



KAZUISTIKY
v angiologii

1 | 20
21
ROČNÍK 8

David Ambrož

Žilní otoky v kardiologii

REPRINT

Žilní otoky v kardiologii

David Ambrož

2. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Nejčastější příčinou otoků dolních končetin u kardiologických nemocných je žilní hypertenze, a to jednak buď v důsledku chronického žilního onemocnění, či v důsledku pravostranného či bilaterálního srdečního selhání. Anamnéza, fyzikální vyšetření, a zejména echokardiografické vyšetření a duplexní sonografie žil dolních končetin jsou schopny odhalit dominantní příčinu vzniku otoků a následně ji i léčit. Venofarmaka, a zejména mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce, mají prokázaný efekt na zmenšení otoků a zlepšení subjektivních obtíží nemocných se žilní hypertenzí.

Summary

Venous oedema in cardiology

The most frequent cause of lower limb oedema in cardiac patients is venous hypertension, either due to chronic venous disease or as a result of right-sided or bilateral heart failure. Anamnesis and physical examination, especially echocardiography and duplex sonography of the veins of lower limbs, are able to reveal the dominant cause of oedema and subsequently treat it. Venopharmaceuticals, the micronized purified flavonoid fraction in particular, have a proven effect on oedema reduction as well as improving the subjective difficulties of patients with venous hypertension.

Klíčová slova

- žilní otoky
- chronické žilní onemocnění
- chronická srdeční insuficience
- venofarmaka

Keywords

- venous oedema
- chronic venous disease
- chronic cardiac insufficiency
- venopharmaceuticals

Úvod

Otoky dolních končetin se v obecné populaci vyskytují u velkého množství pacientů. Tento symptom je nespecifický a je společný pro mnoho desítek chorob a stavů, a to od banálních, jako je dlouhodobé sezení, až po život ohrožující situace, jako je žilní tromboembolismus či srdeční selhání. Nutné je si uvědomit i možnost kombinované etiologie vzniku otoků. Dobře provedená diferenciální diagnostika je základem správné terapie.

Patofyziologie a rozdělení otoků

Otok je definován jako zmnožení intersticiální tekutiny v mezibuněčném prostoru. Existují i otoky nepravé (pseudootoky), jako je lipedém či myxedém. V případě myxedému se v mezibuněčném prostoru hromadí v důsledku poruchy funkce štítné žlázy mukopolysacharidy, v případě lipedému se jedná o zmnožené tukové buňky.

Pravé otoky vznikají typicky při poruše rovnováhy mezi kapilární filtrací a onkotickým tlakem spolu s lymfatickou drenáží. Přehled etiologie těchto otoků je uveden v tabulce 1. Další příčinou vzniku otoků je porucha kapilární membrány, což je typické pro polékové, toxické či alergické otoky. Obě tyto patofyziologické příčiny se ale často mohou i kombinovat.

V případě vzniku otoků na podkladě tlakové nerovnováhy je dominantní příčina žilní hypertenze. Žilní hypertenze může

Tab. 1: Rozdělení otoků

otoky při zvýšeném kapilárním tlaku	
jednostranné	žilní hypertenze
oboustranné	srdeční selhání
otoky při sníženém onkotickém tlaku	
hypoalbuminemické	nefrotický syndrom, cirhóza, exsudativní enteropatie
otoky z porušené lymfatické drenáže	
primární	vrozená abnormalita mízních cév
sekundární	nádory, erysipel, exstirpace uzlin

vznikat z lokálních příčin (jako je žilní reflux) či při systémové žilní hypertenzi například při pravostranném/oboustranném srdečním selhání.

Je důležité si připomenout, jak funguje hluboký a povrchový žilní systém spolu se svalovou pumpou.

