

Polymorbidní senior z pohledu gastroenterologa

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické výzkumné centru pro střevní zánět, ISCARE I.V.F. a.s., Praha

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

Není překvapující, že s prodlužujícím věkem populace se také v gastroenterologické praxi setkáváme stále častěji s pacienty vyššího věku, kteří vykazují významné ko-morbiditity a zároveň mají poruchy trávení nebo jinak vyjádřenou gastrointestinální symptomatologii. Vedle malignomů trávicí trubice a podjaterní krajiny, jejichž incidence prudce stoupá po šedesátém roku života, musíme v diferenciální diagnostice myslet také na některá specifická onemocnění, která jsou asociována s vyšším věkem. Celá situace u seniorů je navíc komplikována přidruženými chorobami, které při zhoršení mohou indukovat dominantní symptomatologii pouze z oblasti trávicí trubice. Většina starších pacientů užívá několik léků, z nichž některé mohou svými vedlejšími účinky nejen nepříznivě ovlivňovat činnost trávicí soustavy, ale také mohou vést k lékovým interakcím s léčivými, které využíváme v léčbě trávicích poruch.

Klíčová slova: polymorbidní pacient, lékové interakce, nemoci u seniorů.

A multimorbid elderly from the perspective of a gastroenterologist

It is not surprising that, with the increasing age of the population, patients of older age are also increasingly encountered in gastroenterological practice who exhibit significant comorbidities while having dyspepsia or other gastrointestinal symptomatology. In addition to malignancy of the alimentary canal and of the subhepatic region the incidence of which increases rapidly after sixty years of age, the differential diagnosis must also include some specific conditions associated with older age. Moreover, the whole situation in the elderly is complicated by comorbidities that, in the case of deterioration, can induce dominant symptomatology only related to the alimentary canal. The majority of elderly patients take multiple drugs some of which may, due to their side effects, not only adversely affect the functioning of the digestive system, but also lead to drug interactions with drugs used for the treatment of impaired digestion.

Key words: multimorbid patient, drug interactions, diseases in the elderly.

Med. praxi 2013; 10(8–9): 300–303

Fyziologické funkce trávicí trubice, jater, žlučníku a pankreatu vykazují v průběhu stárnutí významných změn. Dochází ke změnám motility trávicí trubice, snížení žaludeční a pankreatické sekrece a také ke změnám ve složení a množství tvořené žluče. Tyto fyziologické důsledky stárnutí se nutně odrážejí na trávicích pochodech, které dosáhnou-li určitého stupně, mohou být příčinou vzniku dyspeptických obtíží, projevům intolerance některých potravin a také nižšímu energetickému příjmu a ke ztrátě tělesné hmotnosti. Navíc se u seniorů objevují některá „specifická“ onemocnění, jejichž výskyt je spojen s vyšším věkem, jako je divertikulitida, ischemická kolitida, poškození gastroduodena nesteroidními antirevmatiky a nejrůznější typy malignomů trávicí trubice a podjaterní krajiny. Zvláštním problémem představuje u seniorů bohatá medikace s potenciálním rizikem lékových interakcí a zvýšenou citlivostí těchto osob k vedlejším účinkům podávaných léčiv. V posledních letech se ukázalo, že u hospitalizovaných pacientů vyššího věku se častěji objevuje nazokomiální infekce anaerobní bakterií *Clostridium difficile*, jež způsobuje zánět tlustého střeva (tzv. pseudomembranózní kolitida) s vysokou morbiditou a nezanedbatelnou mortalitou.

Změny ve funkci trávicího ústrojí v průběhu stárnutí

Příjem potravy se významně snižuje u většiny seniorů po 75 roku života. Menší chuť k jídlu a nechutenství (tzv. stařecká anorexie) jsou komplexní povahy a souvisí s hormonálními změnami v průběhu stárnutí, s obtížnou pohyblivostí starších osob, s omezenou soběstačností a schopností přípravy pokrmů. Významným faktorem jsou různé formy depresivních poruch, poruchy kousání a relativně časté poruchy polykání z důvodů xerostomie nebo motorických poruch jícnu (3).

