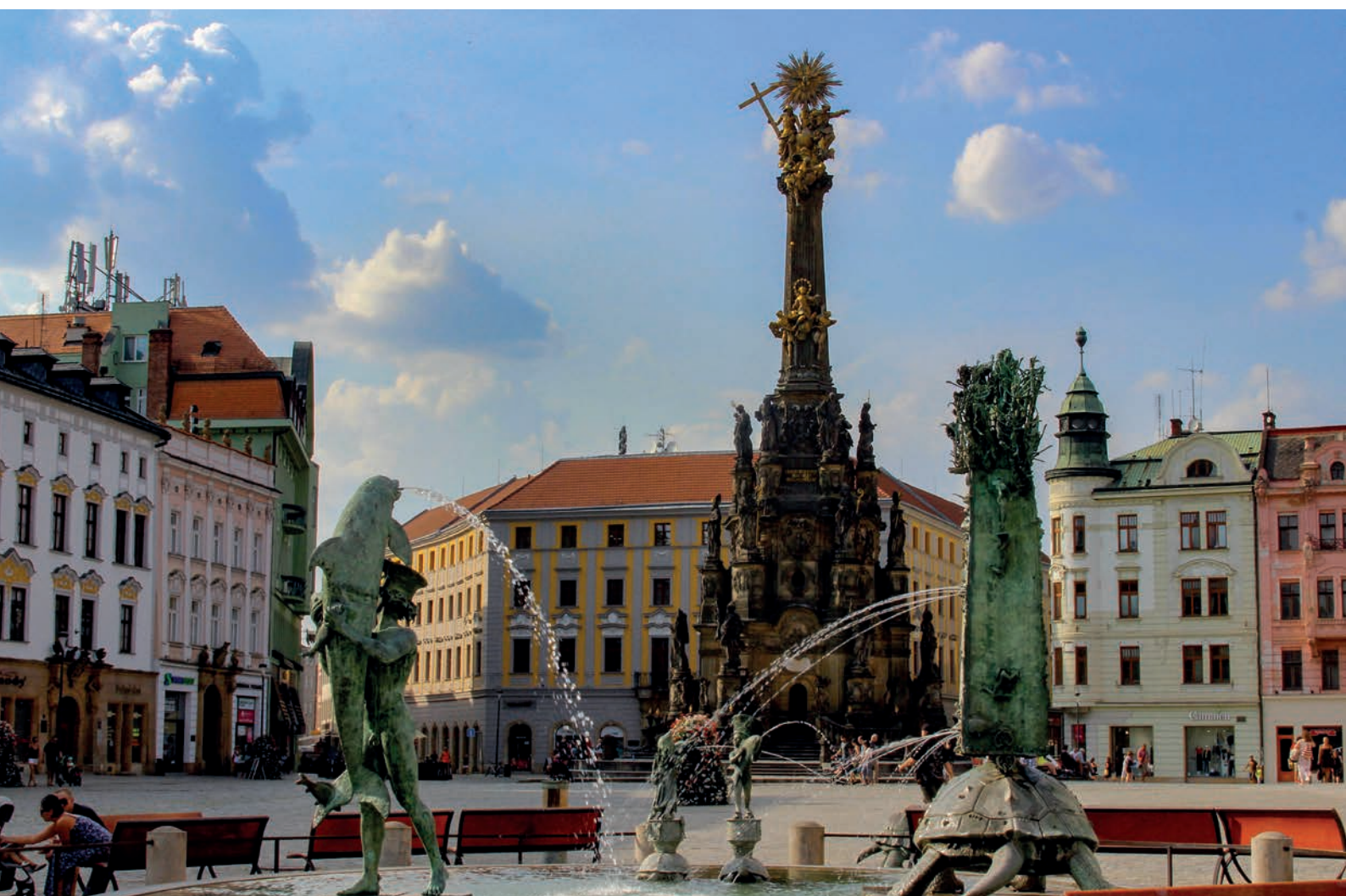




ZAZNĚLO NA

16. konferenci
Interní medicína
pro praxi

30. dubna 2021

Obsah

- 5** Vitamin B12 p. o. v teorii i praxi
- 9** Bolesti zad u mladých pacientů z pohledu revmatologa
- 13** Doporučené postupy léčby arteriální hypertenze ve světle pandemie covidu-19; existuje důvod ke změnám?
- 17** Jsou cílové hodnoty kontroly krevního tlaku nastavené správně?
- 20** Můžeme snížit riziko rekurentního infarktu myokardu?
- 25** Recidivující chronické infekce močových cest (RIMC) – stará diagnóza a nová fakta

TIRÁŽ

Zaznělo na

16. konferenci Interní medicína pro praxi v Olomouci, 30. 4. 2021

Na základě vybraných sdělení 16. konference Interní medicína pro praxi v Olomouci zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová a MUDr. Pavel Rutar

Vychází jako supplementum B časopisu Vnitřní lékařství
Vnitř Lék 2021; 66: (Suppl B)

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s. r. o., Lazická 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: Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

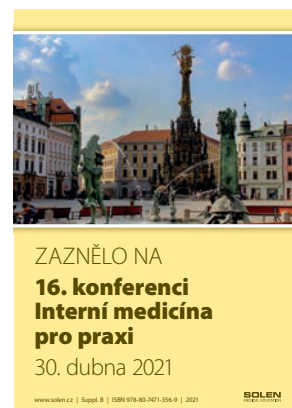
Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2021

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 978-80-7471-356-9



Slovo úvodem

16. ročník konference *Interní medicína pro praxi* se uskutečnil jak v netradičním termínu, tak v netradiční podobě – 30. dubna 2021 jako živý přenos z olomouckého vysílacího studia BEA channel.

Přestože chyběla oblíbená neformální část kongresu, tedy milá setkání v kuloárech a pobyt v krásné jarní Olomouci, odbornou část účastníci hodnotili tradičně výborně. Přednášky byly zajímavé a přínosné pro praxi a po některých se i diskutovalo, protože diváci mohli své dotazy zasílat pomocí chatu.

Přednášející postupně seznámili účastníky se zajímavými tématy z revmatologie či kardiologie, zaměřili se na různé aspekty únavy, mezioborový blok letos nesl název *Co může internista udělat pro svého pacienta po CMP*, samozřejmě nemohl chybět ani blok věnovaný pohledu odborníků z různých oborů medicíny na onemocnění covid-19 a program zakončil blok připravený Sdružením ambulantních internistů.

Několik přednášek jsme vybrali a shrnuli pro věrné čtenáře v tomto supplementu.

Příští rok už snad zažijeme konferenci v té podobě, jak jsme ji znali dříve, a na plný sál v Clarion Congress hotelu v Olomouci se budeme těšit v březnu 2022.

organizační tým Solen, s. r. o.



Plný kongresový sál letos nahradilo vysílací studio

Vitamin B12 p. o. v teorii i praxi

Na 16. konferenci Interní medicína pro praxi, která se uskutečnila 2021 on-line, byl jeden z bloků věnován vitaminu B12. Oba přednášející profesori – prof. MUDr. Richard Češka, CSc., a prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA – překvapili u tohoto tématu některými novými poznatky a především ukázali, že díky pasivní absorpci vitaminu B12 v tenkém střevě při perorálním podávání jeho vysokých dávek je možné dosáhnout cílové hladiny tohoto vitaminu v krvi a pacienty s deficiencí není nutné trápit opakovanou aplikací intramuskulárních injekcí. Popsali skupiny osob ohrožené deficitem vitaminu B12, jako jsou starší jedinci, vegani či pacienti léčení aminosalicyláty, inhibitory protonové pumpy či metforminem. Prezentovali také 2 kazuistiky, které dokládají využití vitaminu B12 gamma u pacientů s makrocytární anémií.

Vitaminy jsou nízkomolekulární látky nezbytné pro život, které si lidský organismus neumí sám vytvořit, a musí je proto získávat ze stravy. Dnes se s těžkými formami jejich nedostatku (avitaminózy) v ČR již nesetkáváme. Mohou se ale objevit lehčí formy (hypovitaminózy), které se léčí suplementací. Důležité je vybírat přípravky s doloženým obsahem látek a prokázanou účinností. Češi přitom za volně prodejné vitaminy a doplňky stravy utratí ročně až 5 miliard Kč.

Příjem a vstřebávání vitaminu B12

Vitamin B12 zahrnuje několik molekul, které jsou si blízké svou chemickou strukturou, tzv. kobalaminů. V lidském organismu je esenciálně důležitý pro krvetvorbu, nervový systém (vznik myelinové vrstvy a tvorba neurotransmiterů) a obnovu buněk (tvorbu DNA). Deficit vitaminu B12 u dospělých způsobuje makrocytární anémii, zvýšení hladiny homocysteinu, poškození zadních a postranních provazců míšních, periferních nervů i demenci a depresi. Běžně je vitamin B12 doplňován výživou. Jeho zdrojem jsou výhradně potraviny živočišného původu. Bohatě je obsažen v mase, vnitřnostech a rybách, méně v mléce a mléčných výrobcích a ve stopovém množství v rostlinné stravě zpracované fermentací (např. kysané zelí). Vysoký obsah vitaminu B12 v potravě nemusí nutně znamenat jeho dobrou biologickou dostupnost. Navíc může být asi 10–15 % tohoto vitaminu degradováno tepelnou úpravou.