Normální tlak v žilním systému výrazně kolísá s polohou těla (stoj, sed, leh) a i během zátěže. V případě dobré funkce svalové pumpy a funkčních chlopních v žilním systému je v klidu tlak na úrovni dorza nohy vleže kolem 10 mmHg, vestoje se tato hodnota při delším stání zvýší až na 100 mmHg. Při za-

pojení svalové pumpy dochází ke kyvadlovému pohybu krve směrem k srdci v hlubokém systému, kam je v svalové diastole nasávána i přes funkční perforátory část krve z povrchového systému. Tento takzvaný ambulantní žilní tlak (z latiny ambulatio – chození) se výrazně mění při zapojení svalové pumpy. V případě dobré funkce svalové pumpy i žilního systému dochází při pohybu k rychlému poklesu žilního tlaku krve na nártu k hodnotám 15–20 mmHg.¹

Etiologie žilních otoků

V případě vzniku refluxu na žilním chlopenním aparátu dochází k vzestupu tlaku krve v žilním systému a nedostatečnému poklesu při zátěži a vzniká chronická žilní hypertenze. Žilní reflux vzniká typicky jako primární (idiopatický) z důvodu nedostatečnosti pojivové tkáně (typický rodinný výskyt), kdy dochází k dilataci chlopenního aparátu a jeho insuficienci. Etiologicky se jedná asi o 70 % nemocných. Potrombotické stavy s přetrvávající obstrukcí žilního řečiště či s poškozením chlopenního aparátu v důsledku rekanalizace jsou na druhém místě vzniku chronických otoků z důvodu žilního onemocnění. Ostatní příčiny, jako je arteriovenózní píštěl, hypo- či ageneze žil jsou již raritní.² Ke klasifikaci chronického žilního onemocnění využíváme dle platných doporučení klasifikaci CEAP (tabulka 2).³

Tab. 2: Klasifikace chronického žilního onemocnění

klinická klasifikace	
třída 0 (C0)	žádné viditelné známky žilního onemocnění
třída 1 (C1)	teleangiektázie a/nebo retikulární žíly
třída 2 (C2)	varixy
třída 3 (C3)	otoky dolních končetin
třída 4 (C4)	kožní změny: C4a pigmentace, žilní ekzém; C4b lipodermatoskleróza nebo atrophia blanche
třída 5 (C5)	kožní změny a vyhojený žilní bércový vřed
třída 6 (C6)	kožní změny a nezhojený žilní bércový vřed
dle etiologie	
Ec	kongenitální
Ep	primární, bez známé příčiny
Es	sekundární – potrombotické
dle anatomie	
As	povrchové žíly
Ad	hluboký systém
Ap	perforátory
dle patofyziologie	
Pr	reflux
Po	obstrukce
Pr,o	reflux a obstrukce

Etiologie kardiálních otoků

Otoky dolních končetin v případě pravostranného nebo bilaterálního srdečního selhání nebo v případě významné trikuspidální vady či konstruktivní perikarditidy vznikají z důvodu vysokých tlaků v pravé síni. Při srdečním selhání se aktivuje renin-angiotenzin-aldosteron, což vede ke zvýšené retenci tekutin. Toto vede přechodně ke zlepšení minutového výdeje srdečního pomocí zvýšeného plnění levé i pravé komory srdeční s efektivnějším využitím Frank-Starlingova zákona. Nicméně vyšší plnicí tlak v komoře vede k dilataci pravé komory, selhání funkce trikuspidální chlopně a následně i k vysokému tlaku v žilním systému. U těchto nemocných i přes primárně dobrou funkci žilního systému dochází k vytvoření žilní hypertenze a postupně i k selhání správné funkce chlopní v žilním řečišti a nedostatečné účinnosti svalové pumpy.

Žilní hypertenze je tedy společným základním patofyziologickým podkladem rozvoje otoků jak u chronické žilní nedostatečnosti, tak u kardiální etiologie periferních otoků. Otoky dolních končetin ale nejsou způsobeny i v případě žilní hypertenze pouze porušením onkotické rovnováhy. Žilní hypertenze s vážnutím drenáže způsobuje chronické zánětlivé změny cévního endotelu. Tento aktivovaný endotel vede k vyšší expresi adhezivních molekul. Aktivované makrofágy a leukocyty mohou pronikat do intersticia, kde uvolňují proteolytické enzymy a porušují tak dále vlastnosti kapilár. Dochází tak k zvýšenému průniku intravaskulární tekutiny do intersticia a může dokonce docházet i k průniku erytrocytů s jejich následným rozpadem a vytváření hemosiderinové pigmentace.