Porucha polykání je u seniorů častá. Narušení oro-faryngeální fáze polykání vzniká v důsledku organických změn při hypofaryngeálním (Zenkerově) divertiklu nebo v rámci neurologického zánětlivého, cévního nebo degenerativního onemocnění (např. vaskulární demence, Parkinsonova choroba). Výjimečně je narušení oro-faryngeální fáze polykání zevní kompresí při obrovských ventrálních osteofytech krční páteře, které znemožňují posun sousta z oblasti hypofaryngu do horní části jícnu. Ztlačení hrudní části jícnu enormně zvětšenými srdečními síněmi je rovněž vzácná příčina dysfagických obtíží. Presbyoesofagus je komplexní motorická porucha jícnu charakterizovaná dysfagií při hypomotilitě jícnu s vymizelými propulzivními (posunlivými) kontrakcemi a poruchou relaxace dolního jícno-

vého svěrače. U některých pacientů se na dysfagii významně podílí koincidující neurologické nebo metabolické (diabetes mellitus) onemocnění. U každého staršího pacienta s dysfagickými obtížemi je však nutné vyloučit maligní stenózu jícnu.

Refluxní choroba jícnu je ve vyšším věku v porovnání s mladší populací častější. Vysvětlení spočívá v tom, že s postupujícím věkem dochází ke snížení napětí dolního jícnového svěrače, snížení očištné schopnosti jícnu a k obleněnému vyprazdňování žaludku. Norská populační studie ukázala, že symptomy refluxní nemoci jícnu byly zaznamenány u 1/3 osob starších 70 let (2).

U seniorů se také častěji vyskytují atypické projevy gastro-esofageálního refluxu, jako je kašel, chrapt, astmatické záchvaty, dušnost a bolesti na hrudníku. Důležité je zmínit, že právě u seniorů jsou časté závažné komplikace refluxní choroby, jako je vznik zánětlivé stenózy a vředů jícnu nebo Barrettovy metaplasie. Předpokládá se, že výskyt refluxní symptomatologie u starších osob se bude v dalších deseti letech ještě zvyšovat.

Prodloužení doby potřebné k evakuaci žaludku bývá způsobeno podávanými léčivými s anticholinergním účinkem, nebo spontánním snížením aktivity motoneuronů v průběhu stárnutí. Snížení sekrece kyseliny solné nebo úplná achlorhydrie je vyvolána vznikem atro-

fie žaludeční sliznice při vleklé infekci bakterií *Helicobacter pylori*. Snížení krevní perfuze žaludeční sliznice u starších pacientů má za následek také snížení odolnosti žaludku vůči toxickým látkám (alkohol) nebo některým léčivům. Vliv nesteroidních antirevmatik na žaludeční sliznici a vznik gastropatie indukované nesteroidními antirevmatiky (NSA-gastropatie) je u seniorů častým a závažným problémem.

Omezená pohyblivost, porucha motility tlustého střeva, snížený příjem vlákniny a především tekutin během dne, také užívání léčiv (diuretik, kalciových blokátorů a antidepresiv) jsou hlavními příčinami, které se podílí na vzniku zácpy u seniorů. Nově vzniklou obstrukci u seniora je však nutné vyšetřit a vyloučit organické postižení tlustého střeva, především mechanickou obstrukci nádorem. Průzkumy z USA a Velké Británie ukázaly, že zácpa u osob starších šedesáti let se vyskytovala u 12 % dotázaných, v případech hospitalizovaných osob dosahovala čísla 42 % a u pacientů odkázaných na péči druhých osob nebo dlouhodobě ležících, byla zjištěna u 80 % z nich (1).

Vedle zácpy je častou stížností seniorů inkontinence. Četnost osob s inkontinencí je v celé populaci odhadována cca na 2,0 %, u seniorů je však několikanásobně vyšší a předpokládá se, že postihuje nejméně 10 % z nich. Důvody vedoucí k obtížnému udržení plynů a stolice jsou vyvolány snížením napětí análních svěračů, (např. v důsledku opakovaných operací v oblasti řitního kanálu nebo vlivem proběhlé aktinoterapie při léčbě rakoviny prostaty nebo děložního čípku), poruchou senzorické funkce v oblasti ano-rektální junkce, následkem zánětlivých změn v distálním rektu (např. při postiradiační proktitidě, ulcerózní kolitidě, nebo rektálnímu prolapsu). Důležité je odlišit od skutečné inkontinence stav, který je v anglosaské literatuře označován termínem „faecal impaction“ a v domácím písemnictví jako „nepravý průjem“. Dochází k němu především u seniorů, kteří jsou upoutáni na lůžko. Podstata problému spočívá v těžké zácpě, která vedla k zaklínění velmi tvrdé až kamenné stolice v rektu, která nutí pacienta na stolicí. Při maximálním naplnění rekta tvrdou stolicí dochází k samovolnému odchodu plynů, vytékání hlenu a tekutého obsahu z análního kanálu. Tento stav je někdy mylně interpretován jako silný průjem s poruchou kontinence, odtud také pramení český název „nepravý průjem“. Manuální evakuace stolice a následné podávání projímadel a změkčovačů stolice přinese definitivní úpravu obtíží.