Kromě dostatečného příjmu je pro saturaci vitaminem B12 potřebný dostatek žaludeční kyseliny a vnitřního faktoru, jeho nenarušená absorpce v tenkém střevě a minimální spotřeba střevními bakteriemi. Doporučený denní příjem vitaminu B12 činí u dospělých 3 µg, u těhotných a kojících žen 3,3–4 µg. Kapacita jeho ukládání dosahuje 2 000–5 000 µg (60 % je uloženo v játrech a 30 % v kosterních svalech), přičemž biologický poločas skladování je 485 dnů. V lidském organismu jsou tedy běžně zásoby tohoto vitaminu až na 2–3 roky. Klinický nedostatek se proto projeví pozdě.

Po perorálním podání je vitamin B12 navázán v žaludku na transportní enzymy – na vnitřní faktor pro aktivní vstřebávání a na R-protein pro pasivní absorpci. Pankreatické enzymy pak v tenkém střevu uvolní vitamin B12 z vazby na tyto transportní proteiny. Pasivní absorpce prostřednictvím difúze začíná v jejunu v závislosti na množství dostupného vitaminu (čím vyšší dávka, tím silnější difúze). Aktivní absorpce vitaminu B12 uvolněného

z vazby na vnitřní faktor probíhá v distální části ilea přes cubillinové receptory buněk střevní sliznice, a to v závislosti na hustotě těchto receptorů. Maximálně se touto cestou vstřebá 1,5 µg vitaminu B12 za den. V krvi je vitamin B12 vázán na transportní proteiny – transkobalaminy a je přenášen do cílových buněk nebo ukládán do zásoby (1).

Projevy a stanovení deficitu vitaminu B12

Známky nedostatku vitaminu B12 jsou celkově nespecifické. Laboratorně je zjištěna hyperchromní makrocytární anémie. Z klinických příznaků jde o předčasnou vyčerpanost, apatii a únavnost pacienta. Pacient uvádí nesnášenlivost zvýšené fyzické zátěže. Při vyšetření zjišťujeme zvýšenou tepovou frekvenci, hladký červený jazyk, ústní ragády. Pacienti si stěžují také na bolest žaludku a obstrukci. Další skupinu projevů tvoří neurologické změny, jako jsou parestezie, poruchy citlivosti, nestabilní chůze s tendencí k zakopnutí či pádům ve tmě, vzácně ochrnutí. Objevit se mohou také neuropsychiatrické příznaky zahrnující poruchy paměti a soustředění, zmatenost, depresi, neklid, demenci, apatii, až psychotické stavy.

Právě neurologické příznaky z nedostatku vitaminu B12 se mohou krýt s příznaky diabetické neuropatie. Při léčbě pacienta s diabetem, u něhož se rozvinou výše uvedené neurologické příznaky, je proto třeba tyto dvě příčiny odlišit.

Normální hladina kobalaminu je 200–1 000 ng/l. Hodnoty 200–400 ng/l již ale ukazují vysoké riziko deficitu. Pro stanovení deficitu vitaminu B12 má nejvyšší specifitu a senzitivitu hladina holotranskobalaminu. Představuje biologicky aktivní formu vitaminu B12 v tkáních. Normální hodnoty jsou > 50 pmol/l. Rozmezí 35–50 pmol/l znamená vysoké riziko rozvoje deficitu vitaminu B12 a při hladině < 35 pmol/l pak jde o zjevný deficit. Funkčním (nespecifickým) ukazatelem může být i homocystein, jehož výrazně zvýšené hladiny (> 10 µmol/l) svědčí pro deficit vitaminu B12. Při nedostatku vitaminu B12 se zvyšuje také hladina kyseliny methylnalonové. Její normální hodnoty v séru jsou v rozmezí 50–300 nmol/l. Může být ale zvýšená také při poruše funkce ledvin.

Deficit vitaminu B12 se rozvíjí pozvolna v několika stupních (2). Nejprve dochází k vyčerpání jeho zásob v organismu, poté ke snížení hladiny v krvi, následuje pokles jeho množství v buňkách, změny na celulární úrovni a teprve poté se rozvíjí anémie, neurologické a další příznaky. K tomu dochází

až po zhruba 2 letech nedostatečného příjmu vitaminu B12, proto lékař, který se setká s pacientem s klinickými projevy deficitu vitaminu B12, musí léčit nejen projevy deficitu, ale také suplementací doplnit zásoby tohoto vitaminu v organismu nemocného.

Kdo je ohrožen nedostatkem vitaminu B12?

Riziku nedostatku vitaminu B12 jsou vystaveny osoby s některými chorobami nebo farmakoterapií. Jde o onemocnění gastrointestinálního traktu (celiakie, Crohnova choroba, chronická gastritida, pankreatická nedostatečnost, resekce žaludku, neoplazie), o malnutrice a závislosti (veganství/vegetariánství, alkoholismus), choroby jater (snížení kapacity zásob), užívání antacid, inhibitorů protonové pumpy (PPI), diabetes mellitus (narušení metabolismu vitaminů, léčba metforminem) a další nemoci, jako je funkční nedostatečnost vnitřního faktoru, Zollingerův-Ellisonův syndrom, chybění transkobalaminu či rybí tasemnice. Skupinami populace ohroženými nedostatkem vitaminu B12 jsou osoby starší 60 let z důvodu zhoršujícího se metabolismu tohoto vitaminu s věkem, dále osoby s mal-digescí/malabsorpcí vitaminu B12, kam patří vegani a vegetariáni, jedinci s celiakií, po chirurgických výkonech na gastrointestinálním traktu, jedinci s atrofickou gastritidou, perniciózní anémií a neuropatií, a také pacienti s dlouhodobou léčbou PPI, metforminem a deriváty aminosalicylátů. Kombinací rizikových faktorů se riziko deficitu vitaminu B12 zvyšuje.

Jednou ze skupin nejvíce ohrožených deficitem vitaminu B12 jsou **starší jedinci** (3–7). Ve věku nad 60 let má nedostatek vitaminu B12 10–60 % jedinců, zejména z důvodu snížené tvorby vnitřního faktoru. Asi 40 % osob nad 80 let má navíc atrofickou gastritidu, která snižuje vstřebávání tohoto vitaminu. Specifikem nedostatku vitaminu B12 ve vyšším věku je časnější výskyt neurologických příznaků, jako je apatie, spavost, emoční nestálost, dezorientace, zmatenost, demence až depresivní psychóza, které mohou předcházet změnám v krevním obraze (5).

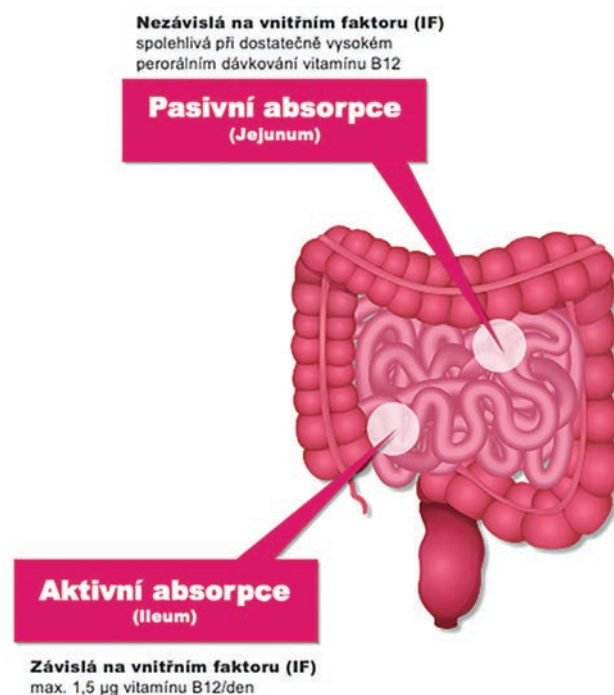
Další ohroženou skupinu představují **vegani a vegetariáni** (3). Analýza 18 studií ukázala nedostatek vitaminu B12 u 21–41 % veganů/vegetariánů, přičemž v případě těhotenství tento podíl narůstá až na 62 % (3).

