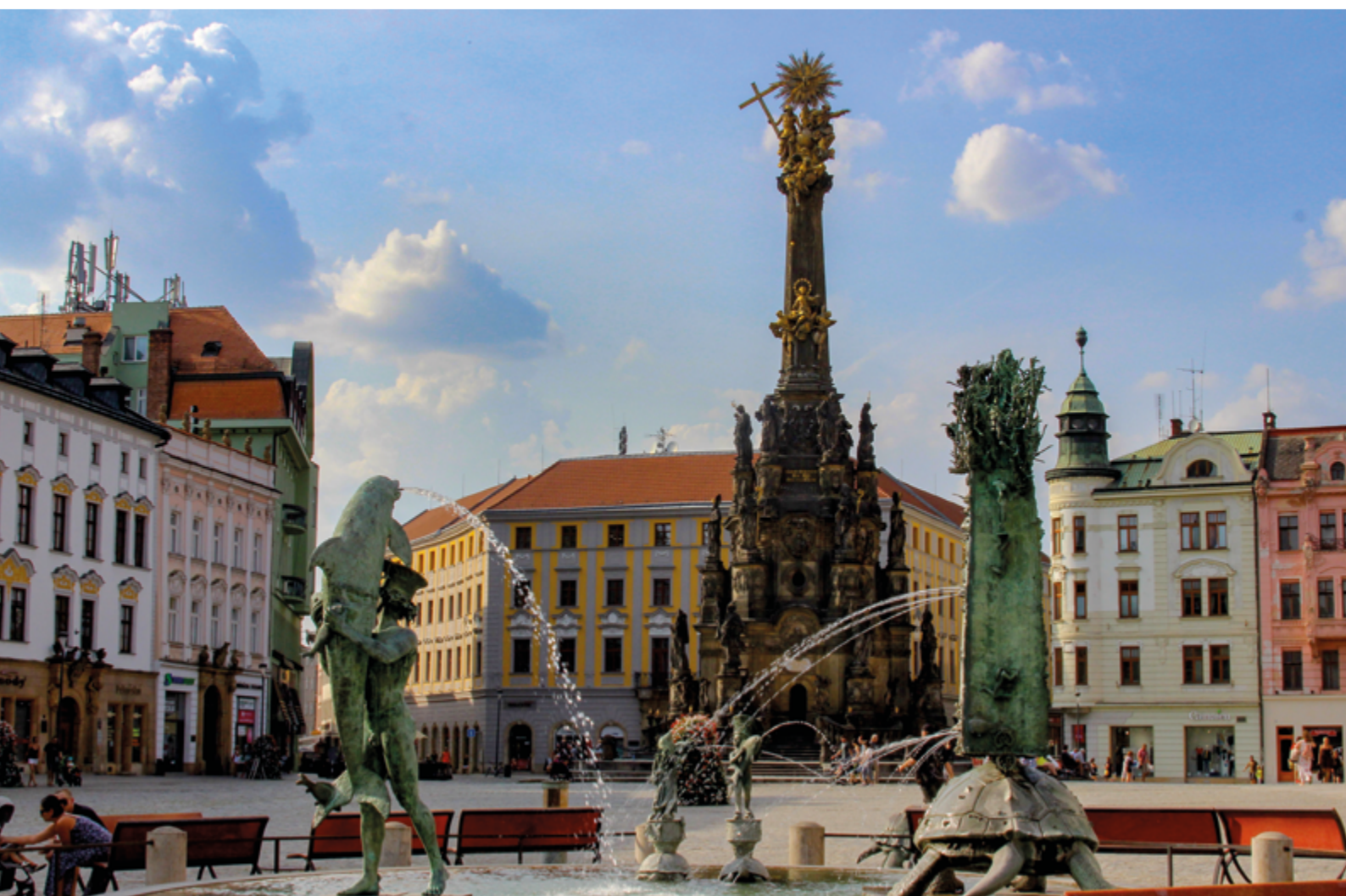




ZAZNĚLO NA

15. konferenci
Interní medicína
pro praxi v Olomouci

23.–24. 9. 2020

COSYREL®

bisoprolol fumarát / perindopril arginin

Jediná fixní kombinace β-blokátoru a ACEi

pro dobře vyladěné srdce

3 INDIKACE Hypertenze | Stabilní ICHS | Srdeční selhání*

1 tableta 1x denně

* Cosyrel je u srdečního selhání indikován pouze v dávkách 5 mg bis/5 mg per a 10 mg bis/5 mg per

Zkrácená informace o přípravku COSYREL®: Složení: Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, potahované tablety, obsahují bisoprolol fumarát (bis) 5 mg/ perindoprilum argininum (per) 5 mg, 5 mg bis/10 mg per, 10 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/10 mg per. **Indikace*:** Cosyrel je indikován k léčbě hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze) a/nebo stabilního chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory (pouze Cosyrel 5 mg/5 mg a Cosyrel 10 mg/5 mg) jako substituční léčba u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných bisoprololem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce. **Dávkování a způsob podání*:** Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem. Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindoprilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Fixní kombinace není vhodná k iniciální léčbě. U pacientů stabilizovaných na dávce bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 2,5 mg nebo bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 5 mg: půl tablety obsahující 5 mg/5 mg nebo 5 mg/10 mg jednou denně. Je-li nutná změna dávkování, titraci je nutno provádět za použití jednotlivých složek samostatně. **Porucha funkce ledvin:** Doporučené dávkování podle clearance kreatininu: 5 mg/5 mg; $Cl_{cr} \geq 60$ (ml/min): 1 tableta; $30 < Cl_{cr} < 60$: ½ tablety; $Cl_{cr} < 30$: přípravek není vhodný, doporučená titrace dávky za použití jednotlivých složek samostatně. 5 mg/10 mg; $Cl_{cr} \geq 60$: ½ tablety; $Cl_{cr} < 60$: přípravek není vhodný, 10 mg/5 mg; $Cl_{cr} \geq 60$: 1 tableta; $Cl_{cr} < 60$: přípravek není vhodný. 10 mg/10 mg: přípravek není vhodný. **Porucha funkce jater:** není nutná úprava dávkování. **Starší pacienti:** podávání podle renální funkce. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena, použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na jiné inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE); akutní srdeční selhání nebo probíhající epizody srdečního dekompenzačního vyžadující i.v. inotropní terapii; kardiogenní šok; AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru); sick sinus syndrom; sinoatriální blokáda; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc; závažné formy periferní arteriální okluze nebo Raynaudova syndromu; neléčený feochromocytom (viz bod Upozornění*); metabolická acidóza; anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE; dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém; 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění* a Kontraindikace*), současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body Upozornění*), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz bod Upozornění*) a Interakce*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Upozornění*). **Upozornění*:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypotenze: u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní, s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivě monitorování. Náhlá hypotenze není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém:** vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Léčba betablokátořem musí pokračovat. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. **Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému.** Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body Kontraindikace a Interakce). **Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému.** Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivě zhodnotit přínos a rizika. Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní). **Selhání jater:** vzácně byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí: ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Černá populace:** perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neproduktivní kašel.** **Hyperkalemie:** časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renální insuficience, zhoršení renálních funkcí, věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a současné užívání draslík-šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli s obsahem draslíku, léčebných přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku. **Kombinace s lithiem, s draslík-šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami soli obsahujícími draslík, kalciovými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálními působícími antihypertenzivy:** se obecně nedoporučuje. **Dvojitá blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Dvojitá blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje. Pokud je léčba dvojitou blokádu považována za naprosto nezbytnou, má se i nadále vyvarovat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátoři receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Ukončení léčby:** nesmí být provedeno náhlé ukončení léčby betablokátořem. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů. **Bradykardie:** při poklesu srdeční frekvence pod 50–55 tepů za minutu v průběhu léčby a pacient pociťuje symptomy související s bradykardií, dávka má být snižována za použití jednotlivých složek s vhodnou dávkou bisoprololu. **AV blok prvního stupně, stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie, diabetici, striktní půst:** podávat s opatrností. **Prinzmetalova angina:** betablokátoři mohou zvýšit počet a délku trvání epizod anginy pectoris. **Porucha funkce ledvin:** denní dávka má být upravena na základě clearance kreatininu. Monitorování draslíku a kreatininu. U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny může dojít ke zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze je riziko léčby hypotenze a renální insuficience zvýšené. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod Kontraindikace). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Transplantace ledvin, srdeční selhání s inzulin dependentním diabetem mellitem (typ 1), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restriktivní kardiomyopatie, vrozeným srdečním onemocněním, hemodynamicky významným organickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících:** nejsouš zkušeností s podáváním. **Anafylaktoidní reakce během deszenzibilizace:** antihypertenzivní léčba může být vyšetřena. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergenům i závažnost anafylaktoidních reakcí. **Neutropenie/agranulocytóza/thrombocytopenie/anémie:** extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest):** souběžné podávání bronchodilatační terapie. **Anestezie:** pokud je nutné betablokátoř vyřadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestezii. **Psoridáza:** podání po zvržení přínosu a rizika. **Feochromocytom:** podávání bisoprololu vždy s blokátořem alfa-receptorů. **Tyreotoxikóza:** symptomy mohou být maskovány. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství:** zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. **Pomocné látky:** Cosyrel obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce*:** **Kombinace kontraindikované:** aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan. **Nedoporučuje se současně užívat:** centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (methyldopa, moxonidin, nilmiden); antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, lidokain, fenytin, flekainid, propafenon); antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře diltiazem; aliskiren a blokátoři receptorů pro angiotenzin II; estramustin, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík šetřící diuretika (triamteren, amilorid), draslík (soli); lithium. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika); nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové > 3 g/den; antihypertenziva a vasodilatační; tricyklická antidepressiva/antipsychotika/anestetika; symptomatická hypotenze; antihypertenzivní léčba; antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (felodipin, amlodipin); antiarytmika třídy III (amiodaron); parasympatomimetika; lokální betablokátoři (např. oční kapky k léčbě glaukomu); digitalisové glykosidy; baklofen; draslík šetřící diuretika (epleron, spironolaktan); racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** melifochin, inhibitory monoaminooxidázy (kromě inhibitorů MAO-B), glyptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), zlato. **Těhotenství a kojení*:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **Fertilita*:** Účinnost na schopnost řídit a obsluhovat stroje* u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena. **Nežádoucí účinky*:** **Velmi časté:** bradykardie. **Časté:** bolest hlavy, závratě, vertigo, dyspnoe, parestezie, porucha zraku, tinnitus, zhoršení srdečního selhání, hypotenze a účinky související s hypotenzí, pocit chladu nebo zmeštilivost končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče, astenie, únava. **Méně časté:** eosinofilie, hypoglykémie, hyperkalemie, reverzibilní při vysazení léčby, hypotermie, změny nálad, poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpitace, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vasculitida, bronchospasmus, suchý v ústech, angioedém obličej, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, hyperhidróza, svalová slabost, artralgie, myalgie, renální insuficience, erektilní dysfunkce, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácné:** rinidita, noční mýry, halucinace, snížená tvorba slz, poruchy sluchu, hepatida cytotydotická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (svědění, zčervenání, vyrážka), zhoršení psoriázy, poruchy potence, vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů. **Velmi vzácné:** agranulocytóza, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, možné sekundárně k nadměrné hypotenzi u výskytu rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, pankreatitida, erythema multiforme, alopecie, betablokátoři mohou způsobit nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit vyrážku připomínající psoriázu, akutní renální selhání, snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny příznaky SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE. **Není známo:** Raynaudova nemoc. **Předávkování*, vlastnosti*:** Bisoprolol je vysoké beta-selektivní blokátoř adrenergních receptů, bez vnitřní sympatomimetické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II (ACE). **Balení*:** Balení 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání*:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání ani zacházení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/563-666/15-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2019. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách a jsou na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-plu-hrazenych-ze-zdrav-pojseni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., 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 Cosyrel





