vysvětlivky:

Rho – signální protein Rho (G-protein),

PLC – fosfolipáza C

SR – sarkoplazmatické retikulum

CaM – calmodulin,

MLC – lehký řetezec myosinu,

MLC-P – fosforylovaný lehký řetezec myosinu,

eNOS – endotelální

NO – syntáza

AII – angiotenzin II

NA – noradrenalin

PDGF – destičkový růstový faktor

ET – endotelin

Literatura:

- Iglesias JL et al.: Predictors of mortality in adult patients with congestive heart failure receiving nesiritide Retrospective analysis showing a potential adverse interaction between neseritide and acute renal dysfunction. Nephrol Dial Transplant. 2008 Jan;23(1):144-53.
- Thomas KL et al.: Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. Am Heart J. 2008 Jan;155(1):87-93.
- Angiolillo DJ: ADP receptor antagonism: what's in the pipeline? Am J Cardiovasc Drugs. 2007;7(6):423-32.
- Hirsh J et al.: Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. Circulation. 2007 Jul 31;116(5):552-60
- Charlton-Menys V et al.: Squalene synthase inhibitors: clinical pharmacology and cholesterol-lowering potential. Drugs. 2007;67(1):11-6.
- Pool JL: Direct renin inhibition: focus on aliskiren. J Manag Care Pharm. 2007 Oct;13(8 Suppl B):21-33.
- Frampton JE et al.: Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. Drugs. 2007;67(12):1767-92.
- Balsamo, A et al.: New emerging prospects in the pharmacotherapy of hypertension. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2008 Jan;6(1):1-19. Links

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK

Ruská 87, Praha 10

tel: +420 775954471, jbult@lf1.cuni.cz

Novinky v léčbě diabetu

MUDr. Ludmila Brunerová

Diabetologické centrum, II. interní klinika FNKV a 3. LFUK, Praha

Souhrn:

Diabetes mellitus postihuje v současné době celosvětově kolem 170 milionů lidí, které v případě neuspokojivé kontroly glykémie a přítomnosti dalších rizikových faktorů ohrožuje rozvojem mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Představuje tak značnou zdravotní a finanční společenskou zátěž. S vědomím nutnosti optimalizovat kompenzaci diabetu vyvíjejí přední farmaceutické firmy nové strategie léčby diabetu, z nichž některé v posledních letech dramatickým způsobem rozšířily paletu našich terapeutických možností. V léčbě diabetiků 2. typu jsme do 90. let 20. století měli k dispozici pouze biguanidy (metformin) a deriváty sulfonylurey, akarbózu a fakultativně též antiobezitika (sibutramin, orlistat), posléze rychlá sekretagoga inzulínu (glinidy) a inzulinové senzitizéry thiazolidinediony (glitazony). Recentně se začali ve světě používat agonisté GLP-1 (glukagon-like peptid-1) a antagonisté endokanabiodových receptorů. První z uvedených skupin se v průběhu pár měsíců dočkáme i v České republice.

Vývoj v oblasti inzulinoterapie vedl v poslední dekádě cestou inzulinových analogů s krátkým a dlouhodobým účinkem; relativní novinkou je inhalační inzulin, který byl v říjnu 2007 po ročním užívání z obchodních důvodů stažen firmou z trhu. Intenzivně se zkouší i jiné alternativní cesty podávání inzulinu (orální, bukalní, rektální, transdermální, nazální aj.), jež ovšem ještě nebyly do praxe zavedeny.

Klíčová slova: diabetes mellitus, terapie, novinky

Úvod:

Diabetes mellitus je heterogenní chronické onemocnění charakterizované hyperglykémií v důsledku absolutního či relativního nedostatku inzulinu. V současné době postihuje celosvětově kolem 170 milionů lidí a realistiké odhady hovoří o epidemii diabetu – dvojnásobném nárůstu prevalence v roce 2030 /1/, přičemž za enormní nárůst je zodpovědný diabetes mellitus 2. typu.

Diabetici jsou ohroženi rozvojem četných komplikací – mikrovaskulárních (retinopatie, neuropatie a nefropatie) a makrovaskulárních (ateroskleróza). Riziko rozvoje komplikací je spojeno s úrovní glykemické kontroly a přítomností dalších rizikových faktorů (hypertenze, hyperlidémie aj.) /2,3/. Česká diabetologická společnost vydala standardy péče o diabetes mellitus /4/ a definovala cíle léčby nemocného s diabetem (tab. 1).

K dosažení cílových hodnot máme v současné době k dispozici biguanidy (metformin), deriváty sulfonylurey, rychlá sekretagoga inzulínu (glinidy), inzulinové senzitizéry thiazolidinediony (glitazony) pro pacienty s diabetem 2. typu a pro všechny inzulin-dependentní diabetiky kromě humánního inzulinu inzulinová analoga krátkodobá (aspart, lispro, glulisin) a dlouhodobá (detemir, glargin).

Přes poměrně široké terapeutické armamentárium dosahuje podle studie amerických autorů cílových hodnot glyko-

vaného hemoglobinu (HbA1c) pod 7 % dle DCCT pouze 37 % diabetiků /5/, proto je celosvětově věnována značná pozornost vývoji nových léčebných možností.

Thiazolidinediony

Nadějnou skupinou, užívanou od konce 90. let, jsou thiazolidinediony (pioglitazon a rosiglitazon), agonisté PPAR-γ receptorů (peroxisome proliferator-activated receptor), které snižují glykémii a ovlivňují i další složky metabolického syndromu. Podle studie PROactive pioglitazon sice mírně snižoval riziko úmrtí ze všech příčin, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody /6/, naopak v Nissenově metaanalýze /7/ rosiglitazon riziko kardiovaskulární morbidity a mortality mírně zvyšoval. Tento fakt byl pravděpodobně způsoben nedodržováním kontraindikací léčby rosiglitazonem, nicméně vedl k dramatickému poklesu podávání celé lékové skupiny po celém světě.

Duální agonisté receptorů PPAR-γ a PPAR-α

Zájem výzkumníků se dále soustředil na vývoj duálních PPAR-γ a PPAR-α agonistů. Muraglitazar jako první klinicky zkoušený představitel této skupiny sice zlepšoval kompenzaci diabetu i lipidogram, zvyšoval ovšem celkovou a kardiovaskulární mortalitu /8/.

Agonisté GLP-1

Současně užívaná léčba diabetu 2. typu často čelí nedostatečné kontrole postprandiální hyperglykémie. Tento problém by mohli do značné míry ovlivnit agonisté GLP-1 (glukagon-like peptid-1), kteří se v blízké době oficiálně objeví i na českém trhu. GLP-1 patří mezi tzv. inkretiny, látky produkované v tenkém střevě, jež jsou zodpovědné za inkretinový efekt, tj. vyšší inzulinovou odpověď po orální aplikaci glukózy ve srovnání s podáním parenterálním. Snižují hladinu glykémie, potlačují sekreci glukagonu a stimulují sekreci inzulinu (obrázek 1). Nevhodou GLP-1 je jeho krátký poločas (2 minuty), způsobený velmi rychlou degradací enzymem DPP-IV. (dipeptidyl-peptidázou IV) a tím nutnost kontinuálního parenterálního podávání, proto se objevily dvě strategie prodloužení účinku.

1. inhibitory enzymu DPP-IV. (ve světě již užívané sitagliptin a vildagliptin a dalších asi 10 látek v různých fázích klinického zkoušení). V současné době prochází kategorizačním řízením sitagliptin (preparát Januvia® firmy Merck) a bude indikován pro léčbu diabetiků 2. typu, kteří nedosahují dostatečné kontroly glykémie při režimových opatřeních a léčbou metforminem či thiazolidinediony. Sitagliptin je podáván orálně v jedné denní dávce (100mg) a zlepšuje kompenzaci diabetu (signifikantní pokles lačné glykémie a HbA1c) s minimálním rizikem hypoglykémii a nárůstu hmotnosti jak v monoterapii /9/, tak v kombinaci s metforminem /10/. Obdobné účinky vykazuje i vildagliptin /11/. Inhibitory DPP-IV. jsou velmi dobře tolerovány, nežádoucí účinky odpovídají placebo a jsou kontraindikovány při hypersenzitivitě na složky přípravku u diabetiků 1. typu a pro nedostatek údajů též u pacientů v renální insuficienci, v graviditě a při kojení.

Druhou cestou prodloužení účinku analog GLP je taková modifikace molekuly, aby nebyla rozpoznávána DPP-IV. Do této skupiny patří exenatide (Byetta®, firmy Eli Lilly), inkretinové mimetikum, syntetická verze exendinu-4 izolovaného ze slin ještěrky /12/. Stimuluje sekreci inzulinu, inhibuje sekreci glukagonu, snižuje postprandiální glykémii a tělesnou hmotnost. Používá se ve dvou denních dávkách (5–10ug) v kombinační léčbě s metforminem anebo deriváty sulfonylurey, pokud není dosaženo uspokojivé glykemické kontroly. Nevýhodou je nutnost subkutánního podávání. Nežádoucí účinky v případě kombinace s deriváty sulfonylurey zahrnují zažívací obtíže a hypoglykémii. V zemích Evropské unie byl tento preparát registrován v listopadu 2006. Dalším z GLP-1 analog je liraglutide, acylovaný analog humánního GLP-1 s prodlouženým účinkem umožňujícím podávání v jedné denní dávce. Obdobně jako exenatide zlepšuje glykemickou kontrolu a snižuje hmotnost u pacientů s diabetem 2. typu /13/.

Tab. 1: Cíle léčby nemocného s diabetem

Ukazatel	Požadovaná hodnota
HbA _{1c} (%)*	< 4,5
Glykémie v žilní plazmě nalačno/před jídlem (mmol/l)	≤ 6,0
Hodnoty glykémie v plné kapilární krvi (selfmonitoring) nalačno/před jídlem (mmol/l)	4,0 - 6,0
postprandiální (mmol/l)	5,0 - 7,5
Krevní tlak (mmHg)	< 130 / 80
při proteinurii nad 1 g/24 u diabetu 2. typu či mikroalbuminurii u diabetu 1. typu	< 125 / 75
Krevní lipidy	
celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,5
HDL cholesterol (mmol/l): muži/ženy	> 1 / > 1,2
triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
body mass index **	< 27
obvod pasu: ženy (cm) / muži (cm)	< 80 / < 94
Celková dávka inzulinu/24 hodin/kg hmotnosti (IU)	< 0,6

* HbA_{1c}-glykovaný hemoglobin-podle IFCC s normálními hodnotami do 4 %

** u nemocných s nadváhou a obezitou je cílem redukce hmotnosti o 5–10 % a následně ji udržet

*** u diabetiků po kardiovaskulární příhodě LDL cholesterol pod 2,0 mmol/l

Upraveno podle společných doporučení českých odborných společností pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (6)

Analogu amylinu

Perspektivní látkou v léčbě diabetu 2. typu se zdá být také pramlintide (Symlin® firmy Amylin Pharmaceuticals), analog amylinu. Amylin je peptický hormon sekernovaný společně s inzulinem z pankreatických β-buněk. Chybí u pacientů s 1. typem diabetu a diabetiků 2. typu vyžadujících inzulinotriptapii je insuficientní v postprandiálním období. Pramlintide zpomaluje vyprázdrování žaludku a potlačuje sekreci glukagonu postprandiálně. Podle klinických studií zlepšuje po přidání k inzulínové léčbě glykemickou kontrolu a snižuje hmotnost u obecných diabetiků 2. typu /14/. Pramlintide je schválený ve Spojených státech k užívání u pacientů s diabe-

tem 1. či 2. typu jako přídatná léčba k prandiální inzulinotriptapii; je poměrně dobře tolerován. K závažným nežádoucím účinkům patří hypoglykémie, zvláště se vyskytující u pacientů s diabetem 1. typu. Podává se subkutánně v dávce 60 ug bezprostředně před velkými jídly.

Antagonisté endokanabinoidních receptorů CB1

Zajímavou lékovou skupinou, která vede ke snížení hmotnosti, zlepšuje lipidogram a kompenzaci diabetu, jsou antagonisti endokanabinoidních receptorů CB1. Preparát rimonabant (Accomplia® firmy Sanofi Aventis) je schválen pouze při indikaci antiobezitika ve státech Evropské unie od června 2006, v České republice zatím registrován nebyl. Studie RIO (Rimonabant in Obesity)-Europa prokázala na dávce závislý pokles hmotnosti a snížení kardiometabolického rizika (snížení obvodu pasu, hladiny glykemie a triacylglycerolů a zvýšení HDL cholesterolu) v aktivně léčené skupině /15/. Ve studii RIO-Diabetes vedl rimonabant nejen ke snížení hmot-



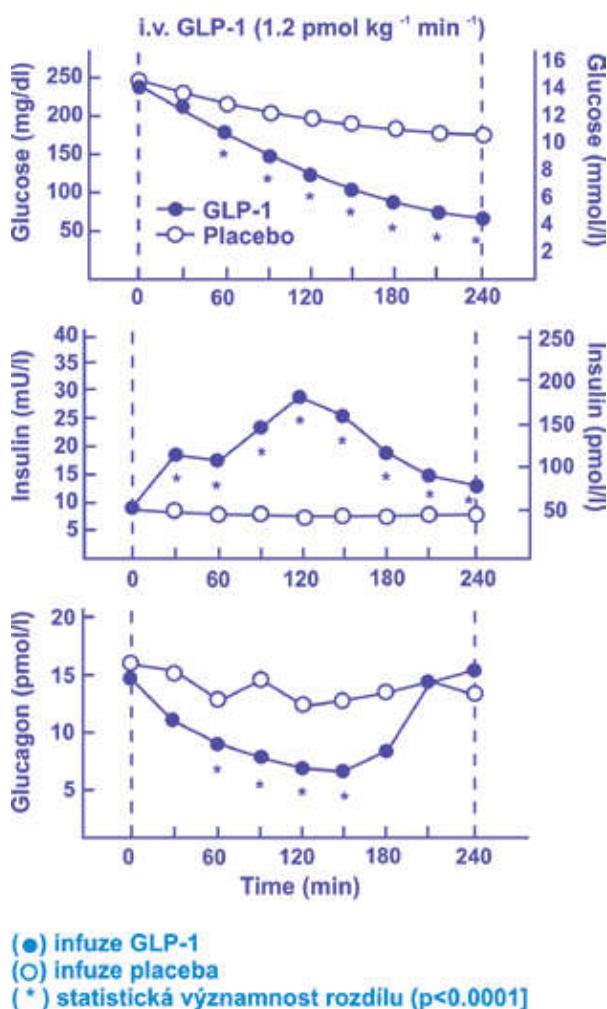
ti u ¼ osob a 5 % u ½ osob) v porovnání s oběma na trhu dostupnými antiobezitiky s výrazně lepším bezpečnostním profilem /17/.

Alternativní cesty podávání inzulinu

Pro pacienty, kteří musí aplikovat inzulin, se intenzivně hledají cesty alternativního neinvazivního podávání inzulinu. Inhalacní inzulin má rychlejší nástup účinku, ale nižší účinnost (vyžadující podávání vyšších dávek) než rychle působící subkutánní humánní inzulin a je určen pro léčbu diabetiků 2. typu vyžadujících inzulinoterapii a pro diabetiky 1. typu v kombinaci s inzulinem se středním či dlouhodobým účinkem. Do klinické praxe i v České republice byl sice na začátku roku 2007 inhalacní inzulin v práškové formě (preparát Exubera® firmy Pfizer) zaveden, nicméně v říjnu téhož roku z obchodních důvodů stažen z trhu. Aplikoval se speciálním inhalátorem (objemnějším než inhalátory používané např. v léčbě asthma bronchiale) preprandiálně a dávka se titrovala podle tělesné hmotnosti /18, 19, 20/. Mezi příčinami určité nedůvěry lékařů a pacientů k inhalacnímu

Obr. 1

Graf ukazuje hladiny glykémie, inzulinu a glukagonu po intravenózním podání GLP-1 v dávce 1.2 pmol/kg/min u 10 pacientů s diabetem 2. typu.