Riziko deficitu vitaminu B12 s sebou nese také **užívání PPI a metforminu**. Preskripce PPI vzrostla mezi rokem 2015 až 2019 v ČR o 11 %. Dlouhodobá léčba PPI je přitom u osob nad 50 let věku spojena se zvýšením rizika nedostatku vitaminu B12 o 65 % a u osob starších 60 let dokonce o 75 % (8, 9). Podíl osob s deficitem vitaminu B12 činil po roce užívání PPI 75 % v porovnání s 11 % u populace bez léčby PPI (9). Podobně stoupá s rozrůstající se populací pacientů s diabetem 2. typu preskripce metforminu, která mezi roky 2015–2019 stoupla o 15 %. Pacienti s diabetem léčení metforminem, což jsou téměř všichni diabetici 2. typu, mají oproti nediabetikům riziko deficitu vitaminu B12 zvýšené trojnásobně (10). Nedávno publikovaná práce se 799 pacienty s diabetem 2. typu ve věku 20–80 let léčených metforminem déle než 3 měsíce ukázala, že se stoupající dávkou a délkou léčby tímto antidiabetikem riziko deficitu vitaminu B12 stoupá. U jedinců léčených metforminem v dávce > 1 000 mg/den po dobu delší než 4 roky, činila prevalence deficitu vitaminu B12 26,3 % (10).

Léčba deficitu vitaminu B12

Dříve byla možnost léčby deficitu vitaminu B12 pouze ve formě intramuskulárních injekcí. Injekce se podávají zpočátku obden, později 1x za

Obr. 1. Aktivní a pasivní absorpce vitaminu B12 (12, 13)



2 týdny a následně dlouhodobě 1x za 3 měsíce. Dnes již můžeme využít i perorální formu suplementace tímto vitaminem, která využívá cestu pasivní difúze jeho vstřebávání ve střevě. První práce, která hodnotila použití p. o. kyanokobalaminu v léčbě deficitu vitaminu B12, byla publikována v roce 1968. Pacienti s perniciózní anémií a malabsorpcí vitaminu B12 v ní byli léčeni p. o. kyanokobalaminem v dávce 500 nebo 1 000 µg po dobu 60 měsíců. Autoři popisují úspěšné použití této suplementace při udržovací léčbě bez nežádoucích účinků a uvádějí, že absorpce je zabezpečena i v případě nepřítomnosti vnitřního faktoru (11).

Jak již bylo zmíněno, kromě aktivní absorpce s vazbou na vnitřní faktor, může být vitamin B12 vstřebán pasivní difúzí přes stěnu celého tenkého střeva. Tato pasivní difúze je základem pro perorální léčbu nedostatku vitaminu B12 a je dosažitelná pomocí přípravku s vysokou dávkou tohoto vitaminu (Obr. 1). Aktivní absorpce je omezena množstvím 1,5 µg/den. Se zvyšující se dávkou vitaminu B12 dochází k převaze pasivní absorpce nad aktivní. Při perorálním podávání vysocedávkovaného vitaminu B12 může být díky zesílené pasivní absorpci dosažena dostatečná plazmatická hladina i při případném narušení aktivního mechanismu absorpce (12, 13). Bylo doloženo, že perorálně podávaný vitamin B12 může dosáhnout stejné sérové hladiny (normální hladina 400 pg/ml) jako při parenterálním podání (Obr. 2) (14).

Vitamin B12 gamma

V současné době můžeme využít jak intramuskulární, tak perorální suplementaci vitaminem B12. Perorální přípravek Vitamin B12 gamma obsahuje 1 000 µg kyanokobalaminu v 1 potahované tabletě. Je vhodný pro dlouhodobou prevenci i léčbu nedostatku vitaminu B12 a jeho klinických projevů (15). Vitamin B12 gamma je indikován u pacientů s nutričním nedostatkem vitaminu B12, s malabsorpcí tohoto vitaminu, s perniciózní anémií, atrofickou gastritidou a celiakií. Slouží také jako doplňková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, PPI a met-

Nyní máte na VÝBĚR



NOVÝ LÉK
tablety

Vitamin B12 gamma®

1000 mikrogramů obalené tablety

cyanocobalaminum

Perorální podání.

50 obalených tablet



Lék Vitamin B12 gamma® obsahuje
1000 mikrogramů kyanokobalaminu v jedné tabletě.

Je vysoce účinný a snadno se užívá.



Vysoká dávka:
1000 µg
v 1 tbl.



Snadné
užití,
tablety



Pouze
1x denně



Bezbolestná
lčba

Zkrácená informace o léku:

Léková forma: Obalená tableta. **Terapeutické indikace:** Léčba nedostatku vitamínu B12 u pacientů s nutričním nedostatkem vitamínu B12; kteří trpí malabsorpcí vitamínu B12; kterým byla diagnostikována perniciózní anémie; kterým byla diagnostikována atrofická gastritida; kteří trpí celiakií. Doplnková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, inhibitorů protonové pumpy a metforminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. **Dávkování:** Denní doporučená dávka je 1000 mikrogramů kyanokobalaminu (1 tableta přípravku Vitamin B12 gamma). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek Vitamin B12 gamma se nesmí podávat pacientům, kteří podléhají detoxikaci kyanidů (např. pacienti s tabákovou amblyopií nebo retrolbulární neuritidou při perniciózní anémii). V této situaci je nutno podat jiné deriváty kobalaminu. Jedinci s nedostatkem vitamínu B12, kteří jsou ohroženi Leberovou atrofií zrakového nervu, nesmějí k léčbě nedostatku vitamínu B12 používat kyanokobalamin. **Nežádoucí účinky:** Ve vědecké literatuře byly hlášeny ojedinělé případy nežádoucích účinků při perorální suplementaci v dávkách až 1000 mikrogramů denně. Nežádoucí účinky byly hlášeny převážně po parenterálním podání. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou známy žádné škodlivé účinky kyanokobalaminu na lidskou fertilitu. Při suplementaci vitamínu B12 bylo pozorováno zlepšení kvality spermatu. Důkazy naznačují, že suplementace vitamínu B12 během těhotenství a kojení přináší matce a kojenci minimální riziko. Důkazy svědčí o tom, že podávání kyanokobalaminu je slučitelné s kojením. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vitamin B12 gamma nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Velikost balení:** PVC/PVDC/Al blistry s 50 obalenými tabletami a se 100 obalenými tabletami. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 86/1027/16-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 23. 4. 2020. **ZPŮSOB VÝDEJE A ÚHRADY:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

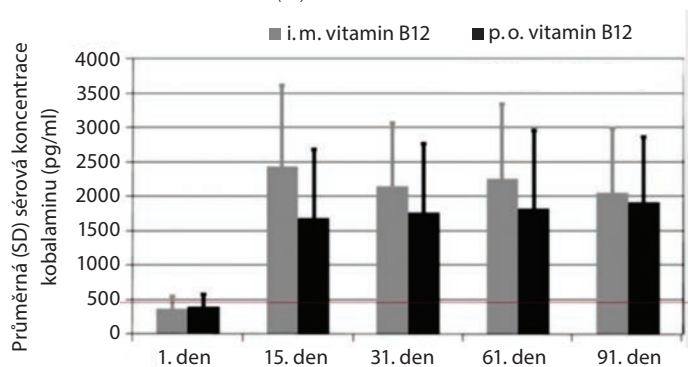
POZNÁMKA: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

Wörwag Pharma Česko s.r.o., Bucharova 2657/12 Stodůlky, 158 00 Praha 5, info@woerwagpharma.cz, www.woerwagpharma.cz



B12HCP62021

Obr. 2. Vliv suplementace parenterálním a perorálním vitaminem B12 na sérovou hladinu kobalaminů (14)



forminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. Doporučené dávkování je jednoduché – 1x denně 1 tableta. Léčba by měla být dlouhodobá, u některých pacientů i doživotní. Dobrá snášenlivost přípravku je pro tuto dlouhodobou suplementaci výhodou.

Kazuistika 1

U 38leté ženy, která měla v anamnéze pouze konjunktivitidy a bolesti kloubů, se náhle objevila námahová dušnost, která se postupně zhoršovala a dosáhla stupně II–III. Pacientka uváděla zadýchávání i při běžné chůzi do zaměstnání. Občas se objevilo vertigo. Nebyly přítomny stenokardie ani palpitace. Byl proveden rentgen srdce a hrudníku, EKG, echokardiografie a spirometrické vyšetření, vše s negativním výsledkem. Krevní obraz ovšem ukázal koncentraci hemoglobinu 86 g/l, počet erytrocytů $3,2 \cdot 10^{12}/l$ a objem erytrocytu 110 fl, což svědčí pro makrocytární anémii a anemický syndrom. Pacientce byl nasazen p.o. vitamin B12 v dávce 1 000 µg/den.

LITERATURA

- Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004; 171(3): 251–259.
- Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59(5 Suppl): 1213S–1222S.
- Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? *Nutr Rev*. 2013; 71(2): 110–117.
- Ekabe CJ, Kehbila J, Abanda MH, Kadia BM, Sama CB, Monekosso GL. Vitamin B12 deficiency neuropathy; a rare diagnosis in young adults: a case report. *BMC Res Notes*. 2017; 10(1): 72.
- Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009; 102(1): 17–28.
- Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015; 21(2): 155–164.
- John S, Hoegerl C. Nutritional deficiencies after gastric bypass surgery. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(11): 601–604.
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013; 310(22): 2435–2442.
- Rozgonyi NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobala-

Při kontrole po 3 měsících byla zjištěna úplná normalizace krevního obrazu a pacientka popisovala vymizení obtíží. Zpočátku byla pacientka při preskripci p.o. vitaminu B12 nedůvěřivá, protože tento vitamin užívala v tabletách již dříve. Pravděpodobně se ale jednalo o přípravek s nízkým/nepotvrzeným obsahem léčivé látky.