15. ročník olomoucké konference ambulantních internistů *Interní medicína pro praxi* se uskutečnil v netradičním termínu 23.–24. září 2020. Pokud jste se této vzdělávací akce nemohli zúčastnit, jako malou „ochutnávku“ vám přinášíme shrnutí tří přednášek, které v rámci odborného programu zazněly.

Obsah

- 4 Jak postupovat v boji s inzulinovou rezistencí u pacientů s DM 2. typu**
- 8 Prognóza pacienta s ischemickou chorobou srdeční aneb na čem záleží**
- 12 Překvapivé chyby v léčbě žilního onemocnění. Jak se jim vyhnout?**

TIRÁŽ

Zaznělo na 15. konferenci Interní medicína pro praxi v Olomouci, 23.–24. 9. 2020

Na základě vybraných sdělení 15. konference Interní medicína pro praxi v Olomouci zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová

Vychází jako supplementum A časopisu Vnitřní lékařství

Vnitř Lék 2020; 66: (Suppl A)

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

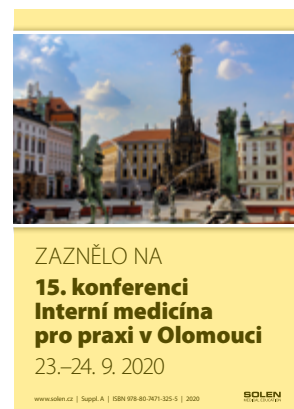
Distribuce: SOLEN, s.r.o., 2020

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů textů či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na www.solen.cz

ISBN 978-80-7471-325-5



Jak postupovat v boji s inzulinovou rezistencí u pacientů s DM 2. typu

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie, IKEM

Prof. Haluzík se ve své přednášce věnoval možnostem přínosného využití jednoho z méně využívaných antidiabetik – pioglitazonu. Připomněl, že jde o jediné antidiabetikum, které přímo ovlivňuje inzulinovou rezistenci. Inzulinová rezistence je přitom jedním ze dvou základních patogenetických mechanismů diabetu 2. typu uplatňující se zejména v počátečních stádiích. Jak uvedl, pioglitazon se proto dá velmi dobře použít u diabetiků s metabolickým syndromem a na základě výsledků studie IRIS také u diabetiků po cévní mozkové příhodě (CMP). Vhodný je do kombinace s GLP-1 RA nebo s inhibitory SGLT2, které potlačí některé jeho nežádoucí účinky, jako je nárůst hmotnosti nebo retence tekutin. Kromě toho má pioglitazon prokázaný kardiovaskulární (KV) přínos. Ve studii ProActive v porovnání s placebem významně snížil výskyt složeného cílového ukazatele zahrnujícího celkovou mortalitu, nefatální infarkt myokardu nebo CMP o 16 %, což je výsledek srovnatelný s výsledky CVOT s nejnovějšími antidiabetiky (GLP-1 RA a SGLT2i). Pioglitazon by si proto zasloužil významnější místo v rozhodovacím algoritmu volby antidiabetické léčby v mezinárodních doporučeních a měl by být častěji využíván u vhodných pacientů s diabetem 2. typu, a to již v časných stádiích onemocnění.

Klinický význam a definice inzulinové rezistence

Inzulinová rezistence (IR) je stav, kdy normální produkce/hladina inzulinu vyvolá sníženou biologickou odpověď v periferních tkáních. Je spojena s řadou laboratorních a klinických odchylek nazvaných syndrom inzulinové rezistence. Tento tzv. metabolický syndrom je nezávislým prediktorem rozvoje aterosklerózy, maligních nádorů a KV komplikací (Gustafson 2015, Kwon 2013). Příмым důsledkem IR jsou hyperinzulinemie (zvýšení adrenergního tonu a úbytek β -buněk), hypertenze, diabetická dyslipidemie (LDL cholesterol $> 1,8$ mmol/l, triglyceridy $> 1,7$ mmol/l a HDL cholesterol < 1 mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen), obezita (BMI > 30 kg/m², abdominální akumulace tuku) a také hyperglykemie a diabetes 2. typu (DiPino, 2019, Alberti, 2009).

Inzulinová rezistence je vedle snížené produkce inzulinu zásadní součástí patofyziologie diabetu 2. typu. U diabetiků 2. typu se nejprve vyskytuje spíše hyperinzulinemie, nedostatečná tvorba se rozvíjí až pozdějších stádiích choroby. V současné době máme k dispozici řadu nových léků na zvýšení tvorby inzulinu, zatímco nová antidiabetika na přímé ovlivnění inzulinové rezistence chybějí. Pro častý výskyt syndromu IR u osob s diabetem 2. typu svědčí fakt, že 90 % těchto pacientů má nadváhu nebo obezitu, 70 % má arteriální hypertenzi a 70 % dyslipidemii (Libby 2002, Jacobs, 2005).

Záchyt a léčba inzulinové rezistence

K detekci IR není nutné měřit hladinu inzulinu. Postačujícím parametrem je obvod pasu (≥ 102 cm u mužů a ≥ 88 cm u žen), přítomnost arteriální hypertenze (TK $> 130/80$ mm Hg nebo léčba antihypertenzivy), zvýšení triglyceridů ($> 1,7$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie), snížení hladiny HDL cholesterolu ($< 1,0$ mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen ne-

bo hypolipidemická terapie) a porucha metabolismu glukózy (glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu nebo léčeb antidiabetiky), viz Tab. 1 (Lemieux, 2007).

Léčba IR zahrnuje:

- modifikaci životního stylu s cílem redukce hmotnosti (která je nesmírně účinná) a zvýšení fyzické aktivity,
- farmakologické ovlivnění IR v podobě léčby jednotlivých komponent metabolického syndromu (obezity, dyslipidemie, hypertenze a diabetu) s cílem ovlivnit KV riziko,
- bariatrickou chirurgii (indikovaná při BMI > 40 kg/m² nebo BMI > 35 kg/m² s přítomnými komorbiditami u osob ve věku 18–60 let).

Pokud se týká ovlivnění IR antidiabetiky, již samotné snížení hyperglykemie (zejména vysokých hodnot) vede ke zlepšení účinku inzulinu. Inzulinovou rezistenci výrazně snižuje metformin a pioglitazon, což je jediný pravý inzulinový senzitizer. K mírnému snížení IR mohou vést v případě poklesu hmotnosti GLP-1 RA a neutrální vliv mají deriváty sulfonylurey, inzulin, glinidy a akarboza. Inhibitory SGLT2 mohou vést k mírnému zvýšení IR v játrech, ale díky snížení tělesné hmotnosti může být jejich podávání spojeno i s mírným poklesem IR.