Z e-pub publikace: Gallwitz B. New therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretins. Rev Diabet Stud. 2005;2(2):61–9.

inzulinu Exubera mohly být nežádoucí účinky – nebezpečí vzniku hypoglykémie a dráždění dýchacích cest, které mohlo vést k bronchospasmu (z těchto důvodů bylo použití léku kontraindikováno u astmatiků a kuřáků). Určitou úlohu mohla hrát velikost inhalátoru a vyšší cena léčby inhalacním inzulinem oproti injekčnímu.

V pokročilých fázích klinického zkoušení jsou další systémy: AERx insulin diabetes management system, AIR particle technology či Technosphere insulin system /21/ s podobným klinickým účinkem jako preparát Exubera. K dalším alternativním cestám podávání patří bukální, orální, nazální, rektální či transdermální inzulin /22/. Tyto inzulinové preparáty jsou v různých fázích klinického zkoušení, jejich klíčovým pozitivitem je nesporé vyšší kvalita života v souvislosti s redukcí počtu denních injekcí inzulinu, nicméně zatím nedoznaly širšího klinického uplatnění.

Závěr:

Možnosti léčby převážně diabetu 2. typu se v posledních 5–10 letech dramatickým způsobem rozšířily o nové preparáty využívající fyziologických principů glykoregulace a představují jedinečnou příležitost „ušít léčbu na míru“ každému z našich pacientů. Nicméně teprve výsledky studií a další praxe ukáží, zda tyto nové léčebné strategie budou schopné zásadním způsobem ovlivnit cíl našeho terapeutického snažení – dobrou glykemickou kontrolu a oddalení specifických komplikací diabetu.

Literatura:

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–53.
- www.diab.cz
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291(3):335–42.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–89.
- Nissen SE. Perspective: effect of rosiglitazone on cardiovascular outcomes. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9(5):343–4.
- Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events

- in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005;294(20):2581–6.
9. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):171–80.
 10. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meining G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638–43.
 11. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, Holst JJ, Schwartz S, Nielsen JC, Ligueros-Saylan M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(7):577–88.
 12. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-cs1.pdf>
 13. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O; Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(8):1016–23.
 14. Kruger DF, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus: rationale and review of clinical data. *Drugs*. 2004;64(13):1419–32.
 15. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005; 365: 1389–1397.
 16. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet*. 2006; 368: 1660–1672.
 17. <http://www.medscape.com/viewarticle/558224>
 18. www.pfizer.cz/files/spc/pfizer/Exubera/Exubera_1_mg_SPC_100407.pdf
 19. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson JL, Levin SR. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2356–62.
 20. Quattrin T, Bélanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL; Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial.
 21. Mudaliar S. New frontiers in the management of type 2 diabetes. *Indian J Med Res*. 2007;125(3):275–96.
 22. Khafagy el-S, Morishita M, Onuki Y, Takayama K. Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: a comparative review. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(15):1521–46.

Hormonální substituční terapie a hypertenze

MUDr. Dita Schöndorfová
Gynékologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Klimakterium a HT

Hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy – HT) je skupina přípravků obsahující pohlavní hormony užívaná při estrogenním deficitu s cílem minimalizovat akutní a subakutní projevy klimakterického syndromu a preventivně působit proti vzniku chronických změn v postmenopauzálním období.

Pojmem klimakterium rozumíme období přechodu mezi reprodukčním obdobím ženy a počátkem sénia, kdy dochází k poklesu ovariální funkce. Klinicky dochází ke změnám endokrinním, somatickým a psychickým.

Příčina klimakterických změn je multifaktoriální, přičemž hlavní podstata tkví ve vyčerpání folikulů v ováriu na podkladu atrézie. Důsledkem atretických změn ovariálních folikulů je nedostatek ovariálních steroidů, hlavně estrogenů. Tvorba estradiolu klesá o 90 % a estronu o 70 % ve srovnání s reprodukčním obdobím. Zdrojem estrogenů v postmenopauzálním období se tak stává periferní konverze ovariálních androgenů a aromatizace nadledvinového androsten-dionu. Produkce androgenů v období klimakteria se mění minimálně.

Pokles sekrece estrogenů je následován zvýšením hladiny folikulostimulačního hormonu (FSH) ve folikulární fázi menstruačního cyklu a následně i zvýšením hladiny luteinizačního hormonu (LH). Změna koncentrace FSH způsobuje nepravidelnou ovulaci, klinicky se projevující jako nepravidelný menstruační cyklus.

Symptomatologii klimakteria lze rozdělit na vegetativní (akutní), organickou (subakutní) a metabolickou (chronickou). Míru klimakterických obtíží je možno vyjádřit pomocí různých skórovacích schémat (např. Kuppermanův index, Menopause Rating Scale a další).

Vegetativní symptomy zahrnují poruchy vazomotorické (návaly, noční pocení, palpitace) a psychické (změny nálad, nespavost, poruchy paměti, ztráta libida, atd). Pacientku neohrozí na zdraví, ale značně omezují kvalitu života. Klinické projevy akutního klimakterického syndromu jsou tak nejčastější indikací k nasazení HT.

Změny organické (organický estrogen-deficitní syndrom) již mohou zdraví poškodit; jsou to např. atrofie pochvy, uretry a ostatních sliznic.

Metabolické symptomy (metabolický estrogen-deficitní syndrom) představují významné zdravotní riziko. Do této skupiny patří především postmenopauzální osteoporóza, ischemická choroba srdeční, ovlivnění lipidového spektra.

Lipidové spektrum se v období klimakteria mění významně. V reprodukčním období mají ženy vyšší hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a nízké hladiny lipoproteinů

s nízkou (LDL) a velmi nízkou hustotou (VLDL) oproti stejně starým mužům, v postmenopauze hladina HDL klesá a naopak stoupá hladina LDL, zvyšuje se hladina triacylglycerolů i plazmatická koncentrace cholesterolu. Z léčebných možností klimakterických obtíží se nabízí léčba režimovými opatřeními či léčba farmakologická. Farmakoterapie může být hormonální (HT) nebo nehormonální. Hormonální substituční terapie (HT), pokud podáváme pouze estrogeny, je označována jako estrogenní substituční terapie (ET). V případě, že hradíme i gestageny, pak mluvíme o estrogen-gestagenní substituční terapii (EPT).

Terapeutické podávání estrogenů odstraní prakticky všechny obtíže spojené s klimakterickými změnami, a navíc působí preventivně proti manifestaci příznaků dlouhodobého estrogenního deficitu. ET je však striktně doporučována pouze ženám po hysterektomii. Pacientkám s intaktní dělohou podáváme vždy EPT, protože neoponované estrogeny již v nízkém či klasickém dávkování vykazují mitogenní účinky na endometriální buňky. Dochází tak k hyperproliferaci endometria, která může vyústit až v endometriální karcinom. Progestiny při kontinuálním nebo sekvenčním podávání po dobu 10–14 dnů v druhé polovině cyklu kontrolují růst endometria, posléze i pseudomenstruační krvácení.

Gestageny zahrnují přirozený progesteron, produkovaný ovárii a placentou, a progestiny, uměle syntetizované progestiny. Stežejní účinky progesteronu jsou sekreční změny endometria a prevence hyperproliferace endometriální sliznice. Jednotlivé přípravky EPT se neliší významně svým účinkem na symptomatologii klimakterického syndromu, ale odlišují se v metabolickém účinku v závislosti na zvoleném progestinu.

HT a KVS

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je nejčastější příčinou smrti ve vyspělých státech. Framinghamská studie u žen zaznamenala významný vzestup incidence ICHS až po 55. roce či po kastraci. U mužů byl zaznamenán progresivní vzestup incidence ICHS již po 35. roce života. Závěr studie tak nastínil potenciální protektivní vliv estrogenů u žen v reprodukčním období. Díky tomu se předpokládalo, že podobný vliv na organismus ženy by mohla vykazovat i hormonální substituční terapie.

Nedostatek estrogenů v postmenopauze vede k proaterogenním změnám v organismu (tj. zvýšení hladin LDL, fibrinogenu, faktoru VII, inhibitoru aktivovaného plasminogenu-PAI-1 a inzulínu, vzniku inzulínové rezistence, snížení hladiny HDL, abdominální obezitě). Exogenně podávané estrogeny

mají schopnost pozitivně ovlivnit aterogenezi (zvýšení HDL a insulinémie, snížení LDL), agregaci trombocytů (snížení hladiny fibrinogenu, PAI-1, tromboxanu A2) i cévní tonus ve smyslu vazodilatace (modulace uvolňování vazoaktivních látok a funkce iontových kanálů, estrogenní receptory cévní stěny, snížení angiotensin-konvertujícího enzymu).

Estrogeny podávané formou perorální způsobí pokles hladiny LDL-C (frakce cholesterolu v LDL) a zvýšení hladiny HDL-C (frakce cholesterolu v HDL) spolu s klinicky většinou nevýznamnou elevací hladiny triacylglycerolů (výjimkou je např. iniciální hypertriacylglycerolemie). Transdermální forma aplikace EPT vykazuje oproti perorální aplikaci obecně nižší antiaterogenní vliv na hladiny LDL-C a HDL-C. Při volbě z řady farmak EPT je rozhodující, zda progestiny vykazují aktivitu androgenní. Přidání gestagenů s androgenní aktivitou při běžném dávkování sice neovlivní změny LDL-C, způsobí však snížení pozitivního efektu estrogenů na HDL-C. EPT obsahující progestiny bez androgenní aktivity estrogeny navozené změny lipidového spektra neovlivní. Transdermální estrogeny neovlivní inzulínovou rezistenci. Estrogeny působí vazodilatačně, podporují gynoidní distribuci tělesného tuku, která je pro riziko vzniku ICHS méně nebezpečná. Zajímavým jevem je taktéž signifikantní vzestup CRP při užívání perorálních estrogenů, jenž by mohl vysvětlit zvýšení kardiovaskulárního rizika v počátečním období užívání HT. CRP je markerem pro riziko ruptury ateromového plátu, tedy i markerem pro riziko vzniku infarktu myokardu, nemoci periferních cév u asymptomatických pacientek, ale i u pacientek po prodělaném infarktu myokardu.

Přehled populačních studií zabývajících se tématikou ET a ICHS do roku 1987 prokázal pokles celkového relativního rizika (RR) na 0,56. Pozitivní působení HT na riziko ICHS potvrdila i observační studie Nurses' Health Study z roku 1996, prospektivní studie sledující vzorek 121 700 zdravotních sester od roku 1976 – závěrem této studie bylo, že HT snižuje riziko ICHS u zdravých žen nezávisle na délce podávání či dávce estrogenu. RR pro současné uživatelky ET bylo 0,39 a 0,60 pro současné uživatelky EPT.

Je potřeba zmínit skutečnost, že ne všechny studie přinesly pacientkám předpokládaný benefit. Na rozdíl od observačních studií zmíněných výše prospektivní randomizované dvojitě slepé studie provedené k ověření přínosů HT pro kardiovaskulární riziko selhaly. Nejprve to byla studie sekundární prevence HERS a následně i estrogen-gestagenní větev studie WHI. Studie Womens' Health Initiative (WHI) si za cíl stanovila zjistit, zda může estrogenní terapie primárně zabránit vzniku ischemické choroby srdeční. Do studie byly zařazeny ženy v Severní Americe ve věku 50–79 let minimálně 6 měsíců po menopauze. Studie probíhala ve dvou liniích. Pacientky po hysterektomii užívaly buď neoponované estrogeny, nebo placebo a pacientky s intaktní dělohou dostávaly EPT (konjugované kořiské estrogeny – CEE v dávce 0,625 mg denně s medroxyprogesteron acetátem-MPA v dávce 2,5 mg denně) nebo placebo. V roce 2002 musela být větev užívající kombinaci EPT po průměrné době užívání 5,2 roku zastavena pro převahu nepříznivých účinků léčby nad placebem. Byla překročena horní stanovená hranice bezpečnosti s poměrem rizika 1,25. Kontrolní bezpečnostní komise došla k závěru, že rizika spojená s užíváním CEE a MPA převážila přínosy. Mezi tato rizika zařadila karcinom prsu, ICHS, cévní mozkovou příhodu a trombembolickou nemoc. Pro zahájení primární

prevence ICHS se průměrný věk 63,2 roku zdá být poměrně vysoký. Po 6,8 letech byla předčasně uzavřena i větev užívající neoponované estrogeny se závěrem, že další pokračování již nepřináší nové údaje; nebylo sice překročeno žádné stanovené riziko, ale riziko ICHS se nesnižovalo. To naznačuje významný rozdíl v působení ET oproti EPT. Především se projevila neutralita k riziku ICHS a karcinomu prsu. WHI studie je dnes vnímána velmi kontroverzně, je označována jako metodicky pochybená. Ve studii byla zjištěna vysoká procentuální přítomnost faktorů ovlivňujících ICHS (34 % BMI nad 30, 4,4 % diabetiček, 50 % abúzus nikotinu, 6,9 % hypolipidemik, 20 % uživatek aspirinu) i samotné anamnézy ICHS (4,4 %).

Na druhé straně nelze studii WHI zpochybnit zcela, protože zdůraznila nutnost indikovaného podávání HT. Klimakterická medicína se dokonce v současnosti pohybuje v období označovaném jako „post WHI“.

Zajímavé výsledky, které vysvětlují rozdíly mezi observačními a intervenčními studiemi, přinesla reanalýza studie WHI v časových cohortách dle věku a odstupu od menopauzy. V časném období po menopauze tedy do 10 let či ve věku do 60 let je HT spojeno s převahou přínosů nad riziky. Tato časová perioda je označována jako terapeutické okno.

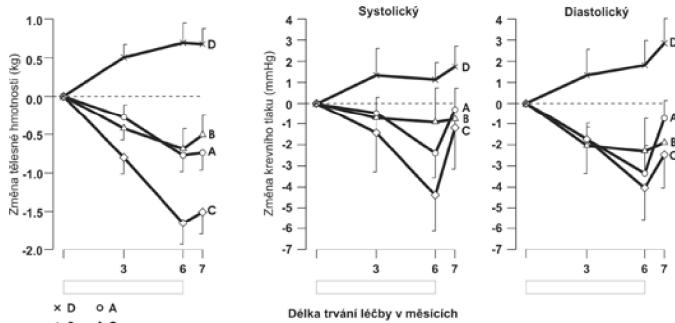
PROGESTINY, RAAS

Další možnosti, jak při dodržení pravidel individualizace terapie, časování léčby do terapeutického okna a minimalizaci dávek zlepšit přínos HT, je volba vhodného progestinu. Přirozený progesteron má i při vysokém dávkování při perorálním podání nízkou účinnost, z toho důvodu bylo nutné najít maximálně vhodnou alternativu přirozenému progeserotonu mezi syntetickými deriváty progeserotonu. Progestiny odvozené od 19-nortestosteronu nebo 17-hydroxyprogeserotonu nevykazují farmakologický profil podobný přirozenému progeserotonu. Toho se podařilo dosáhnout až u drospirenonu, který je derivátem 17-alfa-spironolaktonu.