Kazuistika 2

Druhou pacientkou je 67letá žena, která měla v anamnéze hypothyreózu, dyslipidemii a hypotenzi. Jednalo se o bývalou baletku, která si stále pomocí diety udržovala nízkou tělesnou hmotnost, byla astenická, neurastenická. Vyjadřovala polymorfní stesky na váhový úbytek ($BMI < 20 \text{ kg/m}^2$), parestezie v horních i dolních končetinách, nejistotu při chůzi, závratě, únavový syndrom a poruchy paměti. Pacientka byla podrobně vyšetřována a v diagnostické rozvaze byla zvažována i Parkinsonova či Alzheimerova choroba. Výsledky neurologického vyšetření byly ale nekonkluzivní. Proběhlo proto stanovení hladiny vitaminu B12 s velmi nízkým výsledkem (140 ng/l). I této pacientce byl nasazen p.o. vitamin B12 v dávce 1 000 µg/den. Po 3 měsících došlo k normalizaci jeho hladiny a také k velmi výraznému zlepšení celkového stavu, i když s přetrváváním astenie a neurastenie.

Závěr

Suplementace perorálně podávaným lékem – vitaminem B12 je alternativou i.m. injekcím tohoto vitaminu (16). Perorální léčba je pro pacienta příjemnější a jednodušší, snižuje počet nutných návštěv u lékaře z důvodu injekční aplikace vitaminu B12, a tím zátěž zdravotnického systému, a u některých pacientů může zvýšit adherenci k léčbě.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

- min nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder*. 2010; 29(1): 87–99.
- Ko SH, Ko SH, Ahn YB, Song KH, Han KD, Park YM, Ko SH, Kim HS. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(7): 965–972.
- Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand*. 1968; 184(4): 247–258.
- Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165(10): 1167–1172.
- Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003; 25(12): 3124–3134.
- Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*. 2011; 33(3): 358–371.e2.
- SPC vitamin B12 gamma. www.sukl.cz
- Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B12 Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3: 38.

Bolesti zad u mladých pacientů z pohledu revmatologa

V revmatologickém bloku 16. konference Interní medicína pro praxi zazněla přednáška upozorňující na dlouhou prodlevu (až 9 let) mezi vznikem příznaků ankylozující spondylitidy a stanovením diagnózy tohoto invalidizujícího onemocnění rozvíjejícího se v časně dospělosti. MUDr. Jiří Novosad připomněl současnou možnost diagnostiky pomocí magnetické rezonance a dostupnost biologické léčby. Zdůraznil, že při včasné zahájení léčby lze předejít invalidizaci nemocného. Proto by měl být na vyšetření k revmatologovi odeslán každý pacient mladší 45 let s chronickou bolestí zad, která má zánětlivý charakter (plíživý začátek, horší v klidu, zmírnění při pohybu), nebo s prokázanou sakroileitidou pomocí zobrazovací metody nebo s pozitivitou antigenu HLA B27.

Chronická zánětlivá bolest zad může být příznakem spondyloartritidy

Bolest zad může mít různé charakteristiky. Rozlišujeme bolest akutní vs. chronickou, bolest při pohybu vs. v klidu, bolest iradiační vs. lokalizovanou, bolest traumatické etiologie vs. z pracovního přetížení, další charakteristikou může být ranní ztuhlost nebo zhoršení bolesti při nádechu.

Pokud se jedná o bolest chronickou, přítomnou v klidu a spojenou s ranní ztuhlostí, je třeba etiologicky pomýšlet na bolest zánětlivého původu. Chronická bolest je definována délkou trvání přesahující 3 měsíce. Zánětlivá chronická bolest zad má plíživý začátek, bolest je přítomna v noci a v klidu, při rozcvíčení se zlepšuje a objevuje se poprvé před 40. rokem věku. Pacienti si typicky stěžují na bolest v druhé polovině noci, která se zmírňuje při protažení. Tento typ bolesti je suspekt pro spondyloartritidu (SpA). Jde o skupinu zánětlivých revmatických onemocnění se společnými rysy zahrnujícími přítomnost sakroileitidy/spondylitidy, familiární výskyt a pozitivitu antigenu HLA B27. Někdy se u pacientů vyskytuje také psoriáza, daktylitida, entezitida, oční postižení nebo nespecifické střevní záněty.

Podle převažující manifestace dělíme SpA na axiální a periferní. Z klinických jednotek sem spadá ankylozující spondylitida (AS), psoriatická artritida, reaktivní artritida, enteropatické artritidy, juvenilní idiopatická artritida (s entezitidou), akutní uveitida a nediferencované spondyloartritidy.

Axiální spondyloartritida má časnou neradiologickou a klasickou radiologickou formu

AS, neboli morbus Bechtěrev; jedná se o chronické zánětlivé onemocnění kloubů páteře. Je charakterizováno osteoproliferativními změnami s tvorbou intervertebrálních přemostění (syndesmofytů) a osifikací para-vertebrálních vazů vedoucích k omezení pohyblivosti páteře.

Etiologicky je onemocnění asociováno s přítomností antigenu HLA B27 a v současné době je diskutován i pravděpodobný vliv environmentálních faktorů, zejména střevního mikrobiomu.

Nově dělíme axiální spondyloartritidy na neradiologickou a radiologickou formu, což umožňuje časnější stanovení diagnózy axiální SpA.

V neradiologickém období, které může trvat zhruba 5–9 let, je přítomna nediferencovaná axiální SpA projevující se zánětlivou bolestí zad. Radiologické období odpovídá klasické ankylozující spondylitidě (AS), kdy je již kromě bolesti zad přítomna sakroileitida v rentgenovém obraze a postupně se rozvíjejí syndesmofyty (1). Ne u všech nemocných dojde k vývoji od neradiografické formy směrem k radiologické.

Vyšetření a diagnostická kritéria axiální spondyloartritidy

Rentgenové vyšetření je stále zlatým standardem v diagnostice axiální SpA, ale má své limity. Není vhodné pro záchyt časných stadií axiální SpA a rovněž nezachytí aktivní zánětlivé změny. Vysoce senzitivní vyšetření v diagnostice SpA je magnetická rezonance (MR). Je považována za optimální zobrazovací metodu pro záchyt zánětlivých změn již v počátečních stadiích axiální SpA, umožňuje detailní anatomické zobrazení, detekci kostního edému a známek osteitidy.

Pokročilá AS mění držení těla nemocného. Charakteristický je předklon hlavy, vyrovnaná bederní lordóza a mírné pokrčení v kolenou. Při vyšetření je patrná omezená hybnost páteře. Při předklonu sahají konečky prstů rukou u zdravého člověka nejvýše 5 cm nad podložku, při úklonu k horní hranici kolene. U pacientů s rozvinutým strukturálním postižením axiálního skeletu (Bechtěrevovou chorobou) je tento rozsah nedosažitelný.

Klasifikační kritéria Mezinárodní společnosti pro vyšetření spondyloartritidy (ASAS – Assessment of Spondylo Arthritis International Society) pro axiální SpA definují tuto diagnózu jako:

- 1) přítomnost sakroileitidy na zobrazovacím vyšetření + alespoň jeden z následujících příznaků, nebo
- 2) pozitivitu HLA B27 + nejméně dva další příznaky (3):
 - zánětlivá bolest v zádech,
 - artritida,
 - uveitida,
 - entezitida,
 - daktylitida,
 - psoriáza,

- Crohnova choroba,
- dobrá odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSA),
- pozitivní rodinná anamnéza,
- přítomnost HLA B27 nebo
- lehké zvýšení C-reaktivního proteinu (CRP).

Časné příznaky SpA zahrnují také opakující se hydropsy kolenních či jiných kloubů, bolesti pat, zánět Achillovy šlachy a akutní přední uveitidu.

Terapie axiální spondyloartritidy by měla být časná

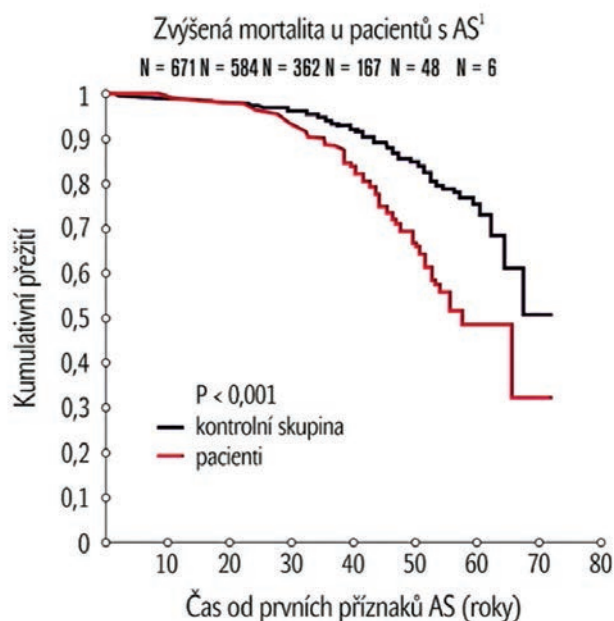
Léčba spondyloartritidy se mírně liší u axiální a periferní formy. U obou forem začínáme nesteroidními antiflogistiky (NSA). U periferní formy lze při progresi choroby podávat sulfasalazin a lokální kortikosteroidy. Vždy je nutná edukace pacienta, cvičení, fyzikální léčba a rehabilitace (4). Pokud onemocnění na tuto terapii nereaguje, lze uvažovat o nasazení biologické léčby. U axiální formy nejsou konvenční syntetické choroby modifikující léky typu sulfasalazinu indikovány a po selhání NSA a splnění dalších indikačních kritérií se přistupuje rovnou k biologické léčbě.