Využití pioglitazonu

Mechanismus účinku thiazolidindionů (TZD) zahrnuje zvýšení inzulinové senzitivity v tukové tkáni. Vznikají tak malé inzulin senzitivní adipocyty v podkožní tkáni, zatímco ektopické adipocyty např. z jater, pankreatu a svalové tkáně se stahují do podkoží. Je přitom známo, že množství ektopicky uložené tukové tkáně koreluje s inzulinovou rezistencí. Díky

redistribuci tukové tkáně při užívání TZD tak klesá inzulinová rezistence. TZD zvyšují produkci adiponektinu, jehož hladina negativně koreluje s podílem tukové tkáně v organismu, a také inhibují zánět. Vzhledem k tomu, že vedou k retenci tekutin, lze při jejich podávání očekávat nárůst hmotnosti asi o 2–4 kg. Mezi nežádoucí účinky patří fraktury a karcinom močového měchýře (Van Gaal 2015, Ferrannini 2015, Xu 2017).

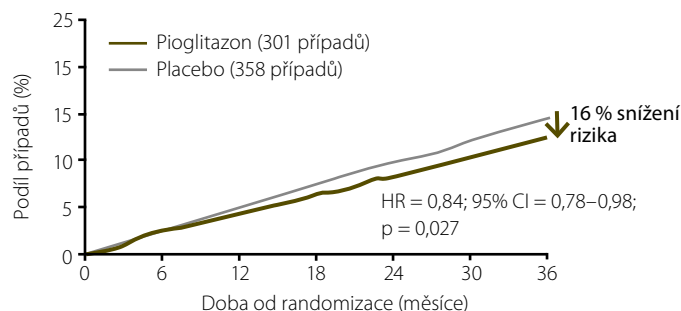
V roce 2016 byly v New England Journal of Medicine publikovány výsledky studie s pioglitazonem nazvané IRIS (Kernan, 2016). Zařadila pacienty s IR a cévní mozkovou příhodou (CMP) v anamnéze. Pioglitazon v porovnání s placebem snížil relativní riziko recidivy CMP a infarktu myokardu (IM) o 24 % a relativní riziko manifestace diabetu o 52 %. To bylo poprvé, kdy terapie IR prokázala preventivní účinek na výskyt cerebrovaskulárních příhod, navíc u pacientů, kteří ještě neměli diabetes. Pioglitazon samozřejmě není indikován v prevenci diabetu, nicméně podle výsledků této studie by mohl být vhodným antidiabetikem u pacientů s diabetem 2. typu po prodělané CMP.

KV rizikem se zabývala i starší studie s pioglitazonem PROactive. Neprokázala sice významné snížení výskytu složeného primárního cílového ukazatele (celková mortalita, nefatální IM, CMP, akutní koronární syndrom, amputace nohy, koronární revaskularizace nebo revaskularizace nohy) – došlo jen k numerickému poklesu o 10 %, pioglitazon ale v této studii v porovnání s placebem významně snížil výskyt složeného sekundárního cílového ukazatele (celková mortalita, nefatální IM, CMP), který je velmi podobný složenému cílovému ukazateli zahrnujícímu MACE (velké KV příhody) použitému v KV studiích s novými antidiabetiky. Riziko tohoto složeného ukazatele kleslo při léčbě pioglitazonem o 16 % ($p = 0,027$), což je opět srovnatelné s výsledky KV studií s GLP-1 RA a SGLT2i – viz Obr. 1 (Dormandy 2005).

Pioglitazon není samozřejmě antidiabetikem pro každého pacienta. Existuje ale několik situací v léčbě diabetu, kdy ho lze s výhodou použít. Patří sem určité pacienti s IR, které lze identifikovat podle výše uvedených kritérií. Kontraindikací jeho podávání je srdeční selhání a také makulární edém. Důvodem je mimo jiné retence tekutin, která vede i ke zvýšení tělesné hmotnosti. Při podávání pioglitazonu ale využijeme jeho výrazný protektivní efekt na β buňky, který stojí za přetrvávající účinností tohoto antidiabetika. Lze ho také podávat nezávisle na renální funkci s výjimkou dialyzovaných pacientů. Navíc pokud jej podáváme v kombinaci s GLP-1 RA, potlačíme nárůst tělesné hmotnosti

Tab. 1. Definice metabolického syndromu pro českou populaci (Lemieux, 2007)

Při přítomnosti ≥ 3 z uvedených 5 faktorů se jedná o metabolický syndrom		
1	Abdominální obezita	Obvod pasu muži ≥ 102 cm Obvod pasu ženy: ≥ 88 cm
2	Triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/mol nebo hypolipidemická terapie	
3	HDL cholesterol	Muži $< 1,0$ mmol/l Ženy $< 1,3$ mmol/l
4	Krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg nebo léčba antihypertenzivy	
5	Glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance, nebo diabetes mellitus 2. typu nebo léčba antidiabetiky	

Obr. 1. Studie PROactive: významný přínos pioglitazonu u sekundárního složeného cílového ukazatele: celková mortalita, nefatální IM kromě klinicky němých infarktů myokardu nebo CMP (Dormandy 2005)


a v kombinaci s glifloziny potlačíme retenci tekutin. Tyto kombinace jsou vhodnou terapeutickou alternativou, která nám umožní využít působení pioglitazonu proti IR, protože účinnější léčbu IR nemáme v současné době k dispozici.

Pioglitazon v mezinárodních doporučeních

Společná aktuální konsenzuální doporučení ADA a EASD pro léčbu diabetu 2. typu nabádají k volbě antidiabetika dle přítomnosti KV rizika a dále dle potřeby minimalizovat riziko hypoglykemie nebo snížit tělesnou hmotnost. Pioglitazon spadá až do skupiny léků, které jsou doporučeny v případech, kdy je hlavní ekonomická otázka. Ovšem vzhledem k jeho KV protektivnímu účinku prokázanému ve studii PROactive by si zasloužil doporučení u pacientů s aterosklerotickými KV komplikacemi a po CMP. Porovnání snížení relativního rizika MACE u pioglitazonu a GLP-1 RA a SGLT2i ukazuje srovnatelný KV přínos, Tab. 2 (Zinman 2015; Neal 2017; Wiviott 2019; Marso SP 2016; Gerstein 2019; Marso 2016; Hussain 2019; Dormandy 2005).

Tab. 2. Porovnání snížení KV rizika u antidiabetik s prokázaným KV přínosem (Zinman 2015; Neal 2017; Wiviott 2019; Marso SP 2016; Gerstein 2019; Marso 2016; Hussain 2019; Dormandy 2005)

Studie	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE TIMI 58	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6	PROACTIVE
Molekula	empagliflozin	canagliflozin	dapagliflozin	liraglutid	dulaglutid	semaglutid	pioglitazon
Počet pacientů	7020	10 142	17 160	9340	9901	3297	5238
KV onemocnění	100 %	66 %	40 %	72 %	32 %	83 %	100 %
MACE	0,86 (0,74–0,99)	0,86 (0,75–0,97)	0,93 (0,84–1,03)	0,87 (0,78–0,97)	0,88 (0,79–0,99)	0,74 (0,58–0,95)	0,84 (0,72–0,98)
Nefatální IM	0,87 (0,70–1,09)	0,85 (0,69–1,05)	0,89 (0,77–1,01)	0,88 (0,75–1,03)	0,96 (0,79–1,16)	0,74 (0,51–1,08)	0,83 (0,65–1,06)
Nefatální CMP	1,24 (0,92–1,67)	0,90 (0,71–1,15)	1,01 (0,84–1,21)	0,89 (0,72–1,11)	0,76 (0,61–0,95)	0,61 (0,38–0,99)	0,81 (0,61–1,07)
Celková mortalita	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,82–1,04)	0,85 (0,74–0,97)	0,90 (0,80–1,01)	1,05 (0,74–1,50)	0,96 (0,78–1,18)

Podle klinických důkazů bychom měli rozlišovat antidiabetika na:

- KV protektivní: canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, liraglutid, semaglutid, dulaglutid, albiglutid, pioglitazon,
- KV neutrální: ostatní inkretinová léčba, ertugliflozin, novější inzuliny,
- KV nejistá – starší deriváty SU, starší inzuliny.

Moderní deriváty SU (gliclazid, glimepirid) mají v přiměřených (co nejmenších) dávkách zřejmě akceptovatelný KV profil a představují rozumnou volbu z hlediska nákladů.

Závěr

Inzulinová rezistence je důležitým patofyziologickým mechanismem podílejícím se na etiopatogenezi diabetu 2. typu i metabolického syndromu. Její přítomnost zvyšuje riziko KV morbidity i mortality, a proto by léčba IR by měla být jednoznačnou součástí terapie diabetiků 2. typu. Nejúčinnějším lékem ke snížení inzulinové rezistence je pioglitazon. Tento lék má navíc velmi příznivá KV data a měl by být používán více (při respektování kontraindikací), zejména u pacientů s IR a ideálně v kombinaci s léky, které potlačují jeho možné nežádoucí účinky, a to již v časných stádiích diabetu.

Přípravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20; 120(16): 1640–1645.
2. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 2019 Dec 1; 40(6): 1447–1467.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre 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, Scherthaner 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 Oct 8; 366(9493): 1279–1289.
4. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015 Sep 7; 36(34): 2288–2296.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanás F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogoso-va N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13; 394(10193): 121–130.
6. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Apr; 26(4): 193–200.
7. Jacobs MJ, Kleisli T, Pio JR, Malik S, L'Italien GJ, Chen RS, Wong ND. Prevalence and control of dyslipidemia among persons with diabetes in the United States. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Dec; 70(3): 263–269.
8. Kendall DM, Bergenstal RM. Comprehensive management of patients with type 2 diabetes: establishing priorities of care. *Am J Manag Care*. 2001 Aug; 7(10 Suppl): S327–S343.
9. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy

- AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374(14): 1321–1331.
10. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Jun 12; 4: 71.
11. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, Després JP. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol*. 2007 Oct; 23 Suppl B(Suppl B): 23 B–31B.
12. Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation*. 2002 Nov 26; 106(22): 2760–2763.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19): 1834–1844.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28; 375(4): 311–322.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17; 377(7): 644–657.
16. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care*. 2015 Jun; 38(6): 1161–1172.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24; 380(4): 347–357.
18. Xu J, Rajaratnam R. Cardiovascular safety of non-insulin pharmacotherapy for type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Feb 2; 16(1): 18.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22): 2117–2128.