Onemocnění GIT specifická pro seniory

Jde o onemocnění, která se sice mohou vyskytovat v jakémkoliv věku, avšak u seniorů se objevují velmi často. V následném přehledu jsou uvedeny pouze ty nejčastější.

Divertikulární nemoc tlustého střeva

I když divertikulóza tlustého střeva je velmi rozšířeným onemocněním postihující cca 60 % populace nad 70. rokem života, je většina osob z této odchylkou zcela asymptomatická. U části z nich (cca 20 %) se v průběhu života mohou objevit nějaké projevy divertikulózy (nadýmání, bolesti břicha, nepravidelná stolice), ale jen u 3–5 % pacientů s divertikulózou dochází k závažným klinickým komplikacím, jako je masivní krvácení do trávicí trubice nebo akutní divertikulitida. Mortalita na masivní krvácení při divertikulóze nebo těžké (perforující) divertikulitidě je relativně vysoká a v osmém a devátém deceniu se pohybuje od 10 do 20 %. Retrospektivní analýzy ukázaly, že u třetí čtvrtin nemocných dojde ke spontánní zástavě krvácení z divertiklů. Nemocní s projevy hemodynamické nestability vyžadují agresivní přístup a rychlou resuscitaci a doplnění objemu, podávání krevních převodů, volumových expanzorů, hemostyptik a mražené plazmy. Po stabilizaci stavu je nutné intra-hemorhagicky provedení urgentní koloskopie, po retrogradní přípravě klyzmaty. U 25 % nemocných s masivním krvácením z divertiklů je nutné indikovat chirurgický výkon, který spočívá v resekci postiženého úseku střeva.

Ischemická kolitida

Ve vyšších věkových skupinách je ischemie tlustého střeva, resp. ischemická kolitida relativně častým nálezem. Vzniká v důsledku nepoměru mezi potřebou tkáně a náhlým a významně sníženým přívodem okysličené krve. Omezení perfuze tlustého střeva je způsobeno cca v 90 % případů změnou srdeční hemodynamiky a nutností redistribuce krve s cílem udržet dostatečnou perfuzi v životně důležitých orgánech. Ischemická kolitida, která je téměř vždy hypoperfuzní etiologie, se musí klinicky odlišit od akutní mezenterální ischemie způsobené obturací cévního řečiště trombem nebo embolem. Tyto dramatické a fatálně probíhající cévní příhody postihují častěji tenké střevo při okluzi kmene nebo silné větve horní mezenterické tepny. Akutní obstrukce mezenterálních tepen vzniká prudce s dominujícím symptomem bolesti a následným rozvojem paralytického ileu na tenkém střevě. Ischemická kolitida nevede k bolestivému syndromu, v popředí jsou krvavé průjmy a v některých případech masivní krvácení z trávicí

trubice. Prognóza akutní mezenterální ischemie vzniklé na podkladě obstrukce cévního řečiště je vždy velmi závažná a 60–80 % případů probíhá fatálně, kdežto prognóza ischemické kolitidy je ve většině případů příznivá a až na výjimečné případy vede ke spontánnímu vyhojení. Diagnóza ischemické kolitidy je založena na klinickém obrazu a endoskopickém nálezu v tlustém střevě. V typických případech je vyjádřeno segmentární postižení tlustého střeva v oblasti sestupného tračníku a lienální flexury, kde je výrazně edematózní, prokrvácená sliznice, lividní barvy. Angiografické vyšetření je v těchto případech zcela nepřínosné. Terapie je založena na úpravě systémové hemodynamiky, oběhové resuscitaci a při známkách pokračujícího krvácení podávání hemostyptik. V případech vyjádřené ischemické kolitidy jsou na místě antibiotika (metronidazol, ciprofloxacin) nebo podávání střevních protizánětlivých léčiv (aminosalicyláty, sulfasalazin).