Je třeba mít na paměti, že axiální SpA snižuje kvalitu života pacienta (7). Omezená pohyblivost páteře je spojena s řadou omezení, která mohou vést k pracovní neschopnosti (8), ale i omezení psychických a sociálních vazeb (7). U pacientů s axiální SpA byla zjištěna i vyšší mortalita (Obr. 1) (5, 6). Axiální SpA se objevuje v rané dospělosti, a příznaky onemocnění tak ovlivňují možnost studia, profesního růstu a sociálního začlenění.

Nutné je včasné vyšetření pacientů se suspektní axiální spondyloartritidou u revmatologa

Podle průzkumu provedeného v ČR v roce 2008 uplynulo mezi prvními příznaky a diagnózou AS průměrně 9,1 roku. Přitom po 10 letech trvání nemoci bylo 60 % pacientů invalidních a 34 % potřebovalo pomoc druhé osoby (10). Nevratné postižení se tedy objevuje časně (11) a odpověď na léčbu je lepší při krátkém trvání onemocnění (1). Proto by měl být k revmatologovi včas odeslán každý pacient s chronickou bolestí zad mladší 45 let, u něhož se jedná o zánětlivou bolest

Obr. 1. Zvýšená mortalita pacientů s ankylozující spondylitidou (5)

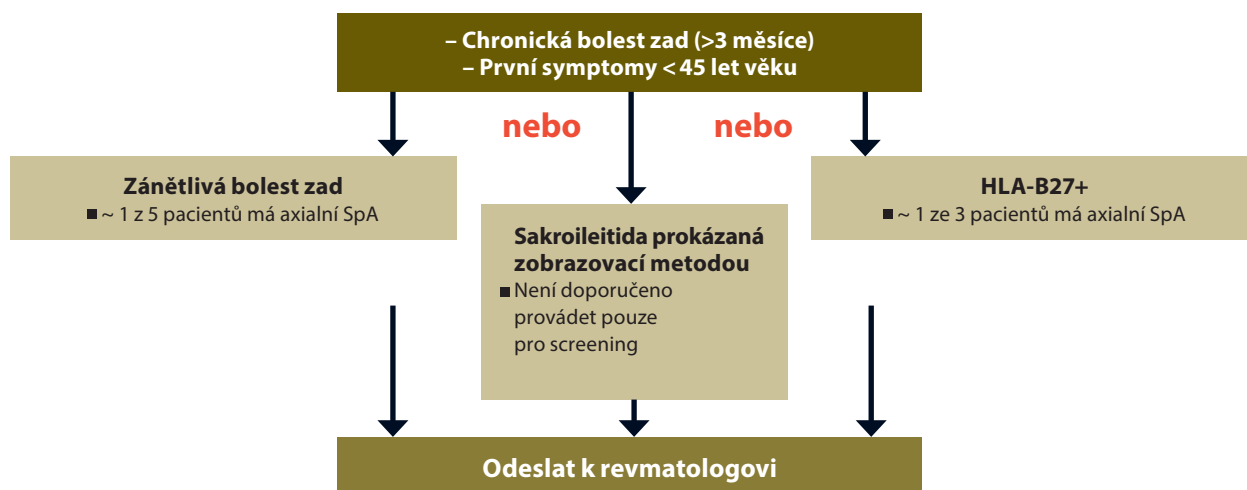


(plíživý začátek, horší v klidu, zmírnění při pohybu) nebo který má sakroileitidu prokázanou pomocí zobrazovací metody nebo pozitivní HLA B27 (Obr. 2) (12, 13).

Kazuistika

29letý muž byl vyšetřen na revmatologii pro 8 let trvající bolesti zad vyšetřované v ambulancích různých specialistů s nekonkluzivním závěrem. Hodnota CRP byla opakovaně < 5 mg/l, antigen HLA B27 byl negativní, negativní byla i rodinná anamnéza. Bolest nereagovala na četná NSA a rentgen páteře a sakroiliakálního skloubení byl opakovaně bez patologického nálezu. Teprve MR ukázala bilaterální sakroileitidu. Pacient tedy splňoval diagnostická kritéria SpA (nález na MR + několikaletá bolest zad zánětlivého charakteru). Vzhledem k absenci odpovědi na NSA byla pacientovi nasazena biologická léčba, se kterou bylo dosaženo úplné remise. Léčbu se tedy podařilo zahájit před invalidizací a pacient je nyní bez obtíží.

Obr. 2. Suspektní případy SpA je třeba odeslat k revmatologovi (12, 13)



Axiální spondyloartritida⁵

Spondyloartritidy (SpA)⁵

Spondyloartritidy představují skupinu zánětlivých revmatických onemocnění, která postihují páteř, sakroiliakální skloubení, ale také periferní klouby a mají i extraartikulární projevy.

Mezi tradiční jednotky patří například ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba, AS) nebo psoriatická artritida.

Nově zavedený pojem axiální SpA zahrnuje všechny formy postihující převážně osový skelet – páteř a sakroiliakální skloubení, včetně časného onemocnění bez rentgenového průkazu poškození – neradiografická SpA.

Axiální SpA nastupuje typicky v mladém věku a vyznačuje se bolestí dolních zad a ztuhlostí páteře s omezením její hybnosti ve všech rovinách.

Axiální SpA⁵

Zahrnuje formy s axiálním postižením, včetně neradiografické SpA. Postupem času může dojít k progresi z neradiografické formy do ankylozující spondylitidy.

Neradiografická axiální SpA

Bez strukturálního poškození na RTG

Ankylozující spondylitida

Strukturální poškození sakroiliakálních kloubů a/nebo páteře na RTG

Axiální spondyloartritida

20–30 let

Typický věk při nástupu nemoci⁷

Ankylozující spondylitida

9,1 roku

Průměrná doba od prvních projevů po stanovení diagnózy v ČR²

Jaké jsou nejčastější příznaky axiální SpA?⁵



Bolest v oblasti hýždí



Bolest zad v noci



Ranní ztuhlost



Entezitidy



Zhoršená pracovní schopnost



Únava



Zhoršená kvalita života



Omezená mobilita

Kdy odeslat pacienta na revmatologii⁴

Pokud má pacient:

A zároveň splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

Zánětlivá bolest zad

nebo

Sakroiliitida na RTG nebo MRI

Pouze pokud je výsledek k dispozici, není vhodné indikovat pro screening.

nebo

HLA-B27+

Je nutné odeslat pacienta k revmatologovi

Chronické bolesti zad trvající déle než 3 měsíce, které se objevily ve věku do 45 let.

Jak se liší zánětlivá bolest zad od mechanické bolesti zad?⁴⁻⁶

Zánětlivá bolest zad



Zmírňuje se cvičením



Ranní ztuhlost dolní části zad > 30 min



Maximum ve druhé polovině noci (budi ze spánku)



Provázena elevací zánětlivých parametrů

Mechanická bolest zad



Vázána na pohyb, s úlevou v klidu



Často prudká, vystřelující

Literatura: 1. Sieper J, Poddubnyy D. *Lancet* 2017; 390: 73–84. 2. Forejtova, S., et al. (2008). *Clin Rheumatol* 27(8): 1005–1013. 3. Rudwaleit et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25–31. 4. Šenolt L, Mann H, Herle P. *Revmatologie*. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. *SVL ČLS JEP*, 2014. 5. Pavelka K, Horák P, Mann H, Šenolt L, Štěpán J, Vencovský J. *Revmatologie*, 2. aktualizované a rozšířené vydání. Maxdorf 2018 6. Deyo RA, et al. *N Engl J Med*. 2001; 344: 363–70. 7. <https://www.uptodate.com/contents/axial-spondyloarthritis-including-ankylosing-spondylitis-beyond-the-basics#1> Datum přístupu leden 2020. 8. <https://nass.co.uk/> [Datum přístupu leden 2020]. 9. Bohn R, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36: 263–74. 10. Strand V and Singh JA. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92: 555–64. 11. Rudwaleit M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1251–2. 12. Kiltz U, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 1771–6.