Přirozený progesereton vykazuje zvýšenou afinitu k mineralokortikoidním receptorům, lze ho tak zařadit mezi antagonisty mineralokortikoidních receptorů. Většina progestinů tuto vlastnost postrádá, chybí jim tak možnost eliminovat účinky natrium-retenčního efektu estrogenů. (obr.1)

Obr.1

Farmakologický profil progeserotonu, drospirenonu a ostatních syntetických progestinů



Estradiol při průchodu játry indukuje syntézu různých proteinů, mezi nimi i angiotensinogenu, který zvyšuje plazmatickou hladinu aldosteronu cestou renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS). Právě tyto účinky estrogenů mohou přímo souviset s přírůstkem hmotnosti

a zvýšením krevního tlaku při užívání kombinované orální kontracepce.

Regulace tělesných tekutin a krevního tlaku závisí na RAAS. Renin katalyzuje přeměnu angiotesinogenu produkovaného játry na angiotensin I, který je pomocí angiotensin-konverzujícího enzymu přeměněn na angiotensin II. Angiotensin II přímo působí na kůru nadledvin a stimuluje sekreci aldosteronu, jehož úlohou v ledvinách je stimulace reabsorpce natria a eliminace kalia z organismu. Nejdůležitější funkcí tohoto systému je ochrana před excesivní ztrátou natria a tak udržení normálního krevního tlaku (Oelkers, 1996, Oelkers et al., 1978).

Pohlavní hormony interferují s RAAS ve dvou cestách. Vysoká koncentrace estrogenu výrazně stimuluje produkci angiotesinogenu v jaterní tkáni. To vede ke zvýšení hladin angiotensinu II, aldosteronu a směnitelného natria, ve výsledku tak přispívá k vzestupu tělesné hmotnosti. Angiotensin II se považuje za velmi účinnou vazokonstriční látku, vyvolá konstrikci arteriol, zvyšuje systolický i diastolický krevní tlak.

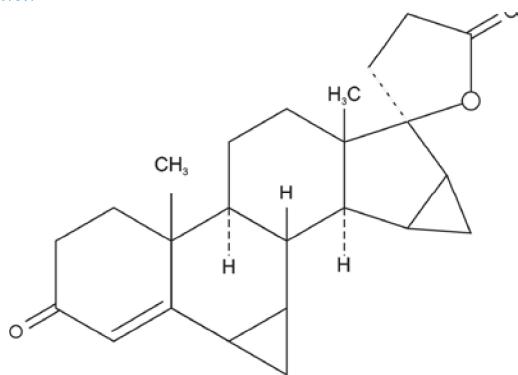
Na straně druhé je progesteron přirozeným antagonistou mineralokortikoidních receptorů se schopností zabránit retenci natria.

DROSPIRENON

Za výjimku mezi progestiny tak lze označit drospirenon, který vykazuje přibližně 5x vyšší afinitu k mineralokortikoidním receptorům než samotný aldosteron. Drospirenon je derivát 17-alfa-spirokonaktonu (obr. 2).

Obr. 2

Drospirenon



Svým farmakologickým profilem se nejvíce podobá právě přirozenému progesteronu, což se odráží i na jeho farmakologických vlastnostech. Drospirenon vykazuje aktivitu progestagenní, antimineralokortikoidní a antiandrogenní. Další jeho nesporná výhoda spočívá v tom, že nevykazuje afinitu k receptorům glukokortikoidním ani estrogenům.

Mechanismem účinku drospirenonu je vazba na cytoplasmatické mineralokortikoidní receptory. Tím zabrání translokaci receptorového komplexu na jádro cílové buňky. Možná je rovněž inhibice intracelulární aktivity metabolitů aldosteronu inhibicí aktivity 5-alfa-reduktáz. Působí jako kompetitivní antagonista aldosteronu.

Při perorálním podání dosahuje bioaktivitu 76–85 %. Své maximální sérové koncentrace dosáhne za 60–90 min, poločas rozpadu se pohybuje v rozmezí 30–35 hodin, rovnovážné plasmatické koncentrace lze prokázat 10. den

užívání, všechny jeho metabolity jsou hormonálně inaktivní a jsou z organismu vyloučeny ledvinami.

U žen s normálním menstruačním cyklem DRSP v dávce 2–3 mg denně užívaný 5.–25. den menstruačního cyklu inhibuje ovulaci, vede k mírné natriureze a k nepatrné kompenzatorní aktivaci RAAS. Ve srovnání s OC obsahující 30 ug ethynodiolu (EE) a 150 ug levonorgestrelu vedla kombinace 3 mg DRSP s 30 ug EE podávaná více než 6 měsíců k poklesu tělesné hmotnosti a krevního tlaku, což bylo potvrzeno studií trvající více než 26 měsíců provedené u 900 mladých žen (Oelkers et al. 1995).

U postmenopauzálních žen byla kombinace DRSP s estradiolem vyvíjena s očekáváním hladkého snížení krevního tlaku a hmotnosti s cílem minimalizovat kardiovaskulární morbiditu u pacientek užívajících HT primárně pro návaly či jiné příznaky akutního klimakterického syndromu. U žen v postmenopauze nedochází k sekreci dostatečného množství progesteronu potřebného k eliminaci natrium-retenčního účinku estrogenů. EPT v dávce 1mg estradiolu + 2mg DRSP vykazuje mírné snížení krevního tlaku u hypertenzních postmenopauzálních žen (prevalence hypertenze v postmenopauze činí cca 59 %), nesnižuje však krevní tlak u žen se systolickým krevním tlakem nižším než 120 mmHg.

Díky svému antagonistickému účinku blokuje DRSP aldosteronové receptory na více úrovních, v cévách snižuje endoteliální dysfunkci a protrombotický efekt aldosteronu, v myokardu významně snižuje riziko arytmii a fibrózy, v ledvinách antagonizuje retenci natria a tekutin a eliminaci kalia a magnesia z organismu, v mozku zabraňuje vzniku centrální hypertenze, ve výsledku tak minimalizuje riziko vzniku ICHS či progrese již existující ICHS.

Byla provedena studie zabývající se právě vztahem DRSP a RAAS. Ze vzorku 12 žen polovina užívala DRSP v dávce 2 mg 5.–25. den menstruačního cyklu, druhá polovina v tu samou dobu dostávala 1 mg cyproteron acetát a progestin, který afinitu k mineralokortikoidním receptorům nevykazuje. U obou skupin byla shodně mírně vyšší natriová exkrece v luteální fázi menstruačního cyklu, DRSP signifikantně prokázal vzestup natriové exkrece na rozdíl od skupiny žen užívající cyproteron acetát. Sodíková exkrece indukovaná DRSP podnítila vzestup plasmatické hladiny reninu a aldosteronu. Zatímco ve skupině s cyproteron acetátem byla potlačena aktivita RAAS v luteální fázi jen díky vzestupu hladiny progesteronu v rámci fyziologického menstruačního cyklu (Oelkers et al., 1991).

Vztah DRSP k tělesné hmotnosti a krevnímu tlaku popisuje dvojitě slepá randomizovaná studie uskutečněná u 80 žen ve věku 18–34 let. DRSP byl podáván v denní dávce 3mg p.o. v kombinaci s EE po dobu 1.–21. dne menstruačního cyklu, následovala sedmidenní přestávka v užívání. Ženy byly rozděleny do 4 kontrolních skupin po 20 pacientkách s těmito režimy: skupina A 30 ug EE a 3 mg DRSP, skupina B 20 ug EE a 3 mg DRSP, skupina C 15 ug EE a 3 mg DRSP, skupina D 30 ug EE a 150 ug levonorgestrel. (obr.3)

Mírný vzestup tělesné hmotnosti byl zaznamenán v kontrolní skupině D, naopak úbytek na váze ve všech třech ostatních kontrolních skupinách s přídavkem DRSP (maximální úbytek ve skupině C). Při měření krevního tlaku před léčbou a po šesti terapeutických cyklech se projevil mírný vzestup systolického a diastolického tlaku v kontrolní skupině D (zde došlo ke snížení extracelulární tekutiny) a mírný pokles krevního tlaku u všech preparátů s DRSP. V této studii se ukázalo, že vze-

Obr. 3

Hlavní změny v hodnotách krevního tlaku a tělesné hmotnosti v průběhu léčby a po léčbě 6 terapeutickými cykly u žen, kterým byla podávána konvenční perorální kontracepcie (skupina D, 30 µg EE a 150 µg LNG) nebo 3 mg DRSP v kombinaci s 30 µg EE (skupina A), nebo 20 µg EE (skupina B), nebo 15 µg EE (skupina C). Oelkers et al. (1995)

Farmakologický profil progesteronu, drospirenonu a ostatních syntetických progestinů

	Prostagenní účinek	Androgenní účinek	Antiandrogenní účinek	Antimineralokortikoidní účinek	Glukokortikoidní účinek
Progesteron	+	-	(+)	+	-
Drospirenon	+	-	+	+	-
Cyproteron acetát	+	-	+	-	(+)
Desogestrel (aktivní metabolit 3-ketodesogestrel)	+	(+)	-	-	-
Dienogest	+	-	+	-	-
Gestoden	+	(+)	-	(+)	-
Levonorgestrel	+	(+)	-	-	-
Norgestimat (hlavní metabolit levonorgestrel)	+	(+)	-	-	-

+ má účinek; (+) zanedbatelný v terapeutické dávce; - bez účinku

stup plazmatické koncentrace angiotensinogenu v průběhu léčby byl shodný ve všech čtyřech skupinách, zatímco vzestup plazmatické reninové koncentrace a plazmatické hladiny aldosteronu byl vyšší v kontrolních skupinách obsahujících DRSP (Oelkers et al., 1995).

Závěr

Závěrem lze říci, že DRSP jako uměle syntetizovaný progestagen s antimineralkortikoidní aktivitou a s mírně antiandrogenními účinky sdílí většinu farmakodynamických aktivit společnou s progesteronem přirozeně se vyskytujícím v organismu. Pro pacientku tak představuje potenciál k využájení natrium-retenčního a prohypertenzního efektu estradiolu. Je tedy vhodným kandidátem na minimalizaci kardiovaskulární morbiditu u žen užívajících OC nebo HT.

Protektivní vliv HT v primární prevenci ICHS byl doložen v rozsáhlých observačních studiích a jejich metaanalýzách. Výsledky prospektivních randomizovaných intervenčních studií vedly k opuštění indikace HT jako primární i sekundární prevence ICHS.

Individualizace v aplikačních formách, dávkování a časování HT přináší neutrální až slabě pozitivní vliv na kardiovaskulární riziko. Jak ukazují klinické studie s DRPS, může vhodná volba progestinu tento účinek potencovat.

Literatura:

- Fait, T., Šnajderová, M. et al. Estrogení deficit. Praha: Maxdorf 2007, 276 p.
- Foidart, J.-M. et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000, 5, p. 124–34.
- Oelkers, W. et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. Gynecol Endocrinol 2000, 14, p. 204–13.
- Oelkers, W. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. Steroids 1996, 61, p. 166–71
- Oelkers, W. et al. Effects of a new oral contraceptive containing an mineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1995, 80, p. 1816–21.
- Oelkers, W. et al. Dihydrosorenone, a new progestogen with anti-mineralocorticoid activity. J Clin Metab 1991, 73, p. 837–42.
- Sitruk-Ware, R. New Progestogens. Drugs aging 2004, 21(13), p. 865–883.



Kontinuální senzory glykemie

Radomíra Kožnarová

Centrum diabetologie IKEM, Praha

Úvod

Výzkum nových technologií v diabetologii doznal v posledních letech velkého rozmachu. Dokazuje to mimojiné i fakt, že se objevují nové, plně funkční kontinuální monitory glykemii. Tyto systémy zatím nejsou kvůli své finanční náročnosti na našem trhu plně k dispozici v podobě přístrojů hrazených zdravotními pojišťovnami. Dosavadní zkušenosti se zapojenými přístroji ve větších diabetologických centrech však ukazují, že jsou dobrými pomocníky při změně terapie a v případě jejich větší dostupnosti budou mít i značný edukační význam. V budoucnu pak propojení kontinuálního senzoru glykemie s externí či implantabilní inzulinovou pumpou může přinést zvrat v léčbě diabetu v podobě tzv. uzavřeného okruhu. Informace o hladině glykemie, změřené kontinuálním monitorem, bude zpracována expertním systémem, který bude součástí inzulinové pumpy, a ta potom podá inzulin podle aktuální potřeby pacienta. Nebude tedy nutný přímý zásah nemocného.

Stanovení glykemii kontinuálními monitory má však svá úskalí. Kromě cenové dostupnosti jsou to hlavně problémy technické. Každý kontinuální monitor je třeba před použitím, některé i během použití, kalibrovat. Kalibrace se provádí zadáním glykemie naměřené pomocí osobního glukometru. Dalším problémem je dostupnost výsledku měření. Většina používaných monitorů má on-line zobrazení výsledku měření. U starších přístrojů se výsledky měření nemocný dozví až po odpojení přístroje a vyhodnocení počítačem. Novější typy přístrojů mají k dispozici zobrazení trendů glykemii, které mohou pacienty varovat před blížící se hypoglykemií či ketoacidózou, většina z nich má akustické alarmy.

Nejdůležitějším problémem však zůstává přesnost měření. Zejména u neinvazivních přístrojů byla prokázána řada interferujících faktorů, které přesnost měření ovlivňují – např. teplota, vlhkost kůže při pocení (to je důležité zejména v případě hypoglykemie, která je pocením provázena). Proto byly postupně všechny dostupné přístroje staženy z trhu. Nadále však probíhá výzkum v této oblasti.

U on-line monitorů je nedořešenou otázkou i interpretace výsledků z hlediska doporučení pro pacienty. Špatně poučený nemocný může v důsledku náhlé změny trendu glykemii mylně vyhodnotit situaci a neuváženě reagovat na zobrazované hodnoty glykemii. Potom by on-line monitor mohl být pro pacienta spíše komplikací léčby.

Výčet těchto problematických oblastí v monitorování glykemii kontinuálními senzory dává tušit, že náročné podmínky pro přesnost a spolehlivost přístroje, dostatečně dlouhé provozní dobu jednoho senzoru a další důležité aspekty, splňuje pouze málo vyvýjených přístrojů. Proto i počet těch komerčně dostupných je omezený.

Metody kontinuálního měření glykemii

Kontinuální monitory glykemii se podle stupně porušení kožního krytu při měření dělí na:

- invazivní – senzor je zabodnut do podkoží či zaveden do krevního řečiště,
- semiinvazivní – měření koncentrace glukózy v intersticiální tekutině velmi tenkou jehlou,
- neinvazivní – měří bez porušení kožního krytu.

Invasivní kontinuální monitory glykemii

Invasivní kontinuální senzory glykemii jsou asi nejvíce probádanou oblastí. Kontinuální senzor vyráběný firmou MiniMed Inc. byl uveden na trh jako první a dodnes je v České republice jediným komerčně dostupným senzorem. Senzor je pokryt vrstvou enzymu glukózooxidázy a měří koncentraci glukózy ampérometricky v intersticiální tekutině. Elektrický signál se přenáší telemetricky do monitoru za pomoci transmítéra. Tento kontinuální monitor se nazývá CGMS Guardian, má přímé zobrazení výsledku glykemie a je vybaven alarmy. Systém firmy Medtronic MiniMed je také nejbližší tzv. uzavřenému okruhu. Firma vyvinula nový typ přístroje – CGMS Paradigm 722, který je „holterovským“ typem přístroje s on-line zobrazením výsledku měření. Výsledky jsou za pomoci transmítéra přenášeny do inzulinové pumpy Paradigm 722. Pumpy zatím slouží jako display, v budoucnu se počítá s jejím zapojením do externího uzavřeného okruhu. Firma Medtronic MiniMed je také výrobcem implantabilní inzulinové pumpy, s jejíž pomocí je inzulin aplikován intraperitoneálně. Propojení senzoru a tohoto typu pumpy by bylo dalším krokem k plně funkčnímu uzavřenému okruhu.