Pioglitazone Accord

Dostupný v silách 15 mg, 30 mg a také 45 mg

**Jediné antidiabetikum s opravdu přímým
ovlivněním inzulinové rezistence¹**

- Signifikantní a dlouhodobý pokles HbA_{1c}^{2,3,4}
- Pokles výskytu kardio/cerebrovaskulárních komplikací (IM, CMP)^{5,6,7,12}
- Regrese aterosklerotických procesů^{8,9,10}
- Snížení hladiny TG, zvýšení HDL a snížení hladiny volných mastných kyselin^{5,9,10,11}

novatin 

Zkrácené informace o přípravku

Název: Pioglitazone Accord 15/30/45 mg tablety **Složení:** jedna tableta obsahuje 15/30/45 mg pioglitazonum (jako hydrochlorid). **Pomocná látka se známým účinkem:** Jedna tableta obsahuje 37,24 / 74,46 / 111,75 mg monohydrátu laktózy. **Indikace:** Pioglitazon je indikován jako léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě diabetes mellitus II. typu. Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA_{1c}). **Dávkování:** léčbu pioglitazonem lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg jednou denně. Způsob podání: tablety pioglitazonu se užívají perorálně jednou denně nezávisle na jídle. Tablety by měly být polknuty a zapity sklenicí vody. **Kontraindikace:** Pioglitazon je kontraindikován u pacientů: - s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou - se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání (NYHA funkční třída I až IV) - s poruchou funkce jater - s diabetickou ketoacidózou - s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře - s nevyšetřenou makroskopickou hematurií. **Zvláštní upozornění:** Retence tekutin a srdeční selhání. Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. U pacientů by měly být sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu. **Rakovina močového měchýře.** Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti). **Nežádoucí účinky:** velmi časté a časté nežádoucí účinky při léčbě v léčebných režimech v kombinaci s jinými léky: edém, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, anémie, hypoglykémie, hypotenze, bolest hlavy, závrat, poruchy zraku, srdeční selhání, dyspnoe, flatulence, zlomeniny kostí, bolesti kloubů, bolesti v zádech, hematurie, poruchy erekce, zvýšení těl. hmotnosti, zvýšení hladiny kreatinofosfokinázy v krvi. **Registrační číslo:** Pioglitazone Accord 15 mg (28 tbl) – EU/1/11/722/002; Pioglitazone Accord 30 mg (28 tbl) – EU/1/11/722/012; Pioglitazone Accord 45 mg (28 tbl) – EU/1/11/722/022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Accord Healthcare S.L.U., Španělsko. **Datum revize textu:** 02/2019. **Způsob výdeje:** léčivý přípravek vydáván na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Pro úplné informace viz schválené SPC.

Reference: 1. Antonino Di Pino, MD and Ralph A. DeFronzo, MD; Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin Sensitizing Agents; Endocrine Reviews, May 03, 2019. 2. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, et al.; GLAD Study Group. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005; 3:544-50. 3. Kahn SE1, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4. 4. Phung OJ1, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010 Apr 14;303(14):1410-8. 5. Dormandy JA, et al. 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;366:1279–1289. 6. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. J Am Coll Cardiol. 2007 May 1;49(17):1772-80. Epub 2007 Apr 16. 7. Wilcox R, et al. Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke: Results From PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke. 2007;38:865–873. 8. Betteridge DJ. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2009;23:675–679. 9. Mazzone T, et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. JAMA. 2006;296:2572–2258. 10. Nissen SE, et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The PERISCOPE Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008;299:1561–1573. 11. Genovese S, et al. Pioglitazone Randomised Italian Study on Metabolic Syndrome (PRISMA): Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in Type 2 diabetic patients. J Endocrinol Invest 2013;36:606–616. 12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 2160-236.

Novatin s.r.o. | V sadech 1081/4a | 160 00 Praha 6 | www.novatin.com

accord

Prognóza pacienta s ischemickou chorobou srdeční aneb na čem záleží

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.

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

Doc. Kovárník rozebral ve své přednášce postupy řádné prevence koronárních příhod u pacientů s ICHS. Zdůraznil zejména nutnost snížení nadměrné aktivace sympatoadrenálního systému, kterou snadno identifikujeme podle zvýšené tepové frekvence a vysokého tlaku krve, a také dosažení nízké hladiny LDL cholesterolu. Na místě je léčba inhibitory systému RAAS a β -blokátory spolu s podáváním statinů, popř. v kombinaci s ezetimibem a inhibitory PCSK9. Doc. Kovárník poukázal na časté nedostatečné dávkování těchto přípravků zjištěné v českém průzkumu. Dlouhodobé snížení krevního tlaku a tepové frekvence má přitom příznivý kumulativní dopad na prognózu pacientů s ICHS a dosažená hladina LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l může navodit dokonce regresi koronární aterosklerózy. U pacientů po akutním koronárním syndromu s vysokým rizikem ischemie a bez zvýšeného rizika krvácení je přínosem také dlouhodobá duální protidestičková léčba. Vysoký počet předepsaných tablet ke každodennímu užívání spolu s asymptomaticími rizikovými faktory aterosklerózy jsou příčinou nízké adherence pacientů k léčbě. Nedodržování preventivní léčby má prokázaný vliv na výskyt koronárních příhod a je významnou překážkou při zlepšování prognózy pacientů s ICHS. Pacient by měl proto užívat co nejnižší počet tablet, což znamená vysazení medikace bez prokázaného přínosu a využití fixních kombinací.

Definice ischemické choroby srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je dána přítomností koronární aterosklerózy provázené ischemií myokardu. Její manifestaci rozdělujeme na akutní koronární syndromy (ACS), zahrnující STEMI (infarkt myokardu s elevací úseku ST), NSTEMI (infarkt myokardu bez elevace úseku ST), nestabilní anginu pectoris (AP) a náhlou srdeční smrt, a na chronické koronární syndromy, zahrnující stabilní AP, ischemickou dysfunkci levé komory a němou ischemii myokardu.

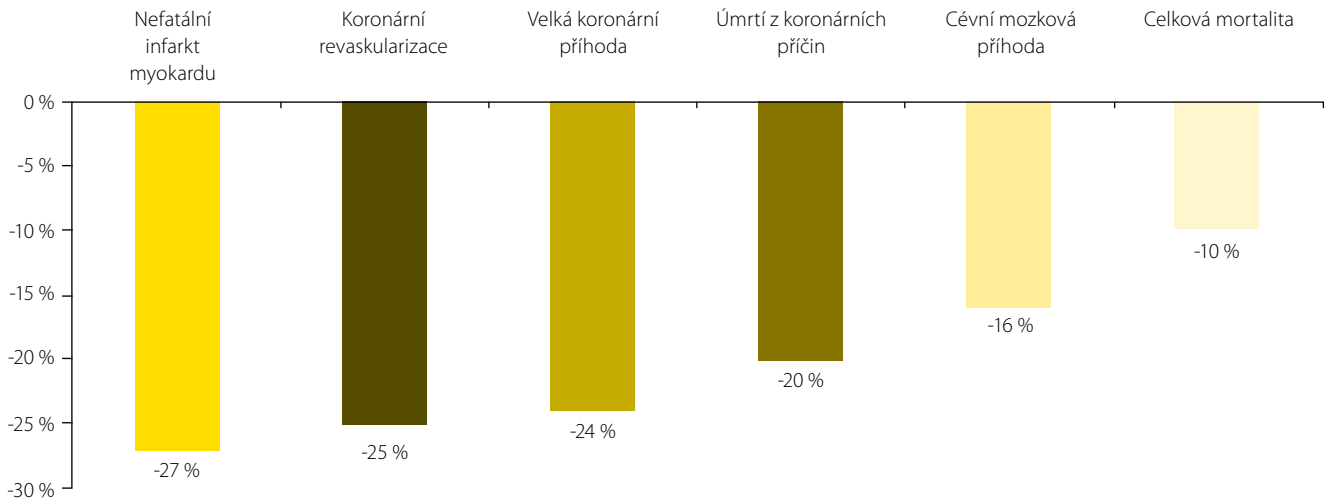
Rozsah aterosklerotického poškození jako prediktor koronárních příhod

Průběh ICHS je při optimální kontrole rizikových faktorů, úpravě životního stylu a případně provedení revaskularizace mírně progredující. Pokud jsou ale uvedené intervence suboptimální, dochází k opakovaným koronárním příhodám a prognóza pacienta se značně zhoršuje. Mortalita pacientů se stabilní AP je 1–2 %. V případě nestabilní AP nebo non-Q infarktu myokardu (IM) je mortalita hospitalizovaných pacientů 10 %. Před přijetím do nemocnice umírá 40–50 % pacientů, převážně z důvodu fibrilace komor. Opakované koronární příhody po prodělaném IM mohou být zapříčiněny stejnou aterosklerotickou lézí, častěji ale bývá jejich původem léze jiná (Varenhorst, 2018). Přítomnost více lézí (poškození více koronárních cév) je nejsilnějším prediktorem výskytu další ACS. Lékař provádějící koronární intervenci by proto měl vždy uvést do zprávy rozsah aterosklerotického poškození cév. Je doloženo, že objem aterosklerotických plátů a jejich složení je lineárně závislé na hladině LDL cholesterolu (Tsujita, 2015). Snížení hladiny LDL cholesterolu vede k zmenšení objemu plátů a navíc bylo prokázáno, že koreluje s výskytem koronárních příhod, Obr. 1.