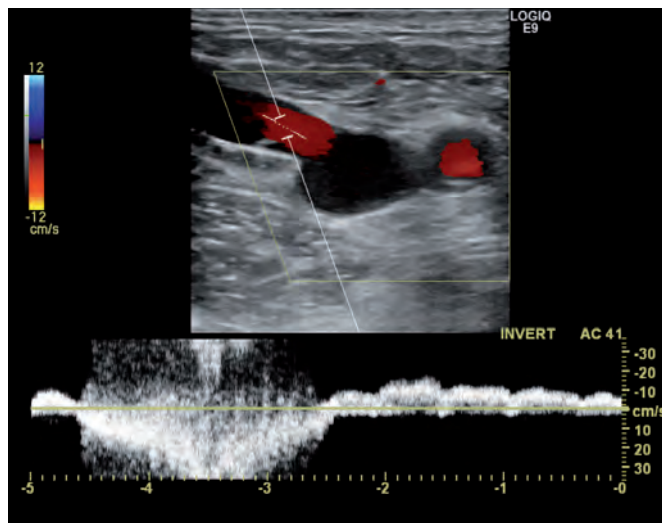
Diferenciální diagnostika

U pacientů s kardiologickým problémem mohou vznikat otoky z důvodu koincidence chronického žilního onemocnění, a to jak primárních varixů, tak potrombotických stavů, nebo může docházet k tvorbě otoků z důvodů pravostranné srdeční nedostatečnosti. U pokročilých fází srdečního selhání se mohou přidat otoky i z důvodu kardiální jaterní cirhózy či v důsledku hypoalbuminémie při kardiální kachexii. Všechny tyto příčiny se mohou pochopitelně v různém stupni kombinovat.

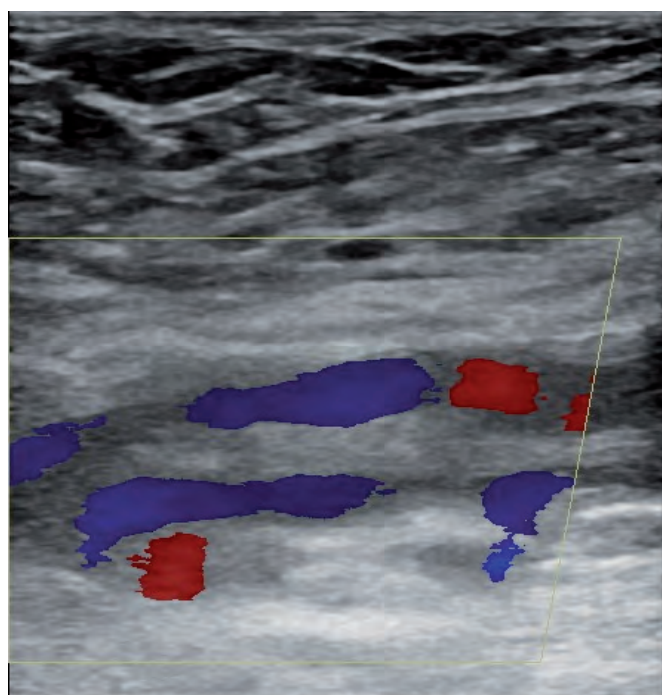
Základem správné diferenciální diagnostiky je dobrá znalost typických symptomů jednotlivých onemocnění spolu se správně odebranou anamnézou a provedením fyzikálního vyšetření. Následně indikovaná laboratorní a zobrazovací vyšetření nám pomohou nepřehlédnout jinou či kombinovanou příčinu.

Pro kardiální etiologii svědčí v anamnéze znalost chronického srdečního selhání (CHSS). Otoky dolních končetin v případě CHSS jsou jedním z mnoho symptomů, a proto se aktivně ptáme typicky na námahovou dušnost, ztrátu výkonnosti, palpitace či bolesti na hrudi. V osobní anamnéze mají často tyto nemocní přítomnost arteriální hypertenze, diabetes mellitus, ischemickou chorobu srdeční, fibrilace síní či jinou supraventrikulární arytmií. Pro fyzikální vyšetření v rámci objektivního nálezu je typická spíše oboustranná přítomnost otoků, jejíž lokalizace je silně závislá na gravitaci. Otoky mohou být i asyme-

Obr. 1: Reflux v konfluens vena saphena magna a vena femoralis superficialis



Obr. 2: Obtěkaný trombus (septum) ve vena femoralis superficialis



trické. Současně může být přítomen i například otok genitálu či přítomnost ascitu.