Závěr

U mladších dospělých pacientů s chronickou bolestí zad je třeba dobře odebrat anamnézu a v diferenciální diagnostice odlišit zánětlivý charakter bolesti. U pacientů se zánětlivým charakterem bolesti zad je vhodné stanovit sedimentaci erytrocytů, krevní obraz, CRP a HLA B27. Žádný z těchto laboratorních testů ale není diagnostický pro spondyloartritidu. V suspektních případech je na místě rentgenové vyšetření, které ale může být zejména v počátku onemocnění bez nálezu, nebo vyšetření magnetickou rezonancí. V léčbě je možné nasadit nesteroidní

antiflogistika. Pacienty mladší 45 let s chronickou zánětlivou bolestí zad, popř. pozitivitou HLA B27 nebo nálezem sakroileitidy na zobrazovacím vyšetření je vhodné odeslat na revmatologické pracoviště. Časné stanovení diagnózy SpA znamená větší šanci na úspěch léčby a snížení rizika vzniku nevratného poškození.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Přednáška a článek byly podpořeny společností Novartis

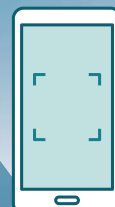
CZ2105313715/05/2021.

LITERATURA

1. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1000–1008.
2. Braun J, Baraliakos X. In: Hochberg MC, et al. eds. *Rheumatology*. 6th ed. 2014: 960–969.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Özgöçmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 777–783.
4. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, Dougados M, Géher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van der Linden S, Wendling D, Böhm H, van Royen BJ, Braun J: 'ASsessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4): 442–452.
5. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11): 1921–1925.
6. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(5 Suppl 51): S80–S84.
7. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* 2006; 78: 4–11.
8. Franke LC, Ament AJ, van de Laar MA, Boonen A, Severens JL. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(4 Suppl 55): S118–123.
9. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 Suppl 3(Suppl 3): iii8–18.
10. Forejtová S, Mann H, Stofa J, Vedral K, Fenclová I, Némethová D, Pavelka K. Factors influencing health status and disability of patients with ankylosing spondylitis in the Czech Republic. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(8): 1005–1013.
11. Keat A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Cornell T, MacKay K, Skerrett J, Van Rossen L, Wordsworth BP. Improving the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(11): 1936–1939.
12. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(5): 659–663.
13. Šenolt I, Mann H, Herle P a výbor ŘS ČLS JEP. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. *Revmatologie, SVL ČLS JEP* 2014.

Recenzované články na téma **covid-19**, které vycházejí v našich odborných časopisech, najdete v plném znění na **www.solen-covid.cz**

Akutní infekce horních cest dýchacích a jejich management / Akutní respirační infekce – symptomatická samoléčba u dospělých / Mohou sérologické metody pomoci při diagnostice covid-19 v případech opakované falešné negativity výsledku PCR testu? / Nejčastější chyby při používání osobních ochranných pomůcek / Koagulopatie asociovaná s onemocněním covid-19 / Etické konotace léčby onemocnění covid-19 / Molekula erdosteine společností Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s covid-19 / Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteine / Suplementace vitamínu D jako důležitý faktor v prevenci a léčbě onemocnění covid-19: aké máme důkazy? / Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená tromboprofylaxe / Zpráva z TCT 2020 / Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie / Jsou vakcíny bezpečné? ... A ŘADA DALŠÍCH ČLÁNKŮ



Doporučené postupy léčby arteriální hypertenze ve světle pandemie covidu-19; existuje důvod ke změnám?

Na kongrese 16. Interní medicína pro praxi vysílaném on-line z Olomouce 30. dubna 2021 zazněla přednáška Doporučené postupy léčby arteriální hypertenze ve světle pandemie covidu-19; existuje důvod ke změnám? věnovaná platným doporučením pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. MUDr. Pavel Rutar ve své přednášce vycházel zejména z doporučení vydaných Evropskou kardiologickou společností (ESC) a Evropskou společností pro arteriální hypertenzi (EHC) v roce 2018. V první části přednášky se věnuje některým důležitým faktům obsaženým v těchto doporučených postupech, zejména s ohledem na jejich dopad do každodenní klinické praxe. Druhá část jeho přednášky pak byla věnována tématu mnohokrát skloňovanému v posledním roce, tedy případnému vztahu mezi onemocněním covid-19 a antihypertenzní terapií.

EHC/ESC doporučení pro management arteriální hypertenze z roku 2018

I přes to, že v roce 2020 byla vydána nová mezinárodní doporučení pro léčbu arteriální hypertenze, nepřinesla do naší praxe zásadní novinky, jako se tomu stalo v roce 2018 při publikaci klinických doporučených postupů EHC/ESC, které ve srovnání s verzí z roku 2013 vedly k zavedení několika podstatných změn. V doporučeních EHC/ESC z roku 2018 je významnější prostor věnován diagnostice arteriální hypertenze mimo zázemí ambulance, tedy v domácím prostředí, větší důraz je kladen na dosahování cílových hodnot krevního tlaku (TK), přičemž je zde zřetelně vidět obecný posun k proaktivnějšímu způsobu léčby, který neopomíjí ani skupinu pacientů ve věku nad 65 let. Doporučení z roku 2018 rovněž významně řeší i otázku adherence pacienta k terapii, tedy neříkají již jen jakými léky a jakými kombinacemi léků máme léčit, ale i jakou formu léků máme zvolit.

Monitorace arteriálního krevního tlaku mimo ambulanci

Domácí monitorace arteriálního krevního tlaku je významnou metodou v diagnostice i následném sledování úspěchu léčby arteriální hypertenze. Monitorace TK v domácím prostředí je indikovaná nejen u pacientů, u kterých se po záchytu TK v ambulanci nad 140/90 mmHg snažíme potvrdit či vyvrátit diagnózu arteriální hypertenze, nýbrž i u pacientů, kteří při ambulantní kontrole vykazují hodnoty krevního tlaku v pásmu vyššího normálního tlaku, tedy hodnoty 130–139/85–89 mmHg. Až 15 % těchto „normotenzních“ pacientů jsou totiž ve skutečnosti nerozpoznaní hypertenici, a jedině domácí monitorace 24hodinovým TK Holterem či opakovaná domácí měření (2 až 3 měření TK 2x denně po pěti minutách klidu po dobu alespoň 3, lépe 6 až 7 dnů) nám dokáží tuto diagnózu správně stanovit. Za normotenzii při domácí automonitoraci krevního tlaku považujeme hodnoty TK do 135/85 mmHg, u TK Holter monitorace je pak hranice normy

pro dvacetičtyřhodinový průměr do 130/80, pro denní průměr do 135/85 mmHg a pro noční průměr do 120/70 mmHg.

Zahájení farmakoterapie a cíle léčby arteriální hypertenze

Mezní hodnoty indikující zahájení léčby arteriální hypertenze jsou pro ambulantní měření u pacientů do 80 let 140/90 mmHg a u pacientů nad 80 let 160/90 mmHg. Všem hypertonikům pochopitelně doporučujeme úpravu režimu a dodržování zásad zdravého životního stylu s přiměřenou dietou a pravidelnou aerobní aktivitou. Se zahájením farmakoterapie u hypertoniků můžeme vyčkat, jedná-li se o jinak zdravé jedince s arteriální hypertenzí I. stupně, kdy farmakoterapii zahájujeme po 3–6 měsících neúspěšných pokusů o režimová opatření. Naopak v případě stanovení arteriální hypertenze II. a vyššího stupně (hypertenici s hodnotami TK $\geq 160/100$ mmHg) zahájujeme farmakoterapii arteriální hypertenze bezodkladně u všech pacientů, bez ohledu na jejich komorbiditu. U rizikových pacientů (hypertenici s kardiovaskulárním onemocněním či orgánovým poškozením na podkladě arteriální hypertenze) je zahájení farmakoterapie arteriální hypertenze indikováno bez ohledu na její tíži, tedy již od I. stupně. U pacientů s významnou kardiovaskulární problematikou, zejména ischemickou chorobou srdeční (ICHS), pak zvažujeme zahájení či augmentaci stávající léčby již při hodnotách TK v pásmu vyššího normálního tlaku.

Při zahájení léčby arteriální hypertenze provádíme časnou korekci TK na hodnoty kolem 140/90 mmHg a v následujících třech měsících pak za monitorace klinického stavu pacienta a sledování tolerance léčby titrujeme medikaci k dosažení cílových hodnot krevního tlaku, tedy hodnot do 130/70–79 mmHg u pacientů do 65 let věku a 130–139/70–79 mmHg ve skupině pacientů nad 65 let (pokud takovouto korekci tolerují). Při titraci medikace je vždy nutné zvažovat individualitu pacienta a v řadě případů může být pomalejší korekce přínosnější než přehnaně účinná a nepříjemnými symptomy provázená rychlá korekce arteriálního krevního tlaku. Za každou cenu bychom se měli snažit vyhnout nežádoucí „hyper-

kompenzací“, tedy navození hodnot TK < 120/70 mmHg. Vyšší opatrnosti při titraci léčby je nutné dbát v populaci křehkých geriatrických pacientů a rovněž i v populaci pacientů s chronickou renální insuficiencí, u nichž je primárním cílem dosažení hodnoty TK < 140/70–79 mmHg a další titrace na nižší hodnoty krevního tlaku je indikována pouze u těch pacientů, kterým naší léčbou nenavodíme zhoršení jejich renálních funkcí.