(CTT 2010). Ke vzniku aterosklerotických plátů vede dysfunkce endotelu. Jde o stav navozený špatným životním stylem, chronickým stresem a psychosociálními faktory, kdy dochází ke zmenšování endotelových buněk a rozvolňování jejich vzájemných junkcí. Cholesterol se tak snadno dostává do cévní stěny nejen přes změněné endotelie, ale i přímo přes narušené zvětšující se rozestupy mezi těmito buňkami (Mundi, 2018).

Antiagregační léčba

V prevenci opakovaných ACS podáváme pacientům antiagregační léčbu. Nelze ale zapomínat na to, že tato léčba zvyšuje riziko krvácivých komplikací, které znamenají nejen snížení krevního zásobení, zhoršenou možnost rehabilitace, ale i zvýšení výskytu ischemických příhod v důsledku aktivace koagulačního systému a vzniku intrakoronární trombózy. Krvácení je tak jedním z faktorů, které zvyšují mortalitu po koronární intervenci. Zatímco mortalita hospitalizovaných pacientů s ACS bez krvácení je 1,9 %, pokud dojde ke krvácení, zvyšuje se na 5,3 % (Chhatiwalla 2013). Při akutní i následné péči je proto třeba posoudit poměr rizika ischemie a krvácení. Pacienti s vysokým rizikem ischemie bez zvýšeného rizika krvácení profitují z dlouhodobé duální protidestičkové léčby. Jak uvádějí doporučení ESC/EASTS (Evropská kardiologická společnost/ Evropská asociace kardiologů a hrudních chirurgů) (Neumann, 2019), u takových pacientů je vhodné upřednostnit ticagrelor (60 mg 2x denně) přidávaný ke kyselině acetylasalicylové (ASA) před clopidogrelem a prasugrelem. Pacient s vysokým rizikem aterosklerotických příhod je přitom definován věkem >50 let + ≥ 1 z následujících faktorů: věk >65 let, diabetes mellitus vyžadující farmakoterapii, další IM v anamnéze, vícečetné poškození koronárních tepen, chronická renální insuficience (clearance

Obr. 1. Snížení hladiny LDL-cholesterolu koreluje s výskytem KV příhod (CTT 2010)


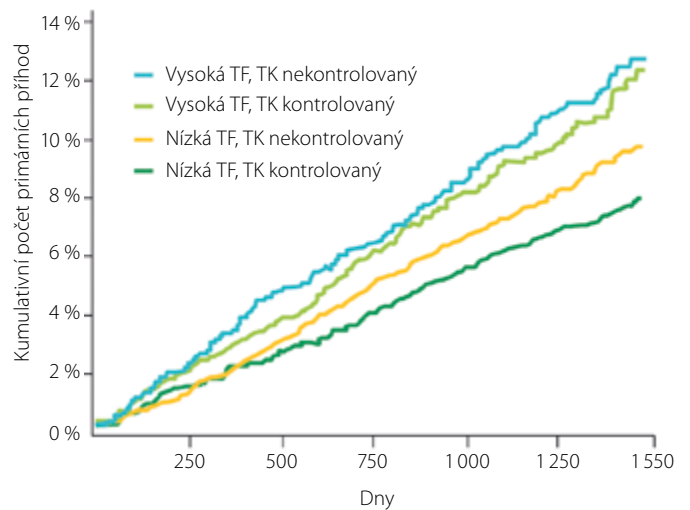
kreatininu < 60 ml/min). Pacient dále nesmí užívat antikoagulační léčbu, mít aktivní patologické krvácení, ani předchozí intrakraniální krvácení.

Nadměrná aktivace sympatoadrenálního systému

Sympatoadrenální systém (SAS) a systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) jsou dva systémy nezbytné pro přežití, které vzájemně spolupracují. U osob s ICHS, hypertenzí a diabetem ovšem dochází k jejich chronické hyperaktivaci. Akumulace rizikových faktorů vedoucí ke zvýšení cévního věku je pak příčinou manifestace aterosklerotických chorob, ale také poruch paměti a zvýšeného rizika maligních nádorů. Logická je tedy intervence a dlouhodobá kompenzace kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů, která při dlouhodobém působení sníží výskyt nefatálních příhod a zlepší prognózu pacientů.

Přímé měření aktivity sympatiku v laboratoři je možné, ale velmi nákladné a nepraktické. Jednoduchými ukazateli zvýšené aktivity sympatiku jsou vysoká tepová frekvence a krevní tlak. Studie, která hodnotila souvislost vysokého krevního tlaku a tepové frekvence s výskytem KV příhod, ukázala dle očekávání nejvyšší výskyt u osob, které mají současně zvýšené oba parametry. Z jejích výsledků je ale také patrný vyšší výskyt KV příhod u jedinců se zvýšenou tepovou frekvencí a normálním tlakem krve v porovnání s osobami se zvýšeným tlakem krve a normální tepovou frekvencí (Obr. 2.) (Julius, 2012). Tachykardie je po vyloučení anémie a thyreotoxikózy markerem zvýšené aktivity sympatiku. Vede ke zkrácení plnění koronárních tepen a akcentuje koronární aterosklerózu.

Pro ovlivnění tonu sympatiku máme z medikace k dispozici β -blokátory a blokátory RAAS, tedy inhibitory ACE a blokátory AT1 receptorů. Z β -blokátorů je třeba volit kardi selektivní látky. Kombinace těchto léků vede k významnému snížení klinických příhod. Metaanalýza placebem kontrolovaných studií ukázala pokles složeného sledovaného parametru zahrnujícího celkovou i KV mortalitu a nefatální IM o 20 % při podávání ACEI s β -blokátorem v porovnání se samotným β -blokátorem (Brugts, 2016). Porovnání ACEI a blokátorů AT1 receptorů v kombinaci s β -blokátory ukázalo významně nižší celkovou i KV mortalitu při volbě ACEI, Obr. 3. (Kim, 2019). Důvodem je zřejmě zvýšená hladina bradykininu, kterou ACEI navozují a která snižuje zátěž levé komory, působí vazodilatačně a vazoprotektivně. Tato třída inhibitorů RAAS by tedy měla být upřed-

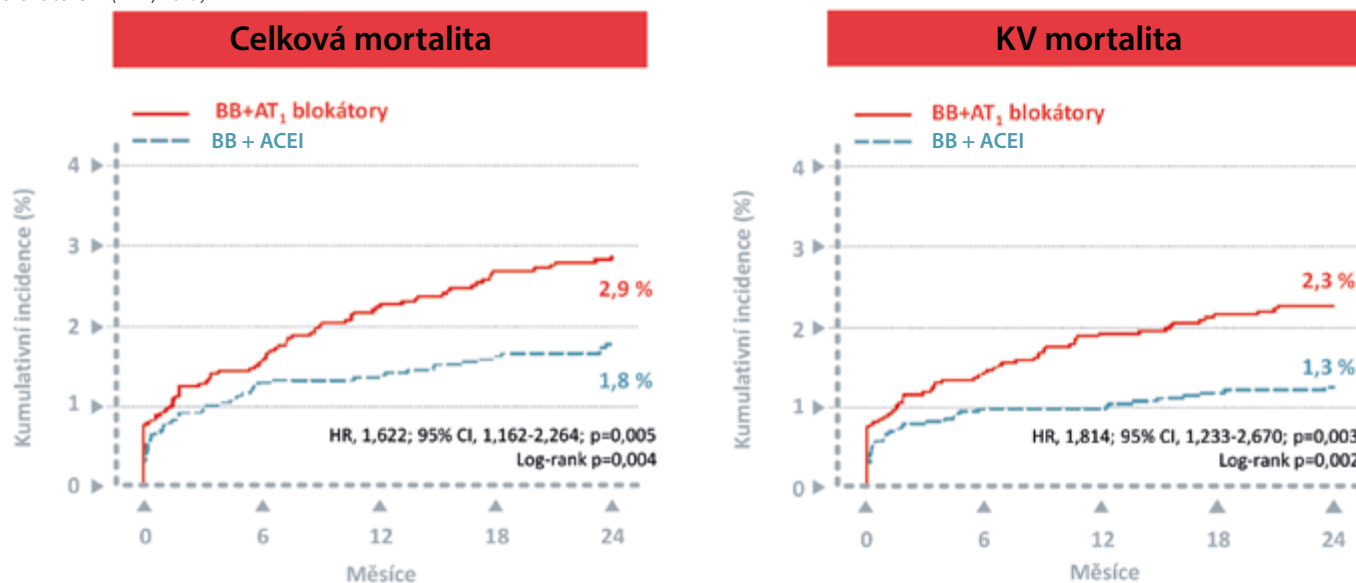
Obr. 2. Souvislost frekvence (TF) a tlaku (TK) se vznikem KV příhod (Julius, 2012)


nostňována z důvodu lepší prognózy pacientů. Teprve jestliže jsou ACEI u daného pacienta kontraindikovány nebo je netoleruje, jsou na místě blokátory AT1 receptorů.