NSA – gastropatie (gastropatie z nesteroidních antirevmatik)

Četnost NSA-gastropatie a jejich komplikací (krvácení, perforace) se stále mírně zvyšuje. V dánské studii se prokázalo, že gastroduodenální vředy indukované nesteroidními antirevmatiky nebo kyselinou acetylsalicylovou tvořily v roce 1993 více než 1/3 všech peptických lézí gastro-dudoena. V roce 2002 měla NSA-gastropatie již zastoupení přesahující 50 % podíl na celkovém počtu žaludečních a duodenálních vředů. Protože celkový počet peptických lézí zůstává v posledních dvaceti letech v dánské populaci stejný, je absolutní počet krvácení NSA vředů dramaticky vyšší. Podobné zprávy jsou i z jiných zemí. V roce 2002 bylo ve Skotsku zaznamenáno 98 krvácivých epizod na 100 000 obyvatel, kdežto v roce 2005 byl poměr vypočítán na 143 na 100 000 obyvatel. Ve stejné době bylo zaznamenáno ve skotské populaci navýšení preskripce nízkých, antiagregačních dávek kyseliny acetylsalicylové o 44 %. Mortalita způsobená komplikacemi peptických vředů je zásadně odlišná podle etiologie peptické léze. U krvácivých vředů, které vznikají v rámci tzv. vředové nemoci, vyvolané infekcí *Helicobacter pylori*, byl v posledních letech patrný pozitivní trend. V letech 1966–1997 se mortalita pohybovala kolem hodnoty 11 %; kdežto po roce 1997 začala výrazně klesat a v současnosti se pohybuje kolem 7 %. Naproti tomu mortalita spojená s krvácivými vředy, které vznikly v rámci NSA – gastropatie, vykazuje právě opačný trend. V letech 1966–1997 se pohybovala kolem 14 %; po roce 1997 do současnosti dosáhla hodnot kolem 20 %. Od těchto nepříznivých trendů, se liší mortalita na perforační příhody peptických vředů.

V obou skupinách (NSA-gastropatie i non-NSA vředů) v posledních letech progresivně klesá. Důvody pro tyto nepříznivé zprávy jsou nepochybně komplexní povahy. Nadužívání NSA při léčbě bolesti, při zánětlivých revmatických chorobách a degenerativních chorobách pohybového aparátu jak ze strany pacientů a také lékařů. Nekontrolovaná preskripce několika gastro-toxických látek u stejného pacienta (několik druhů NSA současně; NSA a kortikosteroidy; NSA a antiagregační léky, NSA a antiagregační dávky) se zdá být velmi důležitým faktorem pro vznik těchto komplikací. Důvodem k nepříznivému trendu může být také nízká adherence k doporučeným postupům profylaxe vzniku NSA gastropatie. Ve švédské studii bylo potvrzeno, že pouze 22 % rizikových nemocných na terapii NSA měla dostatečnou gastro-protektivní léčbu. Prodlužující se věk a přítomnost několika závažných koincidujících chorob je rovněž velmi významným faktorem pro zvyšující se mortalitu u nemocných s komplikovaným průběhem NSA-gastropatie (4).

Jak postupovat v prevenci vzniku NSA-gastropatie?

- A: Pacienti s nízkým kardiovaskulárním rizikem (bez antiagregační léčby kyselinou acetylsalicylovou).
- A1: Nemocní s nízkým gastrointestinálním rizikem (věk pod 65 let, nepřítomnost vředové anamnézy, nebo předcházející gastrointestinální komplikace NSA, nepřítomnost závažné systémové nemoci a neužívání jiných potenciálně gastro-toxických látek) mají první volbu klasické (tradiční) NSA v nejnižších dávkách. U těchto pacientů není obvykle nutná ani žádná profylaktická terapie IPP.
- A2: Nemocní s vysokým gastrointestinálním rizikem (věk nad 65 let, užívání několika gastrotoxických látek, přítomnost závažného celkového onemocnění) jsou indikováni k zahájení terapie standardními NSA a k současnému podávání IPP, nebo podávání selektivních inhibitorů COX-2 (koxibů).
- A3: Nemocní s extrémním gastrointestinálním rizikem (pacienti s krvácejícím peptickým vředem v anamnéze, s anamnézou NSA-gastropatie, s anamnézou komplikované vředové nemoci) by měli dostávat selektivní COX-2 a současně IPP.
- B: Pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem (na antiagregační léčbě kyselinou acetylsalicylovou).
- B1: Nemocní s nízkým gastrointestinálním rizikem by měli být léčeni klasickými (tra-

dičními) NSA, která mají minimální riziko kardiotoxicity (např. naproxen).