Charakter otoků je měkký, nejsou-li otoky chronické, chybí zcela lymfatická komponenta a nemocný má zachovalá adnexa a dobrou kvalitu kůže. V případě chronických trvalých otoků při CHSS mohou být ale v důsledku trvalé žilní hypertenze velmi podobné jako u chronické žilní insuficience (CHŽI). To znamená, že může být přítomna atrofie adnex, hemosiderinová pigmentace.

Z pomocných laboratorních a zobrazovacích vyšetření je velmi užitečné stanovení NT-proBNP a echokardiografické vy-

šetření. Zejména stanovení hodnoty NT-proBNP je velmi užitečné pro jednoduchost a velmi dobrou výpovědní hodnotu. Jeli NT-proBNP negativní, je silně nepravděpodobné, že otoky jsou kardiální etiologie.

V anamnéze čistě žilní etiologie otoků dolních končetin pátráme po prodělané hluboké žilní embolii, anamnéze prodělané plicní embolie nebo rodinném výskytu varixů. Další typický rizikový faktor je obezita. V klinickém obrazu je pro otoky žilní etiologie typické spíše jednostranné či asymetrické postižení. Otoky na rozdíl od kardiálních nemají tak typickou gravitační lokalizaci. To znamená, že u ležícího pacienta dojde u žilní etiologie k zmírnění či vymizení otoků. Toto nastane u nemocného se CHSS také, ale tekutina se přemístí do gravitačně nejnižší polohy – zadní strana lýtek, stehen, hýždí, což u otoků čistě žilní etiologie nenastane. Zásadní rozdíl je, že u nemocných se srdečním selháním dochází k velké retenci tekutin (nemocní mají rychlý hmotnostní přírůstek pro retenci tekutin v množství 2 až 5 kg za týden).

Ve fyzikálním nálezu pátráme po varixech, a to jak metličkových, retikulárních či hlavních kmenů nebo jejich větví. V případě sekundární potrombotické etiologie jsou varixy typicky unilaterální, v případě primární etiologie mohou být bilaterální, ale často jsou asymetrické.

Nejpřínosnějším vyšetřením je duplexní sonografie žil. Toto vyšetření je schopné detekovat přítomnost žilního refluxu (obrázek 1) jako základní příčiny žilní hypertenze či potrombotické změny jako jsou chronické uzávěry či septa (obrázek 2). Umožňuje také rozhodnout o možnosti chirurgické, endovaskulární či miniinvasivní léčby.

Sonografické vyšetření je schopné také odlišit i jinou etiologii otoků. Typický je nález u lymfedému, kdy lokalizace otoku je epifasciálně. U lipedému je typický obraz nejen při fyzikálním vyšetření (lokalizace zmnožené tukové tkáně v oblasti stehen a hýždí), ale i sonograficky.

Léčba otoků

Klíčová je správná znalost etiologie vzniku otoků a podle příčiny zahajujeme léčbu. Základem léčby městnavého dekompenzovaného chronického srdečního selhání (CHSS) jsou diuretika, cílem je snížení nadbytečné extravaskulární tekutiny a snížení žilního tlaku. Nicméně u nemocných s chronickým pravostranným či bilaterálním srdečním selháním může být i v době kompenzace zvýšen centrální žilní tlak typický z důvodu významné trikuspidální regurgitace.

U nemocných s žilní etiologií otoků se snažíme ovlivnit tvorbu otoků pomocí režimových opatření, kompresní, farmakologické a chirurgické terapie.