V Evropě je již dostupný další kontinuální senzor glykemie, který vyvinula firma Abbott-TheraSense pod názvem Navigator. Jde o invazivní senzor, který je zabodnut do hloubky cca 5 mm do kůže. Na senzor je připojen malý transmítér, který předává telemetricky informace do příjmového přístroje. Tento přijímač má vestavěn glukometr. Může být tedy současně používán jako prostý glukometr a výhodou je, že naměřené glykemie přebírá jako kalibrační. Jde o další on-line kontinuální invazivní monitor, který je v brzké budoucnosti připravován k uvedení na trh.

U dostupných kontinuálních monitorů není zatím vyřešena otázka doporučení pro pacienty, jak interpretovat naměřené glykemie a jaká přijmout opatření k odvrácení nebezpečné situace. Americká diabetologická asociace (ADA) v současné době tato doporučení vypracovává.

Semiinvazivní kontinuální monitory glykemii

Semiinvazivní kontinuální monitory glykemii jsou obvykle založeny na technice mikrodialýzy. Mikrodialyzacním katetrem zavedeným do podkoží je získána mezibuněčná tekutina, v níž se různými technikami stanovuje koncentrace glukózy.

Často je předmětem kritiky těchto postupů časový posun hladiny glukózy v krvi a mezibuněčné tekutině. Ten je dán faktory fyziologickými (fyziologicky při hypoglykemii hladina glukózy v intersticiální tekutině časově předchází, při hyperglykemii se vzestup glukózy spíše opožduje) i fyzikálními (přenosem tekutiny mezi podkožím a vlastním monitorem). I když se již při vývoji přístrojů snaží výrobci tyto časové posuny ovlivnit různými koeficienty, takže by naměřená glykemie měla být hodnotou blízkou aktuální, doporučuje se kalibratv přístroje při stabilní hladině glykemie a v případě prudkých změn glykemie použít jako rozhodující hodnotu naměřenou na osobním glukometru.

Metodu mikrodialýzy používají např. kontinuální monitory GlucoDay firmy Menarini Diagnostics, GlucOnline firmy Roche Diagnostics. Monitory tohoto typu nejsou k dispozici v komerčním provedení.

Neinvazivní kontinuální monitory glykemii

Neinvazivní kontinuální monitory glykemii jsou nejčastěji diskutovanými přístroji jak ze strany odborné veřejnosti (diskutuje se zejména jejich přesnost a možnost dlouhodobého měření), tak ze strany pacientů (existuje poměrně veliká poptávka po přístroji, který by umožňoval měření glykemie bez bolestivého odběru krve či intersticiální tekutiny). Tyto přístroje se dokonce dostaly v širším měřítku na komerční trh, jejich měření bylo však spojeno s řadou úskalí a postupně byly zase z trhu staženy.

Neinvazivní kontinuální monitory využívají měření amperometrického – měří koncentraci glukózy ve zředěné mezibuněčné tekutině, jež je kontinuálně získávána z kůže zápeští či horní končetiny pomocí reverzní iontoporézy gelovým senzorem (GlucoWatch firmy Cygnus), nebo měří impedanční spektroskopii radiových vln – odpór radiových vln je ovlivněn koncentrací glukózy, jež má schopnost měnit jejich vodivost (Pendra firmy Pendragon Medical).

Během komerčního provozu těchto senzorů byla odhalena řada problematických aspektů. Přístroje neměří hladinu glukózy v krvi ani v intersticiální tekutině, takže se výrazně prodlužuje časová prodleva mezi získáním výsledku a jeho zobrazením na displeji. Tento problém se ale zdá být vyřešen zavedením složitých koeficientů do vyhodnocovacího procesu. Dále je zde ještě řada neznámých interferujících faktorů ze zevního prostředí. Nejvýznamnějšími jsou zřejmě teplota a vlhkost prostředí. Bohužel již samotné pocení kůže, které je průvodním jevem hypoglykemie, také ovlivňuje přesnost měření v negativním smyslu. V průběhu používání přístroje se až v 70 % popisují lokální kožní reakce jako projev irritace kůže. Neméně důležitým problémem je kontinuálnost měření (např. u přístroje GlucoWatch se kontaktní elektroda mění po 12 hodinách) a nutnost poměrně dlouhé kalibrace osobním glukometrem. Řada těchto vlivů má za následek menší přesnost měření a nakonec je v době nestabilní kompenzace diabetu s prudkými výkyvy glykemii či v mezních hodnotách (např. těžší hypoglykemie) stejně doporučováno při selfmonitoringu použití osobního glukometru.

Závěr

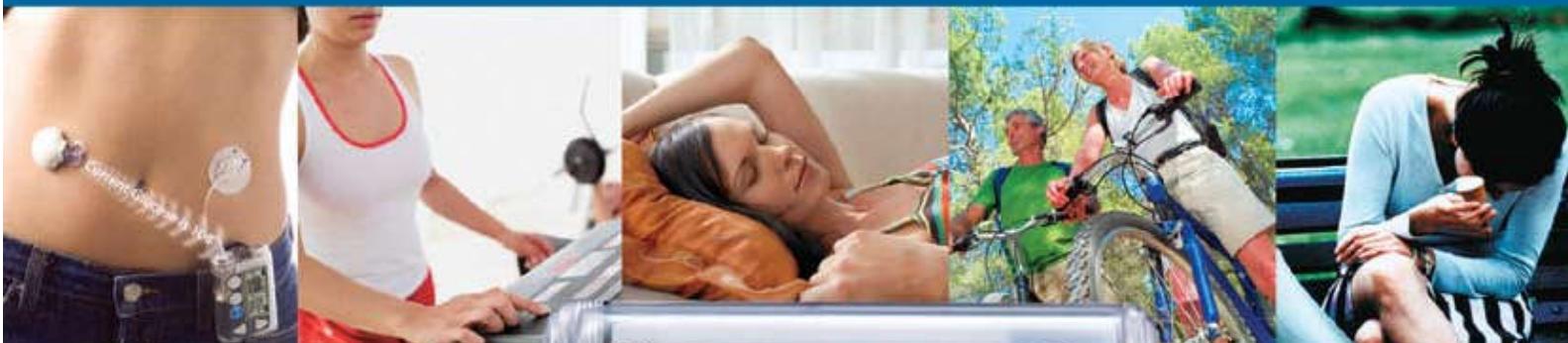
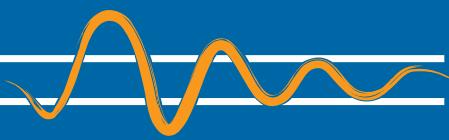
Kontinuální monitory glykemii mají před sebou ještě dlouhou cestu vývoje, aby se staly spolehlivými, neinvazivními a cenově dostupnými přístroji k běžnému provádění self-monitoringu. Stejně tak odborná veřejnost má před sebou problém, jak stanovit bezpečná doporučení pro pacienty, jak nakládat s daty prezentovanými pacientovi on-line přístroji. Zapojení kontinuálního přístroje k monitorování glykemie do tzv. uzavřeného okruhu je kvůli řadě technických problémů ještě asi dalekou budoucností. Nejdále zatím pokročil vývoj „zevního uzavřeného okruhu“, složeného z invazivního monitoru glykemie a externí inzulinové pumpy se subkutanní aplikací glykemie.

Literatura

- Bailey, T.; Zisser, H.; Garg, S. Reduction in haemoglobin A1C with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther.* 2007; 9: 203–10.
- Bode, B.; Gross, K.; Rikalo, N.; Schwartz, S.; Wahl, T.; Page, C.; Gross, T.; Mastrototaro, J. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycaemia: the Guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2004; 2: 105–113.
- Garg, S.; Zisser, H.; Schwartz, S.; Bailey, T.; Kaplan, R.; Ellis, S.; Jovanovic, L. Improvement in glycaemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 2006; 29: 44–50.
- Klonoff, D. Continuous Glucose monitoring. Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1231–1239.
- Pfützner, J.; Forst, T.; Butzer, R.; Forst, S.; Weber, M.; Pfützner, A. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006; 23: 1124–1129.
- Wentholt, I.; Maran, A.; Masurel, N.; Heine, R.; Hoekstra, J.; DeVries, J. Nocturnal hypoglycaemia in Type 1 diabetic patients, assessed with continuous glucose monitoring: frequency, duration and associations. *Diabet Med*. 2007; 24: 527–32.

Práce podporována: MZO:00023001
MUDr. Radomíra Kožnarová, CSc.
Centrum diabetologie IKEM Praha
radomira.koznarova@medicon.cz

THE MINIMED
Paradigm® REAL-Time
INSULIN PUMP AND CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM



Medtronic

Alleviating Pain · Restoring Health · Extending Life

Medtronic Czechia s. r. o.

- Sokolovská 79/192, 186 00 Praha 8
- Tel.: +420 296 579 580
- Fax: +420 296 579 589
- E-mail: medtronic.czechia@medtronic.com
- www.medtronic.cz

informační revoluce

v ČESKÉ MEDICÍNĚ



www.mednews.cz | lékařský portál
www.pharmnews.cz | lekárnický portál



ODBORNÉ ZDROJE / VZDĚLÁNÍ / STÁT A PRÁVO / INSTITUCE / UDÁLOSTI / KARIÉRA / VĚDA A VÝzkUM / LÉČIVA / POJIŠŤOVNY / KONFERENCE / KAZUISTIKY

Farmakoeconomický model dodatečných nákladů léčby vysoce koncentrovanými, purifikovanými omega-3 polynenasycenými mastnými kyselinami v ČR

MUDr. Vojtěch Mészáros, MBA, MUDr. Roman Kerekeš



Abstrakt:

Změna životního stylu a rostoucí životní úroveň spojená s nadspotřebou je příčinou nárůstu incidence chronických kardiovaskulárních onemocnění. Stále více zemí se snaží vyrovnat s nárůstem výdajů na jejich prevenci, diagnostiku i léčbu. Jedny z nejvyšších jsou náklady spojené s léčbou a dispenzarizací pacientů, kteří překonali infarkt myokardu. Na základě výsledků klinické studie GISSI-Prevenzione je možné přidáním vysoce koncentrovaných a purifikovaných omega-3 polynenasycených mastných kyselin k standardní léčbě dosáhnout výrazného snížení rizika náhlé smrti. Přípravky, které tyto látky obsahují mohou být na základě modelu dodatečných nákladů představovat nákladově efektivní řešení zlepšení prognózy pacientů v ČR.

Klíčová slova:

Infarkt myokardu, n-3 PUFA, přímé náklady, farmakoeconomika

Rozsah problému

I když se v posledních několika desetiletích ve vyspělých zemích podařilo snížit výskyt akutního infarktu myokardu a zároveň stabilizovat incidenci mozkových příhod jsou dopady těchto nemocí na veřejné rozpočty zdravotních systémů alarmující. Na základě údajů WHO z roku 2002 byly kardiovaskulární choroby příčinou úmrtí až 16,7 miliónu osob. Z toho podíl ICHS tvořil 43,1 % a cévní mozkové příhody 32,9 %. Onemocnění srdce a cév jsou také nejčastější příčinou smrti ve vyspělých státech. [1]

Situace v ČR je velmi podobná. Dle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) z roku 2006 byly choroby oběhové soustavy příčinou největšího počtu úmrtí (u mužů 46,6 %, u žen dokonce 51,9 %). I když od roku 2003 došlo k mírnému snížení, Česká republika nemůže být s 19. místem ve srovnání s jinými zeměmi EU spokojená. [2]

Řešení vhodné pro ČR by mohlo spočívat ve faktu, že vývoj úmrtnosti na choroby srdce a cév může ovlivnit

zejména výraznější pokles úmrtnosti v populaci 65ti-letých a starsích, která v posledních 10 letech téměř stagnuje.

Uvedená situace zejména u starší populace může mít několik příčin, mimo jiné také:

- Nižší účinnost příslušných léčebných postupů.
- Nižší dostupnost lékařské/ošetřovatelské péče.
- Nižší adaptace starší generace na nový, zdravější životní styl atd.

V roce 2006 bylo v ČR evidováno 52 560 případů úmrtí na nemoci oběhové soustavy (NOS). [2]

Počet případů úmrtí podle diagnózy – rok 2006

I21-I22	6 871 (13 % z NOS)
I60-I69	13 917 (26,5 % z NOS)

V roce 2006 byl podle dostupných statistických dat odhad incidence AIM 202,8/100 000 registrovaných osob^{1*} a 354,8/100 000 registrovaných u CMP (cévní mozková příhoda). Míra incidence AIM má mírně klesající trend, vývoj u CMP stagnuje. [2]

Souvislost prevalence daných onemocnění v populaci jasně souvisí s incidencí a úmrtností. V roce 2006 bylo v ordinacích praktického lékaře 91 355 pacientů dispenzarizovaných pro AIM, což odpovídá prevalenci 1 134/100 000 registrovaných. Zároveň bylo v tomto období v ordinacích praktických lékařů dispenzarizováno 280 131 pacientů s CMP – odpovídá prevalenci 3 477 na 100 000 registrovaných pacientů u praktických lékařů pro dospělé. Vzhledem k tomu, že se dané diagnózy vyskytují v dětském věku sporadicky lze je pro účely modelu zanedbat. Celková populace pacientů, kteří prodělali AIM či cévní mozkovou příhodu tak v roce 2006 čítala cca 371 500 osob z toho 234 900 pacientů ve věkové skupině 65+. [2] Tyto léčené osoby je možné považovat za pacienty vyžadující intenzivnější léčebnou intervenci.

^{1*} Zahrnuje všechny pacienty, kteří jsou registrováni u praktických lékařů pro dospělé a byli pro některou z výše uvedených diagnóz dispenzarizováni

Statistické údaje porovnávající data o úmrtnosti na AIM a CMP s incidencí či prevalencí jsou skutečně stále alarmující. Je zřejmé, že tyto diagnózy musí být prioritou pro intenzivní léčebnou intervenci. Počet nových případů AIM odpovídá incidence 202,8/100 000 resp. 354,8/100 000 u CMP (Tabulka č. 1).

Tabulka č. 1:
Počet nových případů AIM a CMP v ČR/100 000 registrovaných osob.

Incidence	2006	Úmrtnost vs incidence %
120-121	202,8	32,9
160-169	354,8	38,1

Z uvedeného vyplývá, že v populaci ČR by pro intenzivní terapii akutních a kritických forem onemocnění oběhové soustavy bylo vhodných cca 45 000 až 70 000 pacientů. Celkový počet nových pacientů, kteří překonali akutní infarkt myokardu a potřebovali by další intenzivní terapii byl v roce 2006 asi 16 300 resp. cca 28 580 u CMP. Pro nemožnost rozlišení opakovaných infarktů a stavů, které jsou infarktu či CMP velmi podobné z dostupných dat bude toto číslo ještě poněkud nižší. Vzhledem k faktu, že se incidence AIM meziročně snižuje je možné uvažovat o postupném poklesu nových vhodných pacientů. Pro tento model je z těchto důvodů a z důvodu nutnosti dalších koronárních intervencí vhodné počítat s počtem 5000, 6000 až 7000 nových pacientů v ČR za rok.