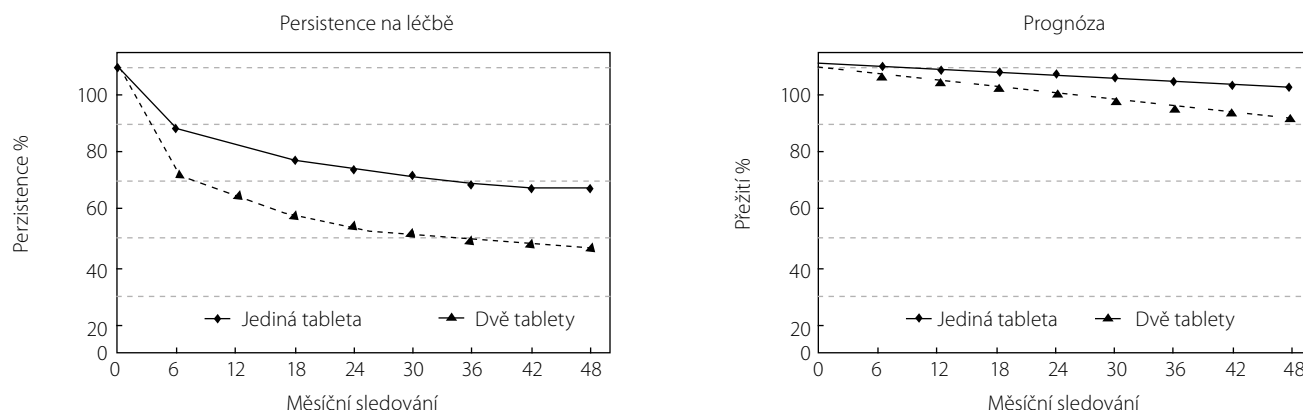
Překážky dostatečné kompenzace KV rizikových faktorů

Český průzkum provedený v roce 2018 (Hradec, 2019) ukázal, že farmakoterapie pacientů s ICHS je z hlediska předepsaných léků adekvátní. Většina jich užívá hypolipidemika, β -blokátory, antiagregancia a ACEI. Z pacientů léčených β -blokátory a ACEI má ale 44 % krevní tlak >140/90 mm Hg a 33 % tepovou frekvenci >80 tepů/min. To svědčí o nedostatečném dávkování jednotlivých přípravků. Navíc je průměrný počet tablet, které pacient denně užívá >6, což je vysoké číslo, které jednoznačně snižuje adherenci k léčbě, zejména při kompenzaci faktorů, které pacienta neobtěžují a jejichž zlepšení nevidí. Bylo zjištěno, že po 4 měsících po IM nedodrží léčbu 22 % pacientů a 2 roky po IM celých 64 % (Kolandaivelu 2014). Nízká adherence k léčbě je přitom příčinou 74% zvýšení celkové mortality (Ho, 2008) a 32% zvýšení koronární revaskularizace (Castellano, 2014). Prokázaný přínos na zvýšení adherence k léčbě má používání fixních kombinací účinných

Obr. 3. Porovnání celkové a KV mortality u pacientů se STEMI (řešeno PCI s následnou implantací DES) při léčbě β -blokátolem + ACEI vs. β -blokátolem + AT₁ blokátolem (Kim, 2019)



Obr. 4. Fixní kombinace zvyšuje compliance a zlepšuje prognózu pacientů (Simons, 2017)



látek v jedné tabletě. Bylo doloženo, že fixní kombinace jsou spojeny s lepší prognózou pacientů, Obr. 4. (Simons, 2017). Tuto strategii uvádějí i doporučení ESC z roku 2017 pro léčbu pacientů se STEMI: „Strategie, jak zlepšit špatnou adherenci, je využití fixní kombinace nebo polypilu, zahrnující základní medikaci ke snížení KV rizika, a zároveň dávkování 1x denně.“ (Ibanez, 2018).

Psychosociální faktory

Nepříznivé psychosociální vlivy vedoucí k dlouhodobému stresu a úzkosti jsou spojeny se zvýšeným výskytem KV a onkologických onemocnění. V patofyziologii této spojitosti se uplatňuje zvýšený tonus sympatiku, snížený tonus parasympatiku, aktivace trombocytů, endoteliální dysfunkce, progresse aterosklerózy a hypertenze. Bylo např. prokázáno, že po ovdovění/ztrátě životního partnera dochází k poklesu variability tepové frekvence, což je ukazatel zvýšené aktivity sympatiku (Fagundes, 2018). Mechanismus vlivu emocí na tonus sympatiku přes limbický systém a jádra hypothalamu byl již popsán (Gianaros, 2009). Úzkost a deprese související se stresem se odrážejí např. v množství kortizolu ve slinách. A bylo zjištěno, že toto zvýšené množství kortizolu podporuje periodontální infekci a souvisí s rozvoje paradontózy (Nayak, 2013).

Doporučení pro dlouhodobou léčbu pacientů po infarktu myokardu

Doporučení z roku 2019 pro léčbu pacientů po prodělaném IM (Ošťádal 2019) uvádějí v případě hypertenze potřebu dosáhnout systolického tlaku krve ≤ 130 mm Hg a diastolického tlaku krve >70 až <80 mm Hg (u pacientů starších 65 let 130–140/70–80 mm Hg). Po IM mají být upřednostňovány β -blokátoři a blokátoři RAAS, u pacientů se symptomatickou AP se doporučují β -blokátoři nebo blokátoři kalciových kanálů a u pacientů se srdečním selháním má léčba zahrnovat β -blokátor, blokátor RAAS a diuretikum nebo blokátor mineralokortikoidních receptorů. V hypolipidemické léčbě u vysoce rizikových pacientů s ACS je doporučena co nejvyšší tolerovaná dávka statinu bez ohledu na hladinu LDL cholesterolu. Po 4–6 týdnech by mělo být dosaženo hladiny LDL cholesterolu $<1,4$ mmol/l. Pokud není dosaženo cílové hodnoty při maximální tolerované dávce statinu, je doporučeno nasadit ezetimib, a jestliže ani tato kombinace po 4–6 týdnech nevede k dostatečné kompenzaci, je třeba odeslat pacienta do centra pro léčbu dyslipidemie pro nasazení inhibitoru PCSK9. Léčba PCSK9 je i přes subkutánní podávání dobře tolerována a spojena s příznivou compliance ze strany pacientů.

Rovněž u všech pacientů s chronickými koronárními syndromy je doporučena maximální dávka statinů, popř. v kombinaci s ezetimibem a poté

s inhibitorem PCSK9. Jestliže má nemocný s chronickým koronárním syndromem srdeční selhání, hypertenzi nebo diabetes, nebo má velmi vysoké KV riziko, má mít nasazenou také léčbu ACEI. Betablokátory jsou doporučeny v případě dysfunkce levé komory nebo systolického srdečního selhání a po prodělaném STEMI.

Závěr

Prognózu pacientů s ICHS určuje rozsah koronárního postižení, postižení funkce levé komory a jeho reverzibilita, kvalita sekundární

prevence zahrnující nefarmakologické ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy (včetně psychického ladění pacienta), farmakoterapii s prokázaným příznivým vlivem na mortalitu (β -blokátory, ACEI, statiny, ASA), dobrou adherenci k léčbě s využíváním kombinovaných preparátů a dosažení cílů pro sekundární prevenci (krevní tlak, lipidový profil, BMI), dále dobrá organizace péče o nemocné a také kvalitní osvěta ze strany lékařů pro zlepšení primární i sekundární prevence.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Brugts JJ, et al. Eur Heart J. 2016; 37(suppl 1):339.
- Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. J Am Coll Cardiol. 2014 Aug 12; 64(6): 613–621.
- Fagundes CP, Murdock KW, LeRoy A, Baameur F, Thayer JF, Heijnen C. Spousal bereavement is associated with more pronounced ex vivo cytokine production and lower heart rate variability: Mechanisms underlying cardiovascular risk? Psychoneuroendocrinology. 2018; 93: 65–71.
- Gianaros PJ, Sheu LK. A review of neuroimaging studies of stressor-evoked blood pressure reactivity: emerging evidence for a brain-body pathway to coronary heart disease risk. Neuroimage. 2009; 47(3): 922–936.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, Masoudi FA, Rumsfeld JS. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. Am Heart J. 2008; 155(4): 772–779.
- Hradec J. Medicina po promoci 2019; 20: 1–7.
- Chhatrivala AK, Amin AP, Kennedy KF, House JA, Cohen DJ, Rao SV, Messenger JC, Marso SP; National Cardiovascular Data Registry. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. JAMA. 2013; 309(10): 1022–1029.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376(9753): 1670–1681.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39(2): 119–177.
- Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauser B, Zappe D, Majahalm S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. Am J Cardiol. 2012; 109(5): 685–692.
- Kim YH, Her AY, Jeong MH, Kim BK, Lee SY, Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. Comparison Between Beta-Blockers with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Beta-Blockers with Angiotensin II Type I Receptor Blockers in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Successful Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents. Cardiovasc Drugs Ther. 2019; 33(1): 55–67.
- Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. Eur Heart J. 2014; 35(46): 3267–3276.
- Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. Cardiovasc Res. 2018; 114(1): 35–52.
- Nayak SU, Nayak DG, Uppoor AS, Pai KK. Evaluation of cortisol levels in gingival crevicular fluid and saliva in anxious and non-anxious patients with chronic periodontitis. Dent Res J (Isfahan). 2013; 10(4): 474–481.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019; 40(2): 87–165.
- Petr Ošťádal P, Táborský M, Linhart A, Vrablík M, Češka R, Cífková R, Králíková E, Adámková V, Kvapil M, Jojko Z. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. Cor et Vasa. 2019; 61(5): 471–480.
- Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. Curr Med Res Opin. 2017; 33(10): 1783–1787.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(5): 495–507.
- Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S, Janzon M, Albertsson P, Leosdottir M, Hambraeus K, James S, Jernberg T, Svennblad B, Lagerqvist B. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). J Am Heart Assoc. 2018; 7(1): e007174.