- B2: Nemocní s vysokým gastrointestinálním rizikem by měli být léčeni klasickými NSA s minimální kardiotoxicitou a současně IPP.
- B3: Nemocní s extrémním rizikem gastrointestinálních komplikací by se měli terapii klasickými i selektivními NSA raději vyhnout. Na místě je volit podávání jiných léčiv jako je acetaminofen, paracetamol, případně kortikoidy.

Lékové interakce inhibitorů protonové pumpy (IPP)

IPP jsou nejčastěji používanými gastrointestinálními léčivy. Vzhledem k jejich frekventnímu užívání v klinické praxi je vhodné zmínit možné lékové interakce s jinými léčivy, a to především u seniorů. V posledních několika letech se problematika lékových interakcí dostala do větší pozornosti kardiologů, gastroenterologů a praktických lékařů. Důvodem je to, že IPP se často užívají v profylaxi NSA-gastropatie, která bývá indukována nejen nesteroidními antirevmatiky, ale také nízkými, anti-agregačními dávkami (50–100 mg) kyseliny acetylsalicylové. Profylaxe vzniku NSA-gastropatie je důležitá proto, že u 2–4 % osob léčených nesteroidními antirevmatiky a (nebo) kyselinou acetylsalicylovou se objevuje komplikace v podobě peptického vředu a u 1 % z nich dochází k masivnímu krvácení do trávicí trubice. Mortalita na krvácení do trávicí trubice u těchto rizikových nemocných je bohužel, stále velmi vysoká a pohybuje se mezi 10–20 %. Lékové interakce vznikají na podkladě farmakodynamického efektu podávaných léčiv, a (nebo) jejich vzájemného farmakokinetického působení.

Lékové interakce IPP způsobené jejich farmakodynamickým účinkem

Hlavním farmakodynamickým efektem IPP je inhibice tvorby kyseliny solné a výrazné zvýšení pH žaludečního obsahu. Zvýšení pH žaludečního obsahu může ovlivnit absorpci jiných léčiv, avšak jen výjimečně má tento alkalizující efekt IPP klinicky významný vliv na farmakokinetiku současně podávaných jiných léčiv. Výjimkou je v tomto ohledu ketokonazol a digoxin. Ketokonazol je antimykotikum ze skupiny imidazolových derivátů. Aby po perorálním podávání byl dostatečně absorbován v tenkém střevu, je nutná přítomnost kyselého žaludečního obsahu. Při terapii IPP je absorpce ketokonazolu zcela nedostatečná. V těchto případech je vhodné zvolit jiné antimykotikum než ketokonazol. Opačná situace je při současném podávání digoxinu. Při alkalizaci žaludečního obsahu

vlivem IPP se významně zvyšuje absorpce tohoto srdečního glykosidu z tenkého střeva. U nemocných pak hrozí nebezpečí vysokých plazmatických koncentrací digoxinu a potenciálně také jeho toxických účinků. K minimalizaci těchto nežádoucích účinků je doporučováno občasné monitorovat plazmatickou hladinu digoxinu a podle toho upravit jeho dávkování. Současné podávání žaludečních sekretolytik nebo antacid s IPP ve snaze dosáhnout ještě vyšší inhibici kysel žaludeční sekrece nebo zvýšení pH žaludečního obsahu je kontraproduktivní. Snížení kyselosti žaludečního sekretu snižuje i množství neaktivního léčiva, které je právě v kyselém prostředí žaludku konvertováno v aktivní sulfenamid. Kombinace neutralizačních nebo absorpčních antacid a sekretolytik s IPP je považováno proto za nevhodné. Výjimkou je v tomto ohledu alginát, který nemění tak významně pH žaludečního obsahu a je možné ho využít v úvodní terapii při refluxní chorobě jícnu společně s IPP.

Současné podávání IPP může snižovat resorpci kyseliny acetylsalicylové v žaludku a v tenkém střevě, a tak negativně ovlivnit její antiagregační působení na destičkovou COX-1 (cyklooxygenázu-1). Protože kyselina acetylsalicylová jako slabá kyselina s disociační konstantou $pK = 3,5$ se spolehlivě vstřebává pouze v nedisociovaném stavu, tj. při pH nižším než 3,5, může podstatně zvýšení pH v žaludku a proximálním duodenu resorpci této látky významně ovlivnit. Existují nepřímé doklady proto, že ovlivnění resorpce kyseliny acetylsalicylové v žaludku a v proximálním tenkém střevě. Při podávání enterosolventní formy kyseliny acetylsalicylové se objevila rezistence na ovlivnění agregace trombocytů u poloviny pacientů v porovnání s pacienty, u kterých byla aplikována rychle rozpustná forma kyseliny acetylsalicylové, u nichž se rezistence trombocytů neobjevila (6).