Klinické hodnocení účinku léčby

N-3 nenasycené mastné kyseliny

Účinná látka – purifikované, vysoce koncentrované n-3 nenasycené mastné kyseliny (dále jen: n-3 PUFA), se ukázaly jako vysoce účinné při snižování mortality u pacientů po akutním infarktu myokardu [3, 4].

Do studie GISSI-Prevenzione bylo zařazených 11 323 pacientů, kteří v průběhu posledních tří měsíců prodělali akutní infarkt myokardu. Průměrný čas sledování byl 3,5 roku. Je nutno upozornit na fakt, že jedním z kritérií pro zařazení pacienta do studie byla krátkodobá prognóza přežití a komplikací po akutní atace IM. Pacienti byli následně randomizováni do čtyř skupin, kterým kromě standardní terapie (ACE inhibitory, betablokátory a ASA) byla přidaná další léčiva (Tabulka č. 2).

Tabulka č. 2:
Další léčba ve studii GISSI-Prevenzione

Počet	Účinná látka	Dávka
1. n=2836	n-3 PUFA	900mg/d
2. n=2830	vitamín E	300mg/d
3. n=2830	n-3PUFA+vitamin E	900mg/d +300mg/d
4. n=2828	placebo	0

Hodnocení prokázalo, že pacienti, kteří užívali n-3 PUFA měli signifikantně lepší prognózu než ti, kteří byli léčeni jen standardní terapií (Graf č. 1). [3,4]

Ve studii bylo zaznamenáno snížení celkové mortality o 21 % a mortality na ICHS dokonce o 31 %. V rámci těchto mortalitních dat je snížení náhlých úmrtí po AIM o 44 % skutečně výrazné. Na druhé straně nebyl prokázán žádný vliv vitamínu E na prognózu pacientů. Na základě těchto výsledků bylo evropskými i americkými odbornými společnostmi doporučené standardní podávání n-3PUFAs v rámci sekundární prevence IM [5, 6].

Clopidogrel

Clopidogrel působí selektivně na ADP receptory krevních destiček a tím brání jejich aktivaci. Po podání jedné dávky clopidogrelu trvá inhibice agregace destiček několik dní. Účinek clopidogrelu byl prokázán v několika velkých klinických studiích.

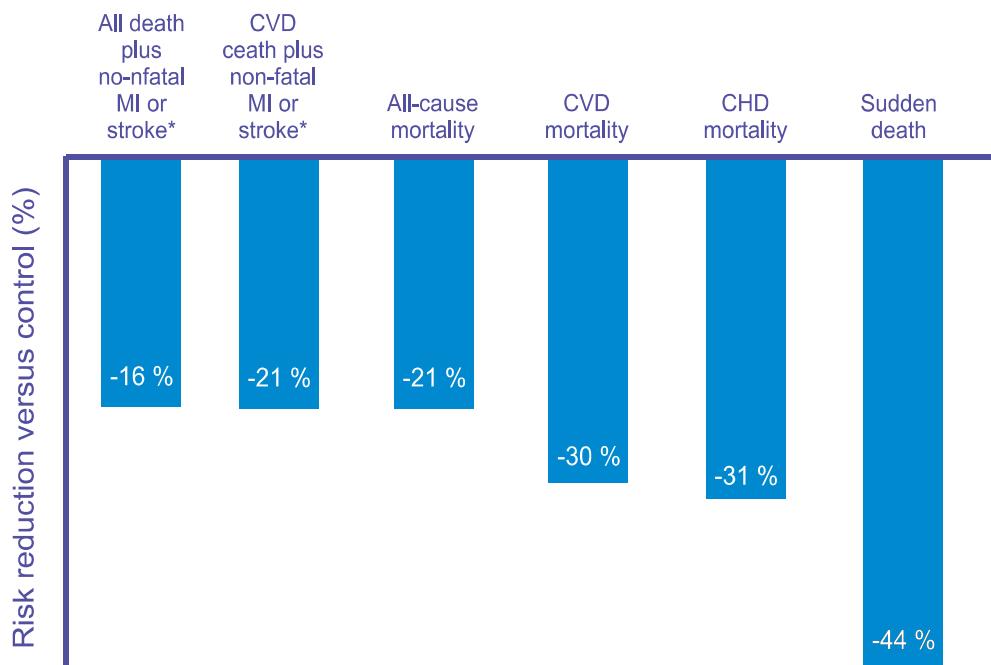
1. První velká studie, která prokázala, že dlouhodobé užívání clopidogrelu u pacientů s aterosklerózou je v prevenci závažných komplikací účinnější než kyselina acetylsalicylová (ASA) byla studie CAPRIE. Jednalo se o pacienty s CMP, akutním STEMI a s aterosklerotickým postižením tepen dolních končetin. Došlo k 8,7 % poklesu rizika vaskulárních úmrtí, infarktu myokardu a ischemických CMP [7].

2. Ve studii CURE u 12 562 pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo non-Q-IM byl porovnáván efekt ASA a kombinace clopidogrelu s ASA. Clopidogrel byl podáván v síťí dálce 300 mg, po které následovala dávka 75 mg/den proti placebo. Po celou dobu studie byla podávána ASA v dávce 75 mg – 325 mg/den. Výsledky jednoznačně potvrzily, že včasné zahájení léčby clopidogrelem a jeho dlouhodobé užívání snižuje riziko infarktu, náhlého úmrtí a CMP o 20 % [8].

3. Podobně příznivé výsledky podávání clopidogrelu byly prokázány u skupiny 2 658 nemocných, kteří byli při uvedených typech akutních koronárních syndromech léčeni včasné koronární intervencí, nejčastěji s implantací stentu (PCI-CURE). U těchto pacientů došlo ve skupině léčených clopidogrelem k relativnímu snížení rizika vaskulárního úmrtí a infarktu myokardu o 31% [9].

4. V roce 2002 byly publikovány výsledky studie CREDO, ve které byl hodnocen efekt podávání clopidogrelu po dobu jednoho roku u 2 116 pacientů po koronární intervenci, která byla indikovaná v případech stabilní anginy pectoris (AP) (n=345; 32,8 %), nestabilní AP (n=553; 52,5 %) nebo u akutního IM (n=151; 14,3 %). Studie jednoznačně prokázala, že u pacientů, kteří podstupují buď plánovanou nebo akutní koronární intervenci má

Graf č. 1: Výsledky studie GISSI-Prevenzione



podávání clopidogrelu příznivý vliv na dlouhodobou prognózu. Úvodní dávka clopidogrelu 300 mg je výhodná v případě včasného podání před intervencí, dlouhodobě byla potom podávaná dávka 75 mg/den. Výhodné je podávání této medikace v kombinaci s ASA po dobu 12 měsíců. Pacienti léčeni clopidogrelem vykázali statisticky významné relativní snížení rizika úmrtí, AIM a CMP (8,5 vs 11,5 %) o 27 % [10].

Na základě výsledků uvedených klinických studií bylo doporučeno podávání clopidogrelu v uvedených dávkách všem pacientům s akutním koronárním syndromem, a to po dobu minimálně 9 měsíců. Velmi pozitivně je třeba hodnotit fakt, že při podávání clopidogrelu nedošlo ke zvýšení rizika závažného krvácení. [11]

Pozitivní výsledky použití clopidogrelu u akutních koronárních syndromů vedly ke klinickému testování tohoto léčiva u pacientů se STEMI léčených systémovou trombolýzou a intervenčně. Mezi tyto studie patří CLARITY-TIMI 28 a CLARITY-PCI. U pacientů mladších 75 let se STEMI léčeným trombolýzou do 12 hodin, způsobilo přidání clopidogrelu pokles rizika kardiovaskulární smrti, recidivy infarktu myokardu a potřeby revaskularizace o 20 % (14,1 vs. 11,6 % p=0,03) [11]. Ve studii CLARITY-PCI u pacientů STEMI léčených trombolýzou a odloženou PCI, kteří byli předpečeni clopidogrelem pokleslo riziko kardiovaskulárního úmrtí, recidivy infarktu myokardu nebo CMP o 38 % (7,5 vs. 12 % p=0,001). [12]

Důvody pro volbu clopidogrelu jako porovnávací léčby

1. Podobnost základní léčby

Obě formy terapeutické intervence jsou, nebo mohou být přidávány ke klasické léčbě infarktu myokardu tj. ASA, betablokátor a ACE-I (inhibitory ACE). Statiny užívala ve studii GISSI-Prevenzione jen malá skupina pacientů, jelikož byly zařazeny do standardní léčby IM až po ukončení náboru. Podrobná analýza lipidového spektra pacientů však ukázala, že efekt n-3 PUFA by byl v případě léčby statiny aditivní. [4, 5]

2. Podobnost indikace a cílové skupiny pacientů

I když se v případě studie GISSI-Prevenzione jednalo o pacienty po prodělaném IM a v případě studie s clopidogrelem o širší skupiny s komplexním kardiovaskulárním postižením (akutní koronární syndrom, mozkový infarkt nebo periferní ateroskleróza, intervence koronární tepny, STEMI atd.), patologický substrát léčby je podobný.

V posledních doporučeních odborných pro prevenci onemocnění srdce a cév se navíc do určité míry stírá rozdíl mezi primární a sekundární prevencí a doporučuje se zejména podrobnější stratifikace rizika (např. systém SCORE, PROCAM nebo stratifikace TIMI). Tato klasifikace však ještě v době návrhu designu GISSI-Prevenzione nebyla užívána v praxi.

3. Podobnost dodatečného klinického efektu

Významné snížení kardiovaskulární mortality i počtu infarktů a CMP o 10–30 %. Podrobné informace jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3: Efektivita clopidogrelu

Studie	Diagnóza	Parametr hodnocení	Riziko
CAPRIE	stav po IM, CMP, periferní ateroskleróza	Vaskulární mortalita, IM, CMP	- 8.7 % proti ASA
CURE	akutní koronární syndrom	Kardiovaskulární mortalita, IM, CMP	-20 % proti placebo
PCI-CURE	akutní koronární syndrom, PCI	Kardiovaskulární mortalita, IM, revaskularizace	-31 % proti placebo
CREDO	ICHS, PCI	celková mortalita, IM, CMP	- 27 % proti placebo
CLARITY-TIMI 28	STEMI po trombolýze	kardiovaskulární mortalita, IM, revaskularizace	- 20 % proti placebo
PCI-CLARITY	STEMI po trombolýze a PCI	kardiovaskulární mortalita, IM, CMP	- 38 % proti placebo

4. Historie použití clopidogrelu v ČR

Účinnost léčby clopidogrelu v schválených indikacích je nesporná, proto byl farmakoekonomický model n-3 PUFA s porovnáváním právě s tímto přípravkem [13]. Zároveň v době jeho uvedení na český trh v roce 1999 panovala analogická situace, kdy byla tato progresivní léčba úplnou novinkou a míra setrvačnosti a konzervativní přístup lékařů a omezené podmínky hrazení z veřejných rozpočtů se odrazil v relativně pomalém nárůstu počtu léčených pacientů až do roku 2002.

Srovnání přímých nákladů léčby n-3PUFAs

Podle volně dostupných dat o cenách přípravku obsahujících n-3 PUFA ze SRN a Rakouska se cena za 28 kapslí v lékárně pohybovala mezi 37–38,5 EUR². V našich podmínkách by náklady systému zdravotního pojištění při léčbě jedním balením 28 kapslí po 1000 mg podle nové legislativy, mohly být proto následující:

1. Plná úhrada 1 DDD	37,68 Kč
Úhrada zdravotního pojištění/balení:	1.055 Kč
2. Částečná úhrada 90 % 1 DDD	33,91 Kč
Úhrada zdravotního pojištění/balení	949,50 Kč
Doplatek pacienta/balení	105,50 Kč

Je nesporné, že při doplatku pacienta cca 100 Kč/měsíc by skutečně přípravek byl cenově dostupný v registrované indikaci pacientům v ČR. Na základě novely zákona č. 48/1997 byla stanovena společensky akceptovatelná úroveň finanční zátěže pacienta na 5 000 Kč za rok. Výše měsíčních započítatelných poplatků pacienta do tohoto limitu tedy počítá s částkou cca 417 Kč, což při nutnosti léčby polymorbidního pacienta několika, často 4 a více přípravky je hraniční sumou. I když je únosnost doplatků v široké populaci dána celou řadou faktorů jako disponibilní příjem pacienta, dávkování,

typ a trvání choroby, souběh dalších onemocnění atd. je možné považovat doplatek kolem hranice 100 Kč za finančně únosný pro širokou veřejnost. V případě léčby přípravkem s obsahem n-3 PUFA v schválené indikaci po IM je velmi pravděpodobné, že pacient bude muset ještě uhradit dodatečné doplatky na další léky, které jsou v této situaci indikovány.

Předpokládané náklady zdravotního pojištění na terapii jednoho pacienta je možno vyčíslit jako součin úhrady za 1 DDD a počtu dní terapie tj. buď 182,5 nebo 365. Takto bude léčba jednoho pacienta stát při plné compliance a adherenci k léčbě 6 188,57 Kč resp. 12 377,15 Kč. Při 80% compliance a adherenci to je 4 950,86 Kč resp. 9 901,71 Kč.

Odhad počtu všech nových potenciálních pacientů v ČR (podle modelu) a dodatečných nákladů při 80% compliance a adherenci bude ročně:

Počet pacientů:	Náklady max./rok/Kč
5 000	24 754 300,-
6 000	29 705 160,-
7 000	34 656 020,-

Počet léčených v reálné praxi bude jistě záviset na mnoha faktorech jako jsou např. kontraindikace, alergické reakce či interakce s jinými léčivy a zejména na znění indikačního eventuálně preskripčního omezení, které je pravidlem při zařazování nových léků s úzkým indikačním spektrem do systému zdravotního pojištění.

Porovnatelný koncept opět poskytuje přípravek s obsahem clopidogrelu, který má při hrazení z prostředků zdravotního pojištění tyto limity:

- Předepisuje internista, kardiolog, neurolog.
- Prevence recidivy koronární příhody u pacientů s AIM bez elevace ST po dobu 6 měsíců.

² Kurz ČNB-průměr za rok 2007 1 EUR = 27,762 Kč

- Po intravaskulárních intervencích s vysokým rizikem trombózy obvykle v kombinaci s ASA po dobu 1 měsíce, u potahovaných stentů s obsahem sirolimu či paclitaxelu po dobu 6 měsíců.

n-3 PUFA však prokazují účinnost v dlouhodobějším podání na rozdíl od clopidogrelu, kde není dlouhodobé podávání běžně doporučováno.

Clopidogrel

Předpokládané náklady zdravotních pojišťoven na léčbu clopidogrelem v roce 2006 je možné vypočítat jako součin předpokládané spotřeby v DDD (v tomto případě jde o odhad na základě údaje z NRKI (Národní registr kardiovaskulárních intervencí) a platné úhrady zdravotními pojišťovnami.[14] V ČR je většina pacientů s intervenčním výkonem léčena následnou aplikací clopidogrelu.[16] Pro účely modelu jsme zvolili 90% pokrytí a v úvahu jsme vzali pouze tyto pacienty.

Náklady veřejného zdravotního pojištění na léčbu clopidogrelem u pacientů s koronárním intervenčním výkonem za rok 2006 lze takto odhadnout na více než **39 milionů Kč**** (Tabulka č. 5).