Překvapivé chyby v léčbě žilního onemocnění. Jak se jim vyhnout?

MUDr. Júlia Černožorská, Ph.D.

Dermal Centre Mělník

MUDr. Júlia Černožorská představila některé znepokojující výsledky českého průzkumu týkající se péče o pacienty s chronickým žilním onemocněním (CVD, chronic venous disease). Zdůraznila nízkou motivaci pacientů k dodržování režimových opatření a kompresivní léčby, ale také např. nedostatečné používání ultrasonografického vyšetření a cévních chirurgických zákroků u tohoto onemocnění, které má prokázaný progredující charakter a bez léčby často vede až rozvoji bérceových vředů významně snižujících kvalitu života pacienta. Podtrhla důležitost tří základních pilířů léčby CVD – kompresivní léčby, podávání ověřených venofarmak a režimových opatření. U tohoto onemocnění aspekty vnějších známek ne vždy odpovídá závažnosti postižení a výskytu a tíži příznaků. Proto na něj nelze spoléhat, je třeba odebrat pečlivě anamnézu, provést specializovaná vyšetření a včas zahájit léčbu zahrnující všechny 3 složky.

Průzkum CVD Control v ČR

MUDr. Černožorská je dermatoložka, která se věnuje převážně léčbě chronických ran a flebologii. Velkou část jejích pacientů tvoří jedinci s bérceovými vředy žilní etiologie. V roce 2019 se zúčastnila 3měsíčního průzkumu CVD Control, který mapoval péči o jedince s chronickým cévním onemocněním a který ukázal, že toto celoživotní progredující onemocnění je mnoha pacienty, ale i lékaři stále podceňované (1).

Průzkum CVD Control proběhl od března do června 2019 a zúčastnilo se ho 89 lékařů (62 % dermatologů, 35 % angiologů a 13 % cévních chirurgů), kteří zařadili 890 pacientů, průměrného věku 61 let, ze 68 % žen. Zařazeni byli ale i pacienti mladší 30 let.

Opoždění diagnózy CVD

Průzkum ukázal několikaleté zpoždění mezi rozvojem prvních příznaků CVD a návštěvou lékaře z důvodu těchto příznaků. Procento pacientů se zpožděním diagnózy bylo vysoké zejména v mladších věkových skupinách. To je znepokojující výsledek vzhledem ke známému progredujícímu charakteru onemocnění. Výsledky studií naznačují, že přibližně u 1/3 až 1/2 pacientů s CVD dojde k progresi choroby během 10 let (2).

Příznaky vs. projevy CVD

Nejčastější projevy a příznaky, pro které byla léčba zahájena, byly obvyklé – pocit těžkých nohou, otok, bolest, kožní změny, pocit napětí, křeče a pocit otoku, Obr. 1. (1). Důležité ovšem je, že viditelné klinické projevy ne vždy odpovídají subjektivním obtížím pacienta (3). Retikulární žíly a teleangiektázie mohou vyvolat příznaky podobné těm, které se vyskytují u rozsáhlých křečových žil. Aby bylo dosaženo včasného zahájení léčby, je důležitá i řádná anamnéza. Pozornost je třeba věnovat rizikovým faktorům predikujícím možný vznik bérceového vředu žilní etiologie. Patří mezi ně zejména kožní změny, prodělaná hluboká žilní trombóza, vyšší BMI, přítomnost refluxu, kouření a snížená hybnost kotníku (3, 4).

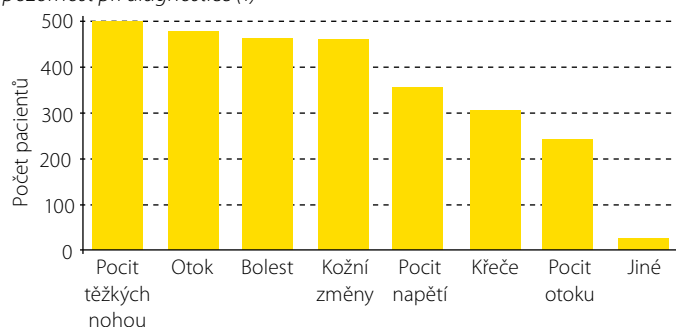
Režimová opatření

Nepříznivým faktem ovšem zůstává, že i když jsou pacienti informováni o rizicích, nejsou ochotni změnit svůj životní styl (5). Obtížné je dosahováno zejména doporučeného snížení tělesné hmotnosti a zvýšení pohybové aktivity. Snadnější je motivovat pacienty k tzv. žilní gymnastice. Cviky vestoje, vsedě či vleže si mohou pacienti osvojit např. na webových stránkách www.zilniporadna.cz nebo www.krecove-zily.cz. Žilní gymnastika zlepšuje činnost svalové pumpy, která je jedním z mechanismů zachování toku krve v žilách směrem k srdci.

Ultrasonografické vyšetření

Dalším nepříznivým zjištěním průzkumu bylo, že u 32 % pacientů s CVD nebylo provedeno ultrasonografické vyšetření. Z těchto pacientů bez ultrasonografického vyšetření mělo dokonce 27 % bérceový vřed. Toto vyšetření pacientům upřeli především dermatologové (neindikovali jej u 40 % pacientů, angiologové a cévní chirurgové pak u 19 %, resp. 18 % pacientů) (1).

Obr. 1. Příznaky chronického žilního onemocnění, kterým je třeba věnovat pozornost při diagnostice (1)



Kompresivní terapie

Přestože je kompresivní léčba jedním ze 3 základních pilířů léčby CVD a u pacientů, kteří zahájili nošení kompresních punčoch, nebo pokračovali v jejich nošení, byla zaznamenána menší progresse CVD než u pacientů bez komprese, ukázal český průzkum nedostatečné využívání této léčebné modality. Zcela bez komprese bylo 20 % pacientů a 44 % jich používalo kompresi nepravidelně (pouze při obtížích nebo sezónně) (1). Nabídka pomůcek pro kompresivní léčbu je dnes opravdu široká. Kromě bandáže a kompresivních punčoch lze u aktivních osob využít kompresivní systém na suché zipy plně hrazený pojišťovnou. Existuje i řada pomůcek, např. navlékače kompresivních punčoch, instruktážní videa na nakládání bandáže nebo např. speciální obuv pro pacienty s bandáží. O těchto možnostech by měl lékař pacienta informovat a zvýšit tak jeho compliance s touto neoblíbenou formou terapie.

Intervenční léčba

Chirurgický zákrok v léčbě CVD podstoupilo 32 % pacientů z průzkumu. Větší podíl byl zjištěn u osob s méně závažnými stadii CVD (C0s–C3) (1). Pacienty podstupující tento zákrok je ovšem třeba informovat o tom, že při unilaterálních varixech se do 5 let po zákroku v polovině případů rozvine CVD i ve druhé původně asymptomatické dolní končetině (5). Ke konzultaci k cévnímu chirurgovi by měl být odeslán každý pacient s žilním

bércovým vředem. Podle osobních zkušeností Dr. Černohorské se při správně stanovené diagnóze a správném cévním výkonu zhojí bérkový vřed obvykle do 8 týdnů.

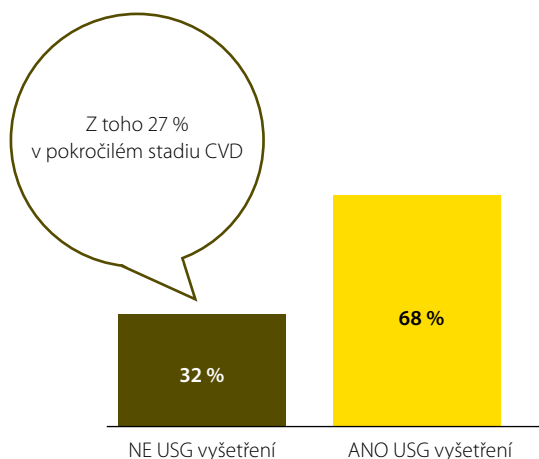
Venoaktivní léky

Pokud se týká podávání venofarmak, užívalo je v průzkumu CVD Control 85 % pacientů (1). Venofarmaka tvoří vedle komprese a režimových opatření třetí základní pilíř léčby CVD. Podávání venoaktivních léků je spojeno s dobrou compliance ze strany pacientů. Většina účastníků v průzkumu užívala mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci (MPFF, Detralex®). Jde o přípravek, který má v mezinárodních doporučeních pro léčbu CVD nejsilnější doporučení pro všechna stadia od C0s do C6 a jako jediné venofarmakum je indikován také u pacientů s bérkovými vředy žilní etiologie (6). Svého komplexního mechanismu účinku dosahuje MPFF díky synergickému působení kombinace 5 flavonoidů – diosminu, hesperidinu, isorhoifolinu, linarinu a diosmetinu (7, 8, 9). V experimentálních i klinických studiích MPFF prokázala, že zvyšuje žilní tonus, snižuje otok, zlepšuje trofiku kůže, podporuje hojení ran, zlepšuje kvalitu života a zmírňuje příznaky CVD (10).