Léčba arteriální hypertenze aneb když jedna je lepší než dva nebo dokonce tři

V léčbě arteriální hypertenze využíváme pět základních skupin léků – ACE inhibitory (ACEI), sartany neboli AT1 blokátory (AT1B), blokátory kalciových kanálů (BKK), betablokátory (BB) a diuretika. V rámci farmakoterapie arteriální hypertenze mezi sebou tyto jednotlivé skupiny léků kombinujeme, přičemž volba konkrétních kombinací je dána zejména individualitou pacienta, a tedy jeho komorbiditami. Dle současných doporučení zahajujeme terapii arteriální hypertenze dvoukombinací farmak (vyjma situací léčby křehkých geriatrických pacientů a pacientů s hodnotami TK ≤ 150 mmHg). Při nedostatečné kompenzaci krevního tlaku i po navýšení dávek pak léčbu rozšiřujeme na troj- nebo čtyřkombinační. Novinkou, která se objevila v doporučených postupech z roku 2018, je důraz na volbu správné formy antihypertenziv. Tím zásadním pro efekt farmakoterapie je totiž adherence pacienta k léčbě. Jen léky skutečně užívané mohou navodit klinický efekt. Spolupráci pacienta je vhodné zvyšovat opakovanou edukací a vysvětlováním prospěšnosti léčby, nicméně ještě významnějším hráčem na poli adherence k farmakoterapii je samotný rozpis léčby, respektive jeho jednoduchost. Z klinických studií jednoznačně vyplývá, že jednoduché dávkovací schéma, ideálně dávkování jednou denně, při co nejmenším počtu tablet, nejlépe tedy s jednou jedinou tabletou, dosahuje v praxi nejvyšší adherence. A právě toto je důvod, proč doporučení pro léčbu arteriální hypertenze z roku 2018 i z roku 2020 jednoznačně zdůrazňují preferenční využívání preparátů s fixní kombinací léčiv, a proč by tedy i pacient užívající troj- nebo čtyřkombinaci antihypertenziv měl užívat svou léčbu v jedné tabletě v jedné denní dávce.

Fixní kombinace léčiv

Preparáty s fixní kombinací léčiv musí stejně jako ostatní léčiva prokazovat kromě bezpečnosti i svou dostatečnou účinnost. Protože cílem těchto preparátů je zjednodušit schéma léčby, a ve většině případů tedy dávkovat jednou denně, je nezbytné, aby v těchto preparátech byla obsažena farmaka s dlouhodobým, ideálně dvacetičtyřhodinovým klinickým účinkem. Tuto vlastnost splňují z běžně užívaných antihypertenziv dostupných ve fixních kombinacích zejména perindopril, amlodipin, indapamid a telmisartan. Jedním z ukazatelů klinického denního pokrytí účinku farmaka je trough to peak ratio (T/P ratio), které nám říká, po jakou část dne přetrvává klinický účinek podané molekuly. U výše uvedených molekul se hodnoty T/P ratio pohybují kolem 90 až 100 %. Z betablokátorů má pak nejvyšší hodnotu T/P ratio, a tedy nejdelší klinickou účinnost, nebivolol. Hodnoty T/P ratio ostatních molekul běžně užívaných v léčbě arteriální hypertenze jsou povětšinou významně nižší, a svědčí tedy o kratším klinickém efektu těchto farmak (např. T/P ratio ramiprilu se pohybuje někde kolem 50–60 %, hydrochlorothiazidu dokonce kolem pouhých 33 %).

ACEI vs. sartany

Ačkoliv doporučené postupy EHC/ECS pro léčbu arteriální hypertenze z roku 2018 řadí ACEI na téměř totožné místo se sartany, je nutné si položit otázku, zda jsou tyto skupiny skutečně rovnocenné i ve všech dalších ohledech. Ačkoliv občas slyšíme, že „AT1B jsou ACEI bez kašle“, je nutné zachovat si nadhled a nepodléhat takovému nepřesnému zjednodušení. ACEI a sartany mají rozdílný způsob působení ve smyslu zásahu do renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), a tedy již z tohoto pohledu nelze očekávat, že budou mít stejné klinické účinky a stejné klinické dopady. ACEI jsou, ve srovnání s AT1B jednoznačně přínosnější co do redukce mortality pacientů s arteriální hypertenzí, cukrovkou či ICHS a jsou také efektivnější u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Postavení betablokátorů v léčbě arteriální hypertenze

Betablokátory jsou skupinou patřící mezi základní antihypertenziva, přičemž jsou jako první volba v léčbě arteriální hypertenze indikovány u pacientů, u kterých existuje k užívání betablokátoru kromě arteriální hypertenze i jiná indikace (typicky ICHS, fibrilaci síní nebo chronické srdeční selhání). Betablokátory jsou v léčbě arteriální hypertenze vhodné rovněž u prekoncepčních či gravidních, dále u pacientů s hyperkinetickou cirkulací či palpitacemi nebo u pacientek trpících vegetativními doprovodnými menopauzy. Při volbě konkrétní molekuly betablokátoru se pak primárně řídíme schválenými indikacemi jednotlivých molekul (ne každý betablokátor má indikaci např. k léčbě fibrilace síní nebo chronického srdečního selhání), a dále zohledňujeme jejich selektivitu. V případě, že nasazujeme betablokátor čistě z indikace arteriální hypertenze, je velmi výhodnou molekulou nebivolol. Nebivolol je ultraselektivní betablokátor 3. generace, nejselektivnější ze všech molekul betablokátorů. Jeho vysoká selektivita zaručuje výbornou toleranci léčby a výskyt minima nežádoucích účinků a dovoluje jeho využití např. i u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Nebivolol je z pohledu metabolismu glukózy a lipidového spektra metabolicky neutrální a svým vlivem na produkci NO v cévách navozuje vazodilataci, příznivě ovlivňuje erekci a příznivě zasahuje i do procesu aterosklerogeneze.

Indapamid vs. hydrochlorothiazid

Nejčastěji užívanými diuretiky z indikace arteriální hypertenze jsou indapamid a hydrochlorothiazid (HCT). Ač se jedná o léky ze stejné lékové skupiny, není mezi nimi rovnítko a jejich výsledný klinický efekt je rovněž značně rozdílný. Indapamid je metabolicky neutrální molekula, která kromě diuretického efektu navozuje i vazodilataci ovlivněním influxu kalcia do myocytů cévní stěny, a navíc snižuje senzitivitu katecholaminergních receptorů cév. Indapamid má pak i řadu dalších výhodných vlastností, které u HCT nenajdeme, např. schopnost navození redukce velikosti levé komory srdeční při dlouhodobé terapii nebo schopnost redukce albuminurie u diabetiků. Indapamid ve srovnání s HCT navíc navozuje významnější pokles krevního tlaku a má výhodnější a násobně delší klinický účinek (24 hodin vs. 12 hodin u HCT). Výskyt hypokalemie, jakožto nežádoucího účinku obou molekul, je u indapamidu i HCT srovnatelný.



Čas a zdraví jsou dvě drahocenná aktiva, která neuznáváme a neoceníme, dokud nebudou vyčerpána.

Denis Waitley

TONANDA[®]

perindoprilum, amlodipinum et indapamidum

Jednodušší léčba pro Vaše pacienty

1 měsíc po změně léčby
-14.4 / 9.0 mmHg
pokles TK

TK – krevní tlak

Ve studii  83% pacientů dosáhlo cílových hodnot TK za 4 měsíce¹

TONANDA

Základní informace pro předpis léčivého přípravku:

(připraveno podle schváleného Souhrnu údajů o přípravku)