Tabulka č. 5: Náklady léčby clopidogrelem v ČR v roce 2006 u pacientů s koronární intervencí

	Počet pacientů	Délka terapie	Náklady
Plavix	22 016 celkem	1 měsíc 90% pacientů 6 měsíců 10% pacientů	43,10 Kč/ 1 DDD**
	19 814 – 90% z celku	1,5 měsíce*	38 962 905,- Kč

*1 měsíc = 30,4166 dnů, **změna úhrady 1 DDD od 1. 8. 2006 ze 47,89 na 43,10 Kč [14]

Tito pacienti však tvoří pouze část z celkového počtu pacientů, kteří prodělali akutní koronární syndrom. Odhaduji, že by mohlo, vzhledem k incidenci AIM jít cca o 1/2 až 2/3 všech pacientů. Ostatní pacienti jsou právě ti, kteří koronární intervenci nepodstoupili a clopidogrel je u nich indikačně omezen na hraněné užití po dobu 6 měsíců. Náklady zdravotních pojišťoven na léčbu těchto, dlouhodoběji léčených pacientů tak mohly v roce 2006 dosáhnout hodnoty cca 78 mil. Kč.

Diskuse a závěrečná doporučení

Náhlá smrt po prodělaném AIM je vážným problémem a lék, který by za přijatelné náklady přinesl jasný benefit i českým pacientům je možné určitě doporučit. Klinické studie jasně prokázaly přínos n-3 PUFA v středně i dlouhodobém horizontu. Otázkou zůstává jen „za jakou cenu?“. 5,7 zachráněných životů na 1 000

pacientů po IM léčených n-3 PUFA by byl dobrým startem v poměrech ČR. [4]

Při léčbě 7 000 pacientů ročně podle modelu z této práce by se při dosažení maximální compliance (samořejmě srovnatelnou se studií GISSI-Prevenzione) dalo v ČR zachránit téměř 140 pacientů v horizontu 3,5 roku. V podmírkách ČR by se tak jednalo o minimálně 490 získaných roků života při dodatečných nákladech systému ve výši 121,3 milionů Kč, s 5% diskontací ještě o něco nižší. Výsledkem léčby by byli i úspory z důvodu nižšího výskyt KV a jiných komplikací analogicky dle výsledků studie GISSI-Prevenzione. Dodatečné úspory si určitě zaslouží samostatné farmakoekonomické zkoumání, které by se approximovalo na českou populaci a jeho dopad by byl jistě signifikantní pro celkové dodatečné náklady systému. I bez započítání těchto úspor však nepřesahují dodatečné náklady obecně přijímanou hranici 20 000 EUR za 1 LYG v EU (konkrétně 9 886,- EUR, kurz ČNB z 10. 3. 2008) Některé dostupné přípravky jsou registrovány jako potravinové doplňky obsahující nenasycené omega-3 mastné kyseliny, pro ně však neexistují podobná data jako pro přípravek registrovaný jako léčivý a jsou zatím jako komparátor vyloučeny. Pokud by se však prokázal podobný klinický efekt pro potravinové doplňky a přípravky obsahující rybí tuk bylo by nutné celou metodiku zkoumání přehodnotit. Podle autorů zkoumajících farmakono-

mickou efektivitu n-3 PUFA je jejich užití vedle standardní léčby po AIM v podmírkách Austrálie Kanady, Belgie, Polska a Německa nákladově výhodné. [17]

Zkratky:

ACE-I	inhibitory angiotensin konvertuujícího enzymu
AIM	akutní infarkt myokardu
ACE-I	inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu
CMP	cévní mozková příhoda
KV	kardiovaskulární
NOS	nemoci oběhové soustavy
UZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
ICHS	ischemická choroba srdeční
n-3 PUFA n-3	purified unsaturated fatty acids
ASA	kyselina acetylsalicylová
IM	infarkt myokardu
ADP	adenozin difosfát
STEMI	infarkt s elevací ST

Literatura

1. The World Health Reports 1995–2006 (www.who.org)
2. Zdravotnická ročenka ČR 2006 (www.uzis.cz)
3. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354 (9177) : 447–455 GISSI Prevenzione
4. Marchioli R, Valagussa F on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. The results of the GISSI-Prevenzione trial in the general framework of secondary prevention. Eur Heart J 2000; 21: 949–52.
5. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; for the AHA Nutrition Committee: Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease Circulation 2002;106:2747–2757.
6. European Society of Cardiology. Task Force Report. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2003;24:28–66.
7. CAPRIE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329–39.
8. The CURE Trial Investigators (Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494–502.
9. The CURE Trial Investigators (Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al.). Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE Study. Lancet 2001; 358: 527–33.
10. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002 Nov 20;288(19):2411–20.
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1179–89.
12. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA. 2005 Sep 14;294(10):1224–32.
13. Karon J, Bakha A, Brennan A, Pandor A, Flather M, Warren E, Gray D, Akehurst R. A cost-utility analysis of clopidogrel in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in the UK. Int J Cardiol. 2006 May 24;109(3):307–16.
14. Číselník VZP, platný k 1. 4. 2006, 1. 8. 2006 a k 1. 4. 2007, www.mzcr.cz – současné úhrady léčiv ZP v ČR
15. Miocardico. Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F., Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto, Lipids. 2001;36 Suppl:S119–26.
16. Špinar J, Vítová J, Antiagreganí léčba a potahované stenty v roce 2007, KARDIOL REV, 2007; 9(4): 247-250
17. Lamotte M, et al, A multi-country health economic evaluation of highly concentrated N-3 polyunsaturated fatty acids in secondary prevention after myocardial infarction. Pharmacoeconomics. 2006;24(8):783–95.

Jídlo jako vášeň

PhDr. Daniela Kramulová

Redaktorka časopisu Psychologie dnes

Jídlo nepředstavuje jen uspokojení jedné ze základních potřeb. Má úzký, často poměrně komplikovaný vztah k naší psychice.

Jíme, co máme právě po ruce

Jen utišit hlad a moc se nezdřžovat. Jíme, abychom žili.

Do výběru a přípravy pokrmů ale dokážeme zapojit až netušené kreativní schopnosti, získání žádoucích ingrediencí neváháme věnovat čas a energii. Bez chutí, barev a vůně jídla by náš život ztratil smysl. Žijeme, když jíme (když nakupujeme, vaříme, pečeme, servírujeme).

Anebo místo brambor, kuřecího steaku a tatarky vidíme na talíři v první řadě sacharidy, bílkoviny a tuky? Jak vlastně vypadá zdravý vztah k jídlu? ptám se psychiatričky Hany Papežové, odbornice v oblasti poruch příjmu potravy. „To už dnes snad nikdo ani neví,“ říká s úsměvem. Určitě ho mají kojenci po narození, ale během života se zdravý vztah k jídlu mnohdy podivně modifikuje, pokřívuje a ztrácí.

Zdá se, že čím méně problémů máme s uspokojením vlastní fyziologické potřeby, čím je jídlo dostupnější, tím častěji slouží jako prostředek k náhražkovému uspokojování jiných potřeb. Brečí, asi má hlad, napadne nejednu mámu, když si několikaměsíční kojenec přestane sám v postýlce spokojeně hrát. Zajídáme nervozitu, stres, zklamání v lásce. Řekne-li se úctyhodný člověk, v mysli naskočí představa osoby s blaho-bytným bříškem.

„Jestli si nevezmete, opravdu se urazím.“ „Dřív sis vždycky přidával a najednou ti ode mě nechutná?“ Prostřednictvím jídla můžeme citově vydírat i trestat. I sami sebe, jak dokládají příklady zoufalých „dietářů“, kteří se topí ve výčítkách svědomí za každé sousto snědené navíc.

Zdravý vztah k jídlu představuje pověstnou zlatou střední cestu mezi opomíjením nebo dokonce potlačováním přirozené potřeby jíst a povyšením aktivit spojených s konzumací potravy na alfu a omegu celého života. Vychutnat si jídlo, vnímat jeho přípravu jako součást lásky a péče o druhé, mít oblíbené lahůdky a klidně si kvůli nim odříci jiný pokrm, dokázat bez problémů jíst ve společnosti, i to zahrnuje podle Hany Papežové normální postoj ke stravování. Uchová si ho ten, kdo neztratí kontakt s řečí vlastního těla, dokáže vnímat pocity hladu i nasycení a přiměřeně na ně reagovat, kdo neřeší jídlem své emoční problémy. Někdy jí méně, jindy více bez permanentních výčitek svědomí.

Našemu světu vládnou na jedné straně obchody s přebohatou nabídkou, všudypřítomné stánky s občerstvením, reklama na báječné království chutí – dietologové dokonce ve vztahu k obezitě hovoří o „toxicke“ kontaminaci prostředí. Z opačné strany jsme bombardováni nabídkou jedinečných, osvědčených, nejúčinnějších diet a doporučeními pro zdravé

stravování. Jídelní problematika dostává v naší myslí větší prostor, než by jí příslušelo. Nadměrně ji řeší tlustí, hubení, i ti, co mají postavu „akorát“.

„Do naší poradny pro snižování hmotnosti přišla velmi atraktivní žena mezi pětatřiceti a čtyřiceti,“ vypráví psycholožka Ivona Pondělíčková. „Trápilo ji, že je tlustá a nedaří se jí zhoubnout. Bojí se, že přestává být pro manžela žádoucí. Nechce, aby ji viděl nahou, tak prý i při milování má na sobě noční košili a vyžaduje zhasnuté světlo. Co má doma za tyranu, kam až tu krásnou ženskou dostal, napadlo mě. Tak jsem ho do poradny pozvala taky.“ Manžel opravdu přišel, působil sympaticky a slíbil, že pro svou ženu udělá, co bude třeba, aby se ze svých problémů dostala. Pak od ní ale odejde, dodal. „Je krásná, ale žít se s ní nedá. Pořád řeší, co smí a nesmí sníst. Pohoda se z našeho vztahu vytratila už dávno.“ Přiznal, že má přítelkyni. „Mám ji moc rád, je s ní legrace a skvěle vaří. U ní mám opravdový domov,“ řekl a ukázal psycholožce fotografiu „tuctově“ vyhlížející ženy s dvacetikilovou nadváhou.

Jak gastronauti poznávají svět

„Jedním ze zvyků, které se nám líbily, byla ochota Francouzů podporovat dobrou kuchyni bez ohledu na to, jak daleko od nich je. Kvalita jídla je důležitější než pohodlí a bez námitek pojedou hodinu i déle, aby se dobře najedli, po cestě se jim budou sbíhat sliny,“ píše Angličan Peter Mayle v úsměvné knížce Rok v Provenci. I když cíle dovolené většinou nevybíráme proto, abychom si dali pravé šampaňské, originální mozzarelu z buvolího mléka nebo tzatziki s nefalšovaným řeckým jogurtem, ochutnávka místních specialit tvoří nezanedbatelnou součást našich zážitků z cest. Nad fotografiemi se nám vybavují vzpomínky, v nichž je racionální složka pevně spojená s emocionální i smyslovou – vybavují se nám jména míst a sled událostí, vzrušení, obdiv i znechucení, vůně jídla, pach tržiště... U zájezdu na ryby do Skandinávie ovšem už může gastronomická složka celé akce hrát velmi podstatnou roli. „Čerstvý, právě ulovený losos na grilu, to je lahůdka, kterou v Česku nikdy neuděláte,“ říká Vladimír, který se chystá na rybářskou dovolenou do Norska už poštěsté. Zdá se, že gastroturistika se stává novým trendem cestování lidí z „bohatého severu“. Pavel Maurer, vydavatel vlastního průvodce po restaurantech, označuje takové cestovatele za gastronauty: „Jako astronaut cestuje vesmírem, gastronaut objevuje svět všemi smysly. Jídlo a pití vám o kultuře, temperamentu a charakteru obyvatel řekne mnohdy víc než návštěvy hradů a galerií, víc než zprávy CNN i dokumenty BBC.“

Lidé, kteří pravidelně cestují po určité trase, většinou mírají oblíbené restaurace a hospůdky, kde se vaří podle jejich gusta. Lososa se šalvějovou omáčkou s bramborovými noky na česneku by náhodný návštěvník ve venkovské hospůdce možná nečekal, ale nabídka pokrmů se v posledních letech

opravdu mění. Vedle tradicionalistů totiž přibývá lidí, kteří jsou ochotni při výběru pokrmů experimentovat (alespoň občas v restauraci). Stravovací zvyklosti mladší generace se výrazně mění směrem k mezinárodním kuchyním, ženy si podle průzkumů na veřejnosti nejčastěji dávají zeleninové saláty a jídla, která jsou obecně považována za zdravá. Při návštěvě restaurace, kavárny a vinárny však vždycky hraje podstatnou roli i sociální rozdíl. Nejde jen o konzumaci, ale často právě o konzumaci v příjemném prostředí, o setkání s přáteli, známými či širší rodinou. Pro ty, kteří žijí sami a nemají dostatek sociálních kontaktů, je to příležitost být mezi lidmi. Štamgasti navíc mírají v řadě podniků výsadu podobné téma rodinným – vlastní místo u stolu, i vlastní sklenici. Personál ví, že pivo chtějí s malou pěnou a ke špagetám eidam místo parmezánu.

Vánočková tajemství

„...trochu chilli a mletého koriandru,“ diktují kamarádce recept a vidím, jak najednou posmutní a tužka, rytmicky klouzající po papíru, se zastaví. „Koriandr nemáme rádi,“ řekne. „Tak ho tam nedávej,“ reaguji okamžitě. „To přece nejde, vždyť tam patří.“ Tvořivost a improvizace, nebo rigidní dodržování osvědčených receptur? Díky tvořivosti a improvizaci lidé přežili v dobách neúrody, válečného strádání a lístkového systému přídělu potravin. Díky přesnému dodržování receptur se daří udržovat typickou kuchyni jednotlivých zemí, regionů i proslulých značek sýrů či vín. Můžeme v něm vidět myšlenkovou rigiditu, neochotu k samostatným rozhodnutím či podláhání autoritám, ale taky úctu k tradici nebo třeba větší ochotu k dodržování pravidel i mimo kuchyni. V tradovaných kuchařských doporučeních se však skrývají i jakási tajemná tabu – z vlastní zkušenosti vím, že s téstem na tažený štrudl není potřeba bouchnout o vál přesně stokrát, jak tvrdívala moje babička, i to, že kynuté těsto snese skoro všechno. Právě vánočky přitom bývaly v babiččiných kuchyních záležitostí nadmíru dramatickou, správnou teplotou vstupních ingrediencí počínaje přes bedlivě dozorovaný proces kynutí až po napětí, zda bude mít konečný výtvor žádoucí barvu, tvar a chuť. Nemůže to obrovské fyzické i emocionální nasazení našich (prapra) babiček při výrobě vánoček či svíčkové souvisej tak trochu s tím, že kuchyně, zvláště ta venkovská, bývala jedinou oblastí, v níž mohly ženy dosáhnout společenského uznání?