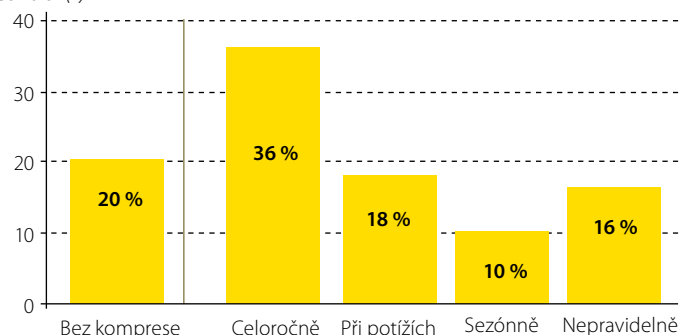
Etiopatogenetické mechanismy u CVD

Důvodem, proč CVD vyžaduje komplexní terapii, je patofyziologie tohoto onemocnění spočívající v souboru souběžně probíhajících dějů. Predispozicí

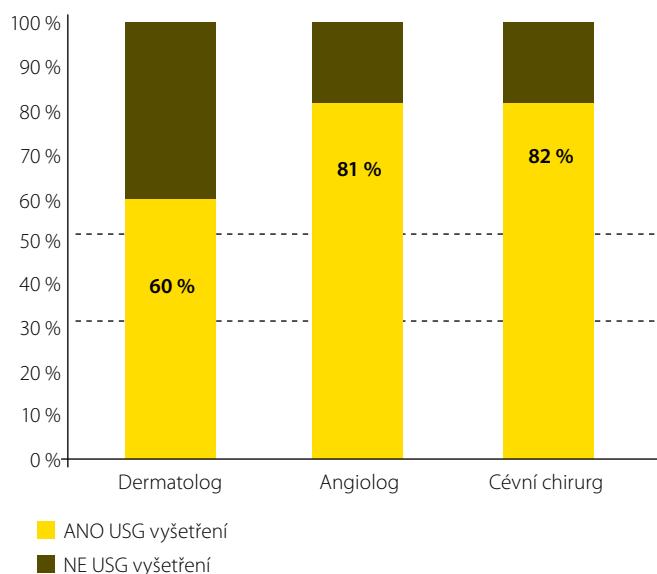
Obr. 2. U pacientů s CVD je často opomíjeno duplexní ultrasonografické vyšetření (USG) (1)



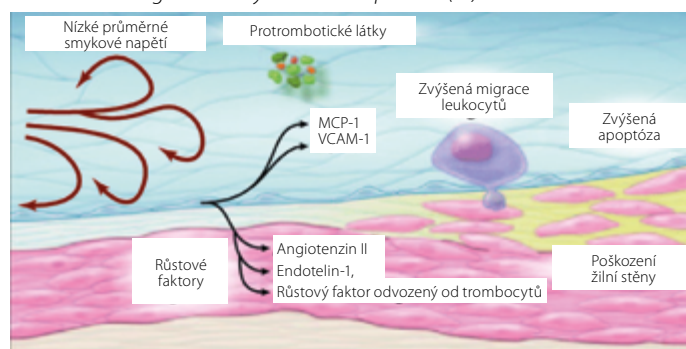
Obr. 3. Kompresivní terapie u českých pacientů s CVD v průzkumu CVD Control (1)



PROCENTO PACIENTŮ ULTRASONOGRAFICKÝM (USG) VYŠETŘENÍM



Obr. 4. Patologické změny v žilní stěně při CVD (12)



k CVD jsou genetické faktory i faktory vnějšího prostředí, které vedou k hemodynamickým poruchám a zvýšení hydrostatického tlaku v žilách dolních končetin. Dochází ke zpomalení toku krve, dilataci žil a jejich následné dysfunkci v důsledku nedomykání chlopní a žilního refluxu. Zvýšený tlak na žilní stěnu a vznikající turbulentní proudění pak vede k hypoxii žilní stěny a aktivaci endotelu. Hypoxie aktivuje matrixové metaloproteinázy, které navozují relaxaci hladké svaloviny žilní stěny a degradaci mezibuněčné hmoty. Výsledkem je další dilatace žil. Aktivace endotelu spolu s narušením jeho ochranné vrstvy, kterou tvoří glykokalyx, a imbalancí vazoaktivních látek (NO, prostaglandin 2) vede k adhezi leukocytů a infiltraci žilní stěny těmito imunitními buňkami, které vyplavují prozánětlivé mediátory. Žilní stěna začíná vytvářet také protrombogenní látky. Hypoxie a zánět žilní stěny jsou příčinou bolesti popisované pacienty a vedou k přestavbě žilní stěny a žilních chlopní. Vznikají teleangiektázie, varixy a prohlubující se dysfunkce žilní stěny podporuje venostázu a reflux. Bludný kruh CVD se uzavírá (10, 11).

LITERATURA

1. Zimolová P. Aktuální stav manifestace, diagnostiky a léčby chronického žilního onemocnění u pacientů léčených specialisty v ČR – výsledky průřezového průzkumu CVD Control. *Practicus* 2020; 2: 18–21.
2. Yaltirik HP. Therapeutic options to delay the progress of chronic venous disease: the example of micronized purified flavonoid fraction. *Medicographia* 2018; 40(2): 88–94.
3. Nitecki S, Kantarovsky A, Portnoy I, Bass A. The contemporary treatment of varicose veins (strangle, strip, grill or poison). *Isr Med Assoc J*. 2006; 8(6): 411–415.
4. Robertson L, Lee AJ, Gallagher K, Carmichael SJ, Evans CJ, McKinstry BH, Fraser SC, Allan PL, Weller D, Ruckley CV, Fowkes FG. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: a case control study. *J Vasc Surg*. 2009; 49(6): 1490–1498.
5. Kostas TI. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. *J Vasc Surg* 2010; 51: 900–907.
6. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas AD, Lugli M, Maleti O, Myers K, Nelzen O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic ve-

Závěr

CVD je celoživotní progredující onemocnění, které může vyústit až do vzniku bércových vředů. Nelze ho proto podceňovat.

Pacienti s příznaky CVD by měli včas vyhledat lékaře. Po stanovení diagnózy pak stojí před úkolem dodržovat režimová opatření, kompresivní léčbu a pravidelné kontroly u lékaře a užívat doporučenou medikaci.

Lékaři musí mít na paměti, že CVD je nutno léčit od počátečních projevů. Měli by využívat mezioborové spolupráce a pacienta vždy komplexně vyšetřit – neopomíjet provedení duplexní ultrasonografie a možnost chirurgického zákroku. V terapii je nutné využít všechny 3 základní složky zahrnující kompresi, režimová opatření a podávání ověřených doporučených venofarmak. Vynechání kterékoliv složky může být pro prognózu pacienta zásadní.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

- nous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018; 37(3): 181–254.
7. Paysant J, Sansilvestri-Morel P, Bouskela E, Verbeuren TJ. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol*. 2008; 27(1): 81–85. Experimentální studie
8. Černožorská J. Víme vše o účincích flavonoidů. *Practicus* 2018; 6.
9. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs on malleolar venous edema. *Int Angiol*; 2012; 31(4): 310–315.
10. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(6): 1669.
11. Boisseau MR. Mechanisms of onset of chronic venous insufficiency (CVI). *Phlebology*. 2003; 41: 161–167.
12. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(5): 488–498.

detralex[®] 180 tablet

MPFF[®] – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

ČÍSLO 1
v mezinárodních doporučeních
pro léčbu CVD 2018¹



**Chronické žilní
onemocnění**
2 tbl denně

**Hemoroidální
onemocnění**
až 6 tbl denně

CVD=Chronic Venous Disease

Zkrácená informace o přípravku Detralex[®] SLOŽENÍ*: Flavonoidum fratio 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 nevylučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **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 /dítě nelze vyloučit**. **ÚČINKY NA SCHOPNOST RIDIT 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:** 2. 1. 2019. 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.



*perindoprilum, amlodipinum
et indapamidum*



Jednodušší léčba pro Vaše pacienty...

A circular inset image showing three people (two women and one man) in a yoga pose (Cobra or Bhujangasana) against a bright yellow background with radiating lines. The people are wearing athletic wear.

3

antihypertenziva¹

1

tableta¹	tableta
----------------------------	---------

1x

denně¹

5

různých sil pro individuální úpravu dávky¹

90_tbl

balení bez doplatku²

TONANDA

Základní informace pro předpis léčivého přípravku:

(připraveno podle schváleného Souhrnu údajů o přípravku)

[illegible]

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním SPC přípravku.

Datum poslední revize textu SPC: 17. 9. 2019

Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko.

Registrační čísla: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: 58/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: 58/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: 58/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: 58/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: 58/350/14-C

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.
Nepřetřáta veřejná informační služba: tel. /zázn./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/lecliva-a-jine-produkty

Križič R. s.r.o.

Sokolovská 192/79

180 00 Praha 8 - Karlín

Tel. +420 221 115 115

Fax +420 221 115 116

www.krk.cz

WWW.KSCE

1. SPC Tonanda

2. Aktuálně platný ceník Krka d.d. pro distributory v ČR k 1. 1. 2020 na vyžádání u KRKA ČR s.r.o.

Epid. Med. 11/2020, Czech Republic, 20201-M-A4-25



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.