U obou skupin nemocných s žilní hypertenzí můžeme využít zejména režimová opatření, kompresní terapii a farmakoterapii. V rámci režimových opatření je potřeba omezit dlouhodobé stání/sezení, redukovat hmotnost, mobilizovat a aktivně či pasivně cvičit svalovou pumpu a funkci kotníku.⁴

Kompresní terapie zlepšuje žilní hemodynamiku, funkci svalové pumpy a snižuje riziko žilního tromboembolismu. U nemocných s dekompenzovaným srdečním selháním je ale po-

Tab. 3: Způsob účinku hlavních venofarmak³

skupina	léčivý přípravek	účinek na					
		žilní tonus	žilní stěna a chlopně	kapilární permeabilita	lymfatická drenáž	hemoreologické poruchy	vychytávání volných radikálů
flavonoidy	MPFF	+	+	+	+	+	+
	diosminy nemikronizované nebo syntetické	data nejsou k dispozici					
	rutiny a rutosidy (troxerutin, HR)	+		+	+	+	+
	proantho-kyanidy (Vitis vinifera)			+			+
alfa-benzopyrony	kumarin			+	+		
saponiny	HCSE, escin	+		+			+
	Ruscus extrakt	+	+	+	+	+	
jiné – rostlinné	Ginkgo extrakt	data nejsou k dispozici					
syntetické látky	kalcium dobesilát	+		+	+	+	+
	benzaron	data nejsou k dispozici					
	naftazon	data nejsou k dispozici					

třeba vyhnout se kompresním punčochám s vysokým kotníkovým tlakem třídy III a zejména třídy IV.

Farmakologicky využíváme u nemocných s žilní hypertenzí venofarmaka. Cílem farmakologické léčby je ovlivnit zejména endoteliální dysfunkci. Skupina venofarmak je heterogenní skupina léků. Nejčastěji se dělí na syntetické, polosyntetické a přírodní. V tabulce 3 je uvedeno základní rozdělení venofarmak a jejich způsob účinku. Nejpoužívanější skupina jsou takzvané flavonoidy, a to konkrétně mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF). Její farmakodynamické účinky jsou komplexní³ a dominantní účinek je ochrana žilního endotelu před následky poškození vyvolaných žilní hypertenzí. Základním mechanismem účinku je zvýšení cévního tonu s pozitivním vlivem na mikrocirkulaci se snížením cévní permeability a potlačením žilního zánětu a zlepšením lymfatické drenáže.^{3,5,6} V preklinických experimentech byl potvrzen i antioxidační a protizánětlivý účinek pomocí potlačení tvorby zánětlivých eikosanoidů.⁷

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce je v současné době nejlépe prozkoumaným venofarmakem. Vedle randomizovaných a kontrolovaných klinických studií byly dále publikovány prospektivní kontrolované studie, z nichž můžeme jmenovat zejména multicentrickou studii RELIEF (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids) na celkem 5 052 nemocných s chronickým žilním onemocněním ve třídě C0 až C4 dle CEAP klasifikace.⁸ Tato studie prokázala efekt na redukcii otoku ve skupině nemocných se sonograficky prokázaným refluxem, ale i bez průkazu refluxu.

Na základě klinických studií byla provedena a v roce 2019 publikována i metaanalýza srovnávající účinky jednotlivých venofarmak, která prokázala velmi dobrý efekt MPFF při zmírňování nejčastějších symptomů CVD – bolesti nohou, tíhy nohou, pocitů otoku, křečí a funkčního diskomfortu. MPFF navíc zlepšuje klinické projevy CVD jako je zarudnutí, kožní změny a otoky a zlepšuje kvalitu života.⁹

Závěr

Základem správné léčby otoků dolních končetin je precizní anamnéza a fyzikální vyšetření, které nás nasměruje na správnou diagnózu ověřenou echokardiograficky či sonograficky. Nutné je si uvědomit, že etiologie otoků dolních končetin může být i smíšená a základním patofyziologickým mechanismem je žilní hypertenze.

U nemocných s chronickým žilním onemocněním, a to jak při primárním poškození, či sekundárním potrombotickým poškozením, ale i u nemocných s pravostranným srdečním selháním se systémovou žilní hypertenzí se může používat zejména MPFF k redukcii otoků a dalších projevů chronického žilního onemocnění.

Literatura

1. Raju, S., Walker, W., May, C. Measurement of ambulatory venous pressure and column interruption duration in normal volunteers. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 8, 1: 127–136, 2020.
2. Musil D. Chronic venous disease of the lower limbs – diagnosis and conservative treatment. *Kardiol Rev Int Med* 16, 4: 312–316, 2014.