Symboly na talíři

Bez jídla se žít nedá, není tedy divu, že potraviny měly odnepaměti velký symbolický význam. Až k dobám prvních lovčů a zemědělců se prý vztahuje archetypální vnímání některých potravin. Například ovoce, jako znak plodnosti, je spojováno s ženou a matkou, stejně jako obilí, na rozdíl od masa, k němuž se pojí představa svalů, síly a mužnosti. Podle Athénaiose, řeckého spisovatele z 2. století, Homérovi hrdinové pojídali maso hlavně proto, že čištění a příprava ryb je zdlouhou a spíše ženskou prací, pro hrdiny nevhodnou (Eve Jaskson: Jídlo a proměna). Britská psychoanalytička Eve Jacksonová vychází z této symboliky i při práci se sny svých klientů. Žena, které se zdává o shnilém ovoci (jablkou), může podle ní trpět touhou po nenaplňené mateřské lásce. Tu pak

v reálném životě často nesprávně hledá ve vztahu k muži, jemuž nepřiměřeně podléhá. A muž, v jehož sneh se objevují hostiny, na nichž pro něj už nezbývá žádne maso, může mít problémy se svým sebevědomím, mužstvím, identitou. V neobyčejně propracovaném systému čínské filozofie, založeném na harmonii protikladných principů jin a jang a učení o pěti prvcích či fázích (dřevo, oheň, země, kov, voda), mají své důležité místo i potraviny. Výživě jsou přisuzovány významné účinky – dobré sestavená harmonizuje a léčí, nevyvážená způsobuje fyzické i duševní problémy. Principu jang (jemuž je přiřazen např. mužský prvek, teplo, světlo, sucho, energie, povrch těla, „duté“ tělní orgány či akutní onemocnění) odpovídají zahřívající potraviny, principu jin (ženský prvek, chladno, tma, chronická onemocnění, krev, vnitřní části těla, z orgánů např. játra, srdce, slezina, plíce, ledviny) potraviny chladivé. Jist v zimě potraviny, které zahřejí, a v létě ty, co chladí, je ten nejjednodušší způsob harmonie jin a jang na talíři, jímž se ostatně řídí, bez ohledu na východní učení, i kuchyně ostatních národů. Rajčata a papriky jsou například v balkánských zemích tradičně považovány za letní, zatímco květák či lilek, které se tepelně upravují, za zimní druhy zeleniny. Čínský systém ale propracovává harmonizující principy daleko důkladněji. Na každý z pěti prvků působí jedna z pěti základních chutí – ostrá, sladká, kyselá, hořká a slaná, jimž jsou přiřazeny konkrétní potraviny. Jejich prostřednictvím je pak možné ovlivňovat činnost orgánů, ale třeba i rozvoj kognitivních schopností a ovlivňovat emoce, které se k danému prvku pojí.

Poslušností k obezitě

Jak pracuje náš metabolismus zpracování potravy, zda má tendenci každičký přebytek okamžitě uložit do zásoby nebo ho nechává zažívacím traktem velkoryse projít, je do značné míry dáno geneticky. Což bývá pro mnoho z nás vynikajícím základem pro racionalizace typu „s nadváhou nemůžu nic dělat, máme to v rodině“, případně s nádechem sebelítosti „je to tak nespravedlivé – proč zrovna já si musím jídlo hlídat, když ona sní dva dorty, a nepřibere?“. Nejde zdaleka jen o geny, podstatnější mnohdy bývá, že „dědíme“ i stravovací a pohybové návyky. Zhubnout bez jojo-efektu bývá tak obtížné právě proto, že předpokládá přehodnocení návyků, stereotypů a překonání „osvobožujících“ racionalizací. Dietolog a výživový poradce Ivan Mach se dokonce domnívá, že se věnuje příliš jednostranná pozornost nutričním hlediskům, tomu, co, proč a kolik jíme, než problematice výdeje energie. Pokud se nepodaří získat lidí s nadváhou pro pravidelné fyzické aktivity, jen orientace na „light“ potraviny problém obezity nevyřeší. Čím dříve se začne rozvíjet nezdravý vztah k jídlu, tím větší problémy může způsobit. Podle doktorky Papežové jsou děti, jejichž emoční potřeby rodiče uspokojovali jídlem, v dospělosti více ohroženy rizikem psychogenního přejídání. Důsledkem bývá obezita i bulimie. Podle odbornic na snižování hmotnosti lékařky Václavy Kunové a psycholožky Ivony Pondělíčkové mírají tendenci řešit emoční problémy jídlem především ženy. V rodinné anamnéze jejich klientek se často objevuje dominantní otec nebo výchovný styl zaměřený na výkon a projevy rodičovské lásky podmíněné poslušnosti, plněním úkolů, dobrým

učením. „V mnohých ženách zůstávají dlouho do dospělosti pocity malé holčičky, která musí být hodná, aby ji měli rádi, nedostatek sebevědomí, ochota přednostně vyhovět přání druhých popřít vlastní,“ vysvětlují psycholožka. Podmínečná láska, důraz na výkon a perfekcionismus však mohou vést i k poruchám „s opačným znaménkem“, k anorexií, potvrzuje psychiatrička Papežová. Zatímco obézním ženám mnohdy chybí síla a vůle nadváhu řešit, selhání v dietním režimu roztáčejí spirálu pocitů méněcennosti, negativního sebehodnocení a následného zajídání stresu, smutku a zklamání, ženy s anorexií naopak využívají svých volních vlastností k sebedestruktivnímu potlačování hladu. Výsledky jim poměrně dlouho přinášejí uspokojení a podporují sebevědomí, což přispívá k rozvoji jejich psychického onemocnění. Jedním z důvodů, proč ženy s nadváhou tak snadno podléhají svodům dietních přípravků, po nichž „hubnutí nikdy nebylo tak snadné“, může být rozšířená představa, že hubnutí musí být spojené s fyzickým i psychickým strádáním, se striktním plněním příkazů, zákazů a neučinným sebezapření. „Bývá těžké jim vysvětlit, že hmotnost se nejlépe redukuje ve chvílích fyzické i psychické pohody,“ říká Ivona Pondělíčková. „Pro klientku, která zhubla 25 kilo, bylo nejhorší pomyšlení, že se nijak netrápila. S tím, jak vypadá, je sice spokojená, ale nedaří se jí překonat pocit, že k hezčí postavě přišla jaksi nedopatřením, bez práce.“

Gurmán versus nepostradatelný manažer

Muži svůj emocionální život jídlem zdaleka tolík neřeší. Ke vzniku nadváhy u nich přispívá menší společenský tlak na štíhlou postavu a mnohdy též značně nadnesené představy o potřebném množství jídla (verbalizované do výroků chlapská porce, mužský se potřebuje pořádně najíst, zelenina je pro králíky apod.) a nevhodný stravovací režim. „Ke stokilové hmotnosti se dokázou propracovat tím, že jedí prakticky jen jednou denně. Mnozí se přitom považují za gurmány, v denním programu ale věnují jídlu čas až pozdě večer. Tvrdí, že přes den jsou plně pracovně vytíženi a nemají čas. Když společně analyzujeme skutečný režim jejich pracovního dne, ukáže se, že se pár minut na malou svačinu a oběd do time managementu pohodlně vejde,“ konstatuje doktorka Kunová. Při redukci nadváhy podle ní na muže podstatně lépe zabírají

racionální argumenty. Ideálním typem pro snižování hmotnosti je podle ní gourmet, u nějž převažuje jednoznačný důraz na kvalitu, chuť a estetickou úpravu pokrmu – zatímco gurmán považuje za důležitou i otázkou dostatečného množství vybraných lahůdek. Muži ovšem zpravidla mírají větší podporu svých partnerek. A nejen psychologickou, protože to bývají právě ony, které výživová doporučení realizují. Ženy se doma naopak nejednou setkávají s nepochopením. „Jednou přišel rozrušený manžel mé klientky s tím, že jeho žena určitě hubne jen proto, že má jiného chlapa, a já ji prý v nevěře jen podporuji,“ vzpomíná Ivona Pondělíčková. Odborníci v oblasti výživy se shodují, že na výchylkách zdravého vztahu k jídlu směrem k obezitě i k poruchám typu bulimie a anorexie se do značné míry podílejí média a reklama, nejpodstatnější roli ale hraje rodina. Její stravovací návyky, životní styl a vztahy mezi jednotlivými členy.

Láska prochází žaludkem

Působení jednotlivých potravin na somatické i psychické děje zaznamenali lidé na celém světě. Poznatky o farmakologickém působení bylin se dochovaly ve formě bylinkyářství a lidového léčitelství, stopy magického myšlení našich předků zase v receptech na nápoje lásky a nejrůznějším symbolickém užívání určitých jídel či nápojů. V Rumunsku například chodily hledat kořen léčivé mandragory mladé dívky. Aby znásobily jeho léčivé účinky, vydávaly se jej hledat o půlnoci nahé, s rozpuštěnými vlasy a svázané do dvojic. Odneepaměti se lidé pokoušeli potravinami a nápoji zvýšit potenci a sexuální touhu, ale existovaly i „zaručené“ recepty, jak ovlivnit emoce a vzbudit lásku. Podle Dagmar Kludské, která s šéfkuchařem Jaroslavem Vašákem vydala knihu receptů pro zamilované, měl ve středověku sloužit k vyvolání milostného citu marcipán s mandlemi a medem, Jindřich ze Saska v 18. století zase doporučuje pistacie, kaštany a saturejku povařené v muškátovém víně.

Převzato z časopisu Psychologie dnes č. 12/2007
www.portal.cz/pd

Využití barev a tvarů v lékařské praxi aneb Jak můžete ovlivnit prostředí vaší ordinace

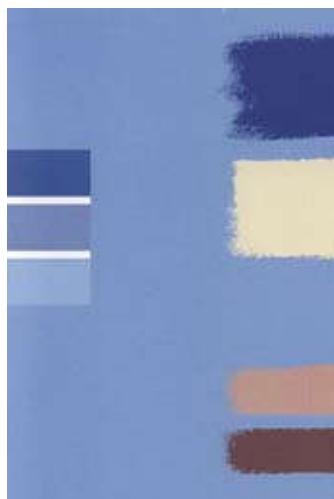
Každý den na člověka působí přemíra nejrůznějších podnětů. Technika i technologie se vyvíjejí čím dál rychleji, ale místo toho, aby nám svým zdokonalováním napomohly získat více volného času i pohody, nás paradoxně dostávají do stále většího stresu. A my stále více toužíme po rovnováze v sobě samých i ve svém okolí. Co na nás působí při návštěvě lékařské ordinace více? Prostředí, jímž je lékař obklopen, anebo jeho vlastní osobnost? Záměrně nepíši osoba. O obou pohledech se dá popsát mnoho papíru, a já se chci pokusit skloubit je oba dva dohromady. Jmenuji se Michal Zachar; ročník 66, ženatý + dvě děti (19 a 15), a jsem image-maker, pracující v oblasti rozvoje osobnosti, podílím se na tvorbě corporate image firem i jednotlivců, spolupracuji na všem, co se zabývá barvou a tvarem...

Proměny a vzhled našeho okolí závisí v prvé řadě na nás samých. Proto je naše pracoviště možná větším odrazem nás samých, nežli bylo dosud známo. Kamkoliv někdy vkročíme, do jakéhokoliv interiéru či exteriéru, vyvolá v nás určitý dojem, pocit. Odraz nás samých v onom prostředí a také to, jak se nám představují naši hostitelé. A když je důležitý pro nás, je důležitý i pro naše klienty.

Začnu s dovolením s prostředím. Lidské společenství je s ním od věků v interakci a práce s prostředím se stala dokonce jedním z oborů lidské činnosti geomantie (někdy omylem zaměňovaná za čínské učení feng-shui; nutno podotknout, že feng-shui je v podstatě čínskou odnoží geomantie, asi stejně tak, a jednotlivé lékařské obory všechny patří do medicíny).

Člověk kontra interiér. Jak často slýcháváme toto slovní spojení! Kontra! Jste už také unaveni neustálými souboji? Soupeříme sami se sebou i s prostorem, který nás obklapuje. Nepoznáváme, ale soupeříme. Co především potřebujeme, je vytvořit prostředí, ve kterém se budeme cítit dobře a spokojeně. Obzvláště u lékaře.

Tedy: Zastavme se a zvažme, jak na nás okolí působí. Některé aspekty moderní civilizace nás spíše ničí, než by nám pomáhaly. Dosáhli jsme sice mnohých poznání a cílů, o nichž by se našim předkům ani nesnilo, ale dovolujeme, aby nás zabíjelo špatné ovzduší, emise plynů a mnoho dalších „zbraní“, jež sami proti sobě vyrábíme. Důležité je také pochopit, že proniknout do



podstaty problému lze pouhým nasloucháním neviditelné řeči energií našeho okolí. Tato tzv. řeč je spíše příměrem k fyzikálním jevům probíraným v učivu 7. až 8. třídy základní školy, týkající se světla, barev a k fyzikálním jevům probíraným v učivu vnímání, následně pak chování a jednání.

Dobrý den, pozdravíme, sotva někam vejdem. Stejně tak, ovšem energetickou řečí beze slov, nás při vstupu do jakéhokoliv prostoru pozdraví barvy a tvary. Jsou totiž první dimenzi, které si na věcech a lidech kolem sebe všímáme. Veškeré osoby, rostliny, zvířata a předměty musí mít k tomu, abychom je byli schopni obsáhnout našimi smysly, dva ne-postradatelné znaky, a to barvu a tvar.

Barvy rozdělujeme na teplé a studené. Teplé a energičtější v působení na psychiku lidí jsou červená, oranžová a žlutá. Studené a tlumící jsou zelená, modrá a fialová. Z těchto 6 barev

a jejich kombinací se skládá celý námi viděný a vnímaný svět. Jako vyloženě mužské barvy, barvy jednoduché se udávají v mnoha kulturách červená / žlutá / modrá. Mezi ženské, působící najednou ve více rovinách (tedy složené), patří oranžová / zelená / fialová.

V profesích konzervativních (banky, státní úřady, právo, lékaři, věda) doporučujeme používat spíše barvy studené. V profesích kreativních (kreativní agentury, PR, reklama, umělci, média) naopak barvy teplé.



Hlavním prvkem při výběru barev do interiéru ordinace by měla být jejich hustota (nasycenosť) a jasnost (odraz světla). Obecně oblíbeným omylem je to, že k určitému typu pokoje či kanceláře nebo obydlí se hodí jen některé barvy. Není to pravda. Člověk může použít jakékoli barvy, jen si musí dát pozor na to, jaké sytosti (tmavé, střední nebo světlé) a jakého jasu (lesklého, polomatného, matného) se má k jeho záměru použít.

Hustota jde ruku v ruce s optickou hmotností, tj. čím hustejší barvy jsou – tím jsou i v naší mysli těžší, a nehodí se tím pádem např. na strop (ne každý může mít v ordinaci zhasnutou a dívat se na noční oblohu posetou množstvím zářících hvězd). Čím se povrch opticky více leskne – tím více je znásobována míra energie vržené do prostoru (myšleno energie světelného toku odraženého od stěn vaší ordinace). Hustota a jasnost barev přispívá k míře ovlivnění

psychického rozpoložení a postojů lékaře i jeho klientů. Pacienti budou aktivnější, pozornější, více komunikující, a to ve všech směrech.

Nedoporučuji však v prostoru ordinace kombinovat více jak 3 různé barvy. Avšak pouze jedna jediná vytváří příliš mnoho dominance. Pokud se nám nelibí, nemáme se opticky tzv. „čeho chytit“. Klient, který s ní nemá spojenou dobrou životní zkušenosť, se logicky automaticky cítí „vyřazen“, a navazovat komunikaci s takovým pacientem je na dlouhé studie.

Dvě jsou také pouhým výběrem mezi dvěma kandidáty – buď, anebo – což je spojeno s psychickým tlakem, že si musím vybrat. Musíme všichni jen umířit... Tento tlak může vést také k mnoha nesouhlasným projevům pacientů a návštěvníků.