Lékové interakce IPP vznikající na podkladě jejich farmakokinetických vlastností

Nejzávažnější lékové interakce vyplývají z farmakokinetického vlivu IPP. Jde o inhibici aktivity některých enzymů v komplexu cytochromu P450 a tím ovlivňovat metabolismus jiných současně podávaných léčiv, jejichž odbourávání nebo metabolická přeměna v aktivní látku je na tomto enzymatickém systému závislá. Platí, že nejvýznamnější vliv na potlačení aktivity izoenzymu CYP 2C19 má omeprazol a lansoprazol, u ostatních léčiv této skupiny je výrazně nižší (pantoprazol, esomeprazol), nebo se nevyskytuje vůbec (rabeprazol). Omeprazol snižuje clearance, prodlužuje biologický poločas a plazmatické koncentrace současně podávaného diazepam, warfarinu

a také fenytoinu. To bychom měli zohlednit při vedení dlouhodobé terapie a volit jiné IPP, které tento nepříznivý efekt nevykazují.

Potenciálně závažná může být interakce s antiagregačně působícím klopido-grelem. Klopido-grel snižuje agregaci a chemotaxi krevních destiček. Podobně jako IPP také klopido-grel je podáván ve formě pro-léčiva v inaktivní podobě. Jeho aktivní a klinicky účinná forma (2-oxo klopido-grel) vzniká až účinkem několika enzymů z komplexu CYP v cytochromu P450, kde klíčovou úlohu má enzym označovaný jako CYP2C19. Jestliže množství aktivního produktu metabolické přeměny klopido-grelu klesne pod 15 %, pak dochází ke klinicky významnému snížení jeho protideštičkového působení. Studie in vitro potvrdily, že současné podávání omeprazolu nebo lanzoprazolu s klopido-grelem vede k významně nižšímu anti-agregačnímu působení než monoterapie klopido-grelem. Podle Bultase bylo v ČR bylo léčeno cca 20 % paci-

entů, kteří dostávali tzv. duální antiagregační terapii (kyselina acetylosalicylová a klopido-grel) a byli současně léčeni omeprazolem nebo lanzoprazolem. I když původní práce potvrzovala zvýšení kardiovaskulárního rizika a vzestup celkové mortality u pětiny nemocných léčených klopido-grelem a IPP, další podrobné analýzy výše uvedené nálezy nepotvrdily. V současné době převládá názor, že u pacientů s nízkým rizikem není kombinace klopido-grelu a IPP spojena s navýšením kardiovaskulárních příhod a mortality. U pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, jako jsou nemocní v prvním roce po akutní koronární příhodě, bychom k souběžné terapii IPP a klopido-grelu měli postupovat opatrně a využívat takové IPP, které nejsou cestou CYP19 výhradně metabolizovány (esomeprazol, lanzoprazol) (5).

Literatura

1. Read NW, Celik AF, Katsinelos P. Constipation and incontinence in the elderly J.Clin Gastroenterol 1995; 20: 61–70.

2. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. Scand Gastroenterol 2004; 39: 1040–1045.

3. Hall KE, Proctor DD, Fisher L, Rose S. American association future trends committee report: Effects of aging of the population on gastroenterology practice, education and research. Gastro 2005; 129: 1305–1338.

4. Martinek J, Lukáš M. Inhibitory protonové pumpy: Up to date. Gastroent Hepatol 2011; 65(6): 331–342.

5. Bultas J. Význam kombinace klopido-grelu s inhibitory protonové pumpy. Čes a Slov Gastroent Hepatol 2010; 64(4): 25–31.

6. Bultas J. problém nemusí být jednoduchý, jak se na první pohled jeví – komentář k Doporučení ČGS pro podávání antiagregační terapie kyselinou acetylsalicylovou. Gastroent Hepatol 2013; 67(4): 317–323.

Článek přijat redakcí: 11. 3. 2013
Článek přijat k publikaci: 26. 8. 2013

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

ISCARE I. V. F. a. s

Jankovcova 1 459/2c, 170 00 Praha 7
milan.lukas@email.cz