-
-
3. Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol* 37, 3: 181–254, 2018.
 4. Bertochi, T., Gomes, R. Z., Martins, M. Ankle joint mobility as a predictor of treatment prognosis in patients with chronic venous insufficiency with venous ulcers. *J Vasc Bras* 18: e20180133, 2019.
 5. Bouskela, E., Donyo, K. A., Verbeuren, T. J. Effects of Daflon 500 mg on increased microvascular permeability in normal hamsters. *Int J Microcirc Clin Exp* 15 Suppl 1: 22–26, 1995.
 6. Shoab, S. S., Porter, J. B., Scurr, J. H., Coleridge-Smith, P. D. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg* 31, 3: 456–461, 2000.
 7. Schewe, T., Sadik, C., Klotz, L. O. et al. Polyphenols of cocoa: inhibition of mammalian 15-lipoxygenase. *Biol Chem* 382, 12: 1687–1696, 2001.
 8. Jantet, G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology* 53, 3: 245–256, 2002.
 9. Ulloa, J. H. Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) for patients suffering from chronic venous disease: A Review of New Evidence. *Adv Ther* 36, Suppl 1: 20–25, 2019.

MUDR. DAVID AMBROŽ
2. interní klinika kardiologie a angiologie
1. LF UK a VFN
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: david.ambroz@vfn.cz



Kazuistiky v angiologii

časopis pro angiologii, radiologii, cévní chirurgy, kardiology, interní a praktické lékaře
Ročník 8, číslo 1, reprint

ISSN 2336-2790

Vydává Nakladatelství GEUM, s.r.o., Nádražní 66, 513 01 Semily
Šéfredaktor: Mgr. Karel Vízner, 721 639 079, geum@geum.org

detralex®

MPFF® – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

ČÍSLO 1
v mezinárodních i NOVÝCH
národních doporučeních^{1,2}



**Chronické žilní
onemocnění**
2 tbl denně

**Hemoroidální
onemocnění**
až 6 tbl denně

Zkrácená informace o přípravku Detralex®

SLOŽENÍ*: Flavonoidorum fractio purificata micronisata 500 mg (mikronizovaná, purifikovaná flavonoidní frakce - MPFF): Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě. **INDIKACE***: Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércevého vředu. Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. Přípravek je indikován k léčbě dospělých. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: *Venolymfatická insuficience*: 2 tablety denně. *Hemoroidální onemocnění*: Akutní ataka: 6 tablet denně během 4 dní, poté 4 tablety denně další 3 dny. Udržovací dávka: 2 tablety denně. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Podávání přípravku Detralex v symptomatické léčbě akutních hemoroidů nevyklučuje léčbu dalších onemocnění konečnicku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Hladina sodíku: bez sodíku**. **INTERAKCE***. **FERTILITA***. **TĚHOTENSTVÍ/KOJENÍ***: Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se léčivá látka/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /dětí nelze vyloučit. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: *Časté*: průjem, dyspepsie, nauzea, vomitus. *Vzácné*: závratě, bolesti hlavy, pocit neklidu, vyrážka, svědění, kopřivka. *Méně časté*: kolitida. *Frekvence neznámá*: abdominální bolest, ojedinělý otok obličeje, rtů, víček, výjimečně Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI***: Venotonikum (venofarmakum) a vazoprotektivum. Detralex působí na zpětný návrat krve ve vaskulárním systému: snižuje venózní distenzibilitu a redukuje venostázu, na úrovni mikrocirkulace normalizuje kapilární permeabilitu a zvyšuje kapilární rezistenci; zvyšuje lymfatický průtok. **UCHOVÁVÁNÍ***: Při teplotě do 30 °C. **VELIKOST BALENÍ***: 30, 60, 120 a 180 potahovaných tablet. Datum revize textu: 7. 8. 2021. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Registrační číslo: 85/392/91-C. Držitel rozhodnutí o registraci: **LES LABORATOIRES SERVIER** 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Další informace na adrese: **Servier s.r.o.**, Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: 222 118 111, www.servier.cz.

*Pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

** Všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Detralex

1. Nicolaides AN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2018 June; 37(3):181-254. 2. Karetová D. a spol. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře - chronická žilní onemocnění. Novelizace 2021. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. SVL ČLS JEP. 2021.