Ideálem jsou tři. Z toho dvě mohou v ploše převládat a poslední je doplňuje, např. v použití symbolů, doplňků. Větší počet než 3 je již rozdrobením toho, co prostor ordinace sděluje svému návštěvníkovi. Pozor! Na člověka působí deprezivně, pokud jsou stěny, strop či dokonce podlaha stejně barvy. Jak již bylo naznačeno, potřebujeme se mít čeho chytit. Z tohoto úhlu pohledu nám logika věci říká, že je lepší zvolit barvu bílou na strop, střední odstíny na stěny a až na podlahu volit odstíny tmavší. Stejně tak to totiž vypadá v přírodním prostředí, s nímž jsme obeznámeni (omezme prosím poznámky na téma ordinace za polárním kruhem, kde je dominantní bílá barva a to jak nahore, tak dole – výjimečná řešení občas existují, my se zde bavíme o převažujících situacích).

Z předchozího je asi zřejmý můj osobní postoj k barvě bílé jako standardní barvě medicínských pracovišť. Bílá barva v sobě všechny ostatní barevné tóny uschovává, a tedy nevytváří jasnou a přesnou zpětnou vazbu. Kolikrát jsme z nějakého bílého nebo světlého prostoru odcházeli s myšlenkou: „Jak to ten člověk vlastně myslí?“

Výběr vhodných barev pro vhodné pracoviště je tedy proces, kde hraje jednu z hlavních rolí osobní přístup klientů, tj. vás lékařů, kteří v daném prostoru sídlíte. Chceme-li se prosadit, říci důrazně svůj názor, volíme barvy energické. Pokud chceme spíše naslouchat, komunikovat, dejme přednost barvám tlumeným. Jejich vhodným použitím můžeme mnohé získat. Nevhodným použitím i ztratit.

Obecně lze ve výzdobě ordinace použít barvy modrou a zelenou (jejich všemožné varianty), které opticky evokuje v mysli klienta příjemné prostředí spojené s vjemy rostlin, stromů, vzduchu, vody. Představující tedy klid v prostoru. Osobnost lékaře v něm může více vyniknout. Tyto barvy jsou vhodné pro prostředí ordinací, kde je velmi důležitá kvalitní anamnéza a pacient má dostat prostor pro to, aby se vyjádřil. Tato

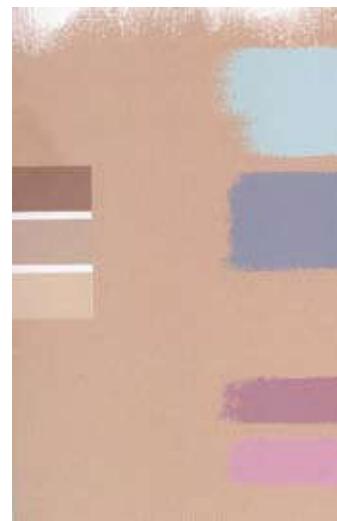
kombinace barev však bude neúplně vhodnou do ordinací lékařů s přímým výkonem povolání – chirurgie, ortopedie nebo zubní ordinace, kde není rozhodně dobré, aby vám klient svou komunikací neustále zasahoval do vaší práce, ale naopak, aby se uklidnil a naslouchal on vám, nikoliv obráceně.



K tomu, jak použít barvy v ordinaci neexistuje, jednoznačné řešení. Naznačil jsem, že by mělo být spojeno s konkrétní profesí a mělo by odrážet osobnost lékaře. Důležitý je též fakt, že v pracovním prostředí strávíme podstatnou část svého života. A je jenom na nás, zda jej chceme strávit kvalitně? Která barva je tedy ta, co nás může provázet po většinu dne a jsme s ní takříkajíc spojeni pupeční šňůrou?

A co s tvary? Známe v podstatě dva základní tvary. Přímku a křivku. Vše ostatní je jejich pouhou odvozeninou. Přímka je prvek přináležející mužskému principu jang. Ten je aktivní, ostrý, směrující za nějakým cílem. Je různým předmětem v prostoru i v životě. Symbolizuje ho např. stěna, skřín, pracovní stůl s ostrou hrana. Naproti tomu kruh je prvkem ženským – jing. Je mírný, pasivní a oproti svému mužskému protějšku rozdělené spojuje. Je zastoupen oblými rohy, kulatými stoly, stolními svítidly.

Prvky ženské vedou energii v prostoru, prvky mužské jí dávají směr. Je-li interiér příliš líně zařízen (nevývážen např. květinou s ostřejšími listy), jeho energie spí. Člověk, který v tomto prostředí žije a pracuje, potřebuje příliš mnoho sily, aby tuto pasivní energii překonal. Naopak v prostoru, kde je mnoho hran a ostrých prvků, je příliš mnoho agresivity, uspěchanosti.



Ze všeho nejdříve musíme lokalizovat střed místnosti. Ten určujeme tak, že se postavíme postupně do každého rohu místnosti a vizuálně odhadneme, kde se protínají diagonály. Střed místnosti je potřeba chránit a udržovat čistý, a je-li to, i nezastavěný nábytkem. Je-li i ostatní nábytek a prostor uspořádán tak, aby se v něm mohlo volně pohybovat, je vše v pořádku. V jiném případě je třeba prostor k pohybu uvolnit.

Prostor si můžeme zastavět i tak, že je v něm příliš mnoho ostrých hran, které opticky lámají světlo do tzv. „otrávených šípů“ – míst, kde je nadbytek energie, a když se zde člověk zdržuje, nemívá zrovna příjemné pocity. Jsou místa, kde se prostě neposadíte, ani kdyby vám platily. V prostoru některých restaurací jsou některá místa permanentně neobsazená. Posadíte-li se tam, zjistíte pouhým pohledem, že jsou tam někde hranou buď nábytku nebo zdí lámající se právě v onom místě, kde sedíte.

Doporučujeme interiéry zařizovat nábytkem se zaoblenými hranami. Pokud vede dráha energie podél tvarů ať už v interiéru či exteriéru budov v přímkách nebo se protíná v os-

trých rozích, jste vystaveni působení ničivé energie. Proto je vhodné tyto dráhy nenásilně lámat a blokovat různými předměty (květinami, akvárii, vodními plochami, zahradami atp.). přirozené tvary jsou mírné křivky a mírně se vlnící obou louky odrážející přirozený běh přírody. Zde se přímky v čisté podobě takřka nevyskytují.

Tvar a barva jsou základními fenomény určení, jaká bude naše komunikace. Proto je metoda, s kterou pracujeme s mými spolupracovníky na tvorbě interiéru, např. ordinací, nazývaná IMAGE AUDIT Communication. A můžeme říci, že různé názory, že stůl musí být postaven jenom takto, a nijak jinak, musí být z masivního tmavého mahagonu, dveře do místnosti mohou být pouze 1.90 m vysoké a natřené na žluto atp., jsou pro větší rozšíření této zajímavé hry s prostorem daleko ničivější než mnohá zemětřesení.

To neznamená, že každá místnost bude stejná, že např. všichni pracovníci lékáren dostanou tričko s balením léků a kroužek do ucha. Chtějme při vytváření svého prostředí přistoupit ke každému prvku, každému koutku v jeho individualitě, avšak se zachováním nosných prvků charakteristických pro celou ordinaci. To je také základním stavebním kamenem geomantie. Princip tohoto starého učení je velmi jednoduchý. Spocívá v toleranci, pochopení, že vše má svůj počátek i konec, svoje plus i minus, své kladné i špatné stránky, svou energii i hmotu, svůj pud i rozum – prostě JIN x JANG (česky „doplňování protikladů“). A protiklady jsou proti sobě působící, ale KLADNÉ síly. Jejich spojením tedy dochází k zesílení účinků jich obou. Spojením nemyslíme pouze fyzické spojení dvou předmětů nebo snad i osob, i když i v našem příslušenství „Protivy se přitahují“, je konstatováno v podstatě to samé.

Vždyť i muž a žena jsou přece protiklady. Jak jinak lépe symbolicky vyjádřit spojení dvou jedinců anebo dvou předmětů? U energie, která je nositelkou základní informace o životě předávané do prostoru a zase zpět, je nejdůležitější, aby se pohybovala jako v přírodě, tj. v mírných křivkách. Tím je nejlépe využitelná. V příliš rovných místech příliš zrychluje, u ostrých rohů dochází k jejímu zablokování a špatnému PLY-NUTÍ – již výše zmíněná závažná chyba při tvorbě prostoru. Z toho vyplývá, že dalším důležitým prvkem je SMĚR energie. Jestliže ji nasměrujete do místnosti s odpadem, těžko se pak můžete divit, že vaše firma neprosperuje. Dále je nutno uvažovat PROČ je v této místnosti zrovna tento stůl a jakou má mít funkci. Snažit se vidět ve své kanceláři způsob mého MYŠLENÍ ve svých předmětech, ve svém počítači, svých květinách, své lampičce. Všechny tyto věci o vás vypovídají tím více, čím více jste se mohl podílet na uspořádání svého pracovního místa. Vždyť zde trávíte skoro největší část aktivního života.

Před každou konzultací by se vás měl odborník provádějící tyto úkony v prvé řadě zeptat, jaká je vaše PŘEDSTAVA, a teprve z té by měl upřímně a bez vlastních smyšlenek postupovat při analýze současného stavu a vytváření návrhů na vylepšení či vyladění interiéru nebo exteriéru. Důležité je také vytvářet několik možností vývoje. Správný poradce vám připraví nejlépe tři nebo alespoň dvě alternativy. Měnit můžeme hmotnou realitu, ale i tu pouze do výše své finanční situace. Co se mění podstatně hůře, jsou naše představy. Jsme

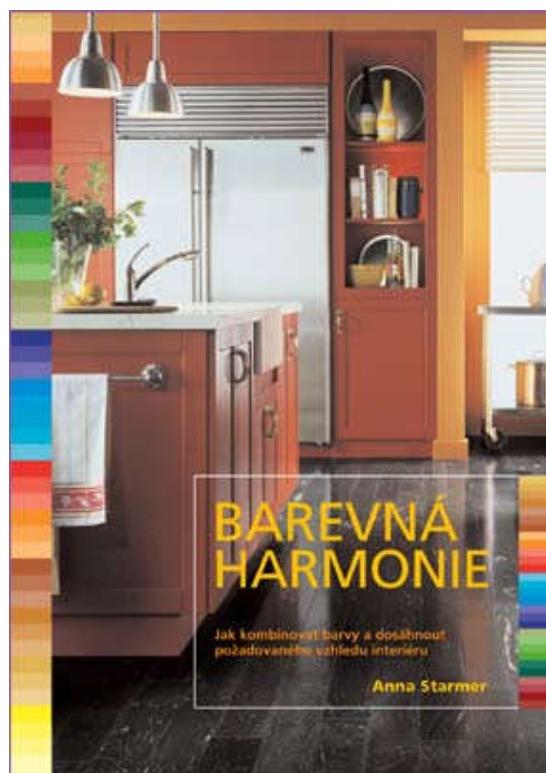
ochotni měnit své postoje, ale nejsme ochotni akceptovat změny svých představ. A dále je třeba mít na paměti, že malé podněty stimulují systém, silné podněty systém blokují a nadměrně silné podněty jej zničí.

Proto jsme realisty. Nezapomínáme že geomantie není kouzlo a my poradci nejsme kouzelníci. Zásadně nikdy nevytváříme osobní bohatství na úkor někoho druhého. To berte v úvahu, i když i opačný pohled, že nebudete očekávat žádné výsledky, není též namísto. Očekávat posun lze vždy, když je člověk připraven. Kdo chce, hledá způsob! Kdo nechce, hledá důvod! Budete-li chtít hledat způsoby, tak vězte, že jsme připraveni vysvětlit vám důvody, proč to či ono máte dát tam či onam a co vám to přinese či odnese ...

Proto si ještě naposled shrneme základní principy poradenství, které by nám mělo být nápomocné k dosažení lepšího prostředí doma i ve firmě:

1. Analýza – důkladný rozbor současné situace s návrhem řešení
2. Realizace – navržené změny je dobré dotáhnout do konce
3. Zhodnocení – vyhodnotit změny a stanovit cíle k sledování do budoucna
4. Servis – jednou za rok provést rychlou prověrku a zjistit současný stav.

Příště bychom se mohli dotknout toho, jak by měl lékař v takovémto prostoru vypadat. Jakékoliv dotazy týkající se těchto námětů vám rádi zodpovíme na zachar@pei.cz nebo osobně – Michal Zachar, +420 608 100 696.



Obrázky byly použity z knihy Barevná harmonie od autora Anna Starmer. Publikaci vydalo Nakladatelství Slovart.

NEVŠEDNÁ VÝPOMOC!

MUDr. Bernadetta Janurová, Montreal

„Mama, tata boli radi,
že ich toľko, že sú mladí,
lebo sa im videlo,
že je s deťmi veselo.“

Akože ináč môže byť s našimi ratolestami. Sú naším jediným a najväčším bohatstvom. Sú to jedinečné stvorenia, nepoškvrnené, čisté a sväté. Naša nádej a budúcnosť. Veľký básnik našu mlad' nazýva držiteľkou rána, jara pokladníkom, šafárom šťastlivým... Bodaj by raz naozaj šafárili šťastnejšie, než ich terajší predchodcovia!

Čím viac bude novej mladej generácie, tým krajšia a jasnejšia budúcnosť nás čaká.

Slovensko sa až donedávna pýšilo tým, že pôrodnosť tam bola veľmi vysoká a preto perspektívy do budúcnosti boli viac než uspokojivé.

Dnes, bohužiaľ opak je pravdou. Zjavne ubúda zdravý džavot a úprimný detský smiech v pieskoviskách, parkoch, na kúpaliskách, v predškolských a školských zariadeniach.

Spomínaným problémom sa zapodieva veľmi seriózne aj slovenský parlament. Úbytok populácie negatívne ovplyvňuje mnohé rezorty, okrem iných aj zdravotnícke zariadenia, hlavne detské a dorastové ambulancie.

Pri mojej nedávnej návštive Slovenska sa mi postažovala aj moja priateľka pediatrička, ktorá sa obáva straty zamestnania v blízkej budúcnosti, pretože novonarodených Slovákov naozaj rapídne ubúda.

So smutným konštatovaním som spomínanú záležitosť rýchlo pustila z hlavy.

No presne tri dni pred Vianocami ma rozbolel zub. Pretože som si nechcela príjemnú sviatočnú atmosféru kaziť sedatívmi, rozhodla som sa navštíviť miestneho zubařa s prosbou o pomoc.

Ako na potvoru, nepochodila som!

Hned' pod výrazným upozornením na dverách „NEKLOPAT“ bol vypísaný rozvrh hodín pre pacientov, medzi ktorým sa hrdo vypínal hrubo vytlačený oznam:

„UTOROK a ŠTVRTOK: ROBÍM DETI!“

Hoci som odišla domov opäť s boľavým zubom, hrial ma dobrý pocit, že sa predsa len medzi nami nájdú uvedomelí jednotlivci, ktorým osud a budúcnosť národa nie sú ľahostajné.

Kiežby podobných príkladov bolo čoraz viac, aby mohlo naše malé Slovensko stále viac a viac rásť a mladnúť.

Bea



od roku 1990

LYŽOVÁNÍ V ALPÁCH
8 dní lyžování s ubytováním
od 1.900,- Kč (konečná cena)

**FRANCIE - RAKOUSKO
ŠVÝCARSKO - ITÁLIE**



224 214 403

777 292 524

Praha 1, Vojtěšská 8

www.betatour.cz