Název přípravku: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Tonanda je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamid a amlodipinu, podáványi současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato form kombinace dávek není vhodná k zahajovací léčbě. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších osob a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilu snižena. Proto bude obvykle lékářské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 60 \text{ ml/min}$. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravek Tonanda podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena. **Pernášní podání:** 1 tableta denně jako jednotlivá dávka, užívaná nejpozději ráno a před jídlem. Tablety přípravku Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg a přípravku Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg mohou být podle potřeby rozděleny na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterékoli jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na draslíky dihydrodipiridinu nebo na kterékoli pomocnou látku. Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Závažná hypotenze. Šok (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce výtoku traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min); síly 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokaliémie. Obecně je tento léčivý přípravek nebezpečný v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se tablety přípravku Tonanda nesmí používat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neklépním dekompenzovaným srdečním selháním. Současné užívání přípravku Tonanda s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štrby nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen místní angioedém. Analýzy klinické studie byly desenzibilizace. Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícím život ohrožujícím anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedním blokátorem kyseliny (včetně vinyly). Pacienti užívající inhibitory ACE během dřívější lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) dostan-lištěm prodláží vzácné anafylaktoidní reakce ohrožující život. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoké propustných membrán (např. AN 69[®]) s současně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kalium šetřících diuretik se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu způsobí jaterní encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor během prvních dvou týdnů na hypotenzi a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními nedostatkostmi. Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí výtoku traktu levé komory s opatrností. Pozor u pacientů s inzulin-dependentním diabetem mellitem. V pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku, ale i hypokaliémie, snížené vylučování vápníku močí. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady soli s obsahem draslíku. Estramustin. Rakekadotril. Sirolimus, everolimus, temsirolimus. Baklofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové). Antidiabetika (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jiná léčiva vyvolávající hypokaliémie (amfotericin B (iv.), systémové glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetraksoaktid, stimulační laxativa). Srdeční glykosidy. Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (soli). Cyklosporin. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteolýzy, azolová antismykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem). Inhibitory MDR (jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus). Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, bezarka tečková). Grapefruitová šťáva. Dantrolen (infuze). Takrolimus. Simvastatin. Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Kortikosteroidy, tetraksoaktid. Jiná antihypertenziva. Alprazolam, cytosol nebo immunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid. Anestetika. Diuretika. Sympatomimetika. Zlaté. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měl vzt. vlivu obsluhy výskyt závratí nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** Během léčby byly pozorovány následující časté ($< 1/100$ až $< 1/10$) nežádoucí účinky: somnolence, závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy vidění, tinitus, palpitace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinky vztahující se k hypotenzii), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, sucho v ústech, dysgeuzie, porucha chuti, změna chuti, průjem, zácpa, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární erupce, otok kotníků, svalové křeče, edém, periferní edém, ústava, asténa. **Balení:** všechny síly po 30 a 90 tabletách. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

Datum poslední revize textu SPC: 24.7.2020.

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

Registrační číslo: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: S8/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: S8/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: S8/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: S8/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: S8/350/14-C.

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Neptez2018 veřejná informační služba: tel./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/leiva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
180 00 Praha 8 - Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

Reference: 1. Brugal J, Chazova E, Gaciong Z, Simic D, Vajer P, Zeljevan, Jelakovic B. Precious trial confirms safety and efficacy of guideline's single-pill combination strategy. In: ESH/ISH Meeting Glasgow; April 11-14, 2021, p. 1.

Antihypertenziva a covid-19

V důsledku propuknutí pandemie covidu-19 a vzhledem k tomu, že arteriální hypertenze je jedním z onemocnění, které zvyšuje riziko těžkého průběhu covidu-19, byla od počátku roku 2020 všechna antihypertenziva pod drobnohledem, přičemž zrak vědců se upíral zejména ke skupině ACEI a AT1B, neboť u těchto molekul je předpoklad indukce angiotenzin konvertujícího enzymu typu 2 (ACE2), který slouží jako receptor pro SARS-CoV-2 a vyskytuje se na buněčných membránách pneumocytů II, endotelu a na buněčných membránách řady dalších buněk. Aktivace ACE2 vede k hned několika nežádoucím dějům – k rozvoji proinflamatorních pochodů, vazokonstrikci, zhoršení oxidativních funkcí a zvýšení rizika trombózy. V současnosti již máme k dispozici výsledky řady klinických studií, které nám poskytují odpovědi na otázky vztahu antihypertenziv a covidu-19. Reynoldyho studie z června 2020 z New Yorku zkoumala na vzorku 12 594 pacientů testovaných na SARS-CoV-2 souvislost mezi rizikem akvirování tohoto viru a užíváním antihypertenzní medikace a dále vztah mezi závažností průběhu covidu-19 u pacientů užívajících antihypertenziva. Tato studie neprokázala souvislost mezi pozitivitou testu a jakoukoliv antihypertenzní medikací, stejně jako neprokázala asociaci mezi antihypertenzní medikací a horším průběhem covidu-19. Ani retrospektivní populační studie ze sedmi madridských nemocnic publikovaná De Abajem v Lancetu v květnu 2020, která zkoumala vzorek 1 139 pacientů, k nimž byl vybrán desetkrát větší kontrolní vzorek pacientů, neprokázala, že by terapie ACEI či AT1B zvyšovala riziko hospitalizace pacientů s covidem-19. Řada dalších menších studií zaměřujících se na vliv ACEI a AT1B na průběh covidu-19 pak souhlasně došla k obdobným závěrům, tedy nebylo prokázáno, že vysazení ACEI či AT1B u pacientů s covidem-19 zlepší jejich prognózu. Naopak, neuváženým vysazením této medikace můžeme zvýšit kardiovaskulární mortalitu našich pacientů v důsledku dekompenzace jejich chronického kardiovaskulárního onemocnění.

Závěr

V léčbě arteriální hypertenze vycházíme zejména z kombinační terapie za současné preference využívání molekul s dlouhodobým klinickým účinkem. S ohledem na zvýšení adherence pacienta k terapii se snažíme maximálně využívat fixních kombinací léčiv. Asi nejtýpějšími molekulami ze skupiny antihypertenziv splňujícími obě tyto podmínky jsou perindopril, amlodipin a indapamid. Při volbě antihypertenziv vycházíme ze znalostí základních skupin antihypertenziv, přičemž je nutné brát v potaz, že mezi klinickými účinky ACEI a sartanů není rovnítko, a AT1B bychom tedy měli využívat až v případě, že pacient netoleruje výhodnější molekuly ze skupiny ACEI. Betablokátory jsou stále jednou ze základních skupin antihypertenziv, které využíváme v terapii hypertoniků, zejména pokud pro jejich užití nacházíme i další indikaci (ICHS, fibrilace síní, chronické srdeční selhání). Betablokátory jsou výhodné i u prekoncepčních či gravidních a u pacientů se známkami hyperkinetické cirkulace či palpitacemi. Z betablokátorů jednoznačně preferujeme moderní selektivní molekuly, přičemž nejselektivnějším betablokátozem na trhu je nebivolol, který se vyznačuje ojedinelým působením cestou NO, čímž mimo jiné například příznivě zasahuje i do procesu aterogeneze. Současná antihypertenziva jsou i v době pandemie covidu-19 bezpečná. Neexistují reálné důvody k paušálnímu vysazování či změnám antihypertenzní medikace z důvodu covidu-19. Úprava aktuální antihypertenzní terapie je u pacientů s probíhajícím onemocněním covid-19 na místě jen v případě, že u nich v důsledku onemocnění dojde k rozvoji systémové hypotenze, renální insuficience apod. Neuvážené vysazení ACEI či AT1B nebo i jiných antihypertenziv z indikace covidu-19 může ve svém důsledku pacienta poškodit rozvojem dekompenzace jeho chronického kardiovaskulárního onemocnění.

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

- f odemykáme články k aktuálním tématům**
- f upozorňujeme na blížící se vzdělávací akce**
- f informujeme o nových on-line kurzech s registrací zdarma**
- f připravujeme soutěže o vstupenky na kongresy a předplatné časopisů ...**

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>



Jsou cílové hodnoty kontroly krevního tlaku nastavené správně?

Jedno z kardiologických témat na 16. konferenci Interní medicína pro praxi, která proběhla on-line 30. dubna 2021, se týkalo kompenzace krevního tlaku. MUDr. Petra Vysočanová vysvětlila, že aktuální mezinárodní doporučení pro léčbu hypertenze nově uvádějí nejen optimální doporučený postup, ale také tzv. minimální (nezbytně nutný) postup u každé položky diagnostiky a léčby hypertenze. Zcela nezbytné je např. správné měření krevního tlaku s využitím ambulantního a domácího monitorování. Shrnuje jednotlivé kroky léčby hypertenze, která by měla u většiny pacientů začínat fixní dvojkombinací a cílit na hodnoty TK < 130/80 mm Hg. Připomněla potřebu došetření orgánových komplikací u osob s hypertenzí, pravidelných kontrol TK a včasné reakce na zvýšení nebo nedostatečný pokles hodnot. Také doložila, že i distanční léčba hypertenze je možná při dodržení konkrétních zásad.

Minimální doporučení pro léčbu hypertenze

Kompenzace krevního tlaku (TK) u pacientů s hypertenzí není v klinické praxi uspokojivá (1). Jak již bylo uvedeno, dokonce v sekundární prevenci po prodělaném IM nedosahuje 60 % pacientů cílových hodnot TK. Doporučené postupy pro léčbu hypertenze z roku 2020 dělí veškerá doporučení na optimální a nezbytná (minimální) (2).

Stěžejní pro kontrolu TK je jeho správné měření u sedícího pacienta po 5minutovém klidu pomocí manžety vhodné velikosti a certifikovaného přístroje. Jako hranice hypertenze stále platí hodnota 140/90 mm Hg. Nová doporučení ovšem zjednodušují dělení jednotlivých pásem hypertenze pouze do 2, kdy rozlišujeme mírnou hypertenzi s TK < 160/100 mm Hg a hypertenzi při hodnotách ≥ 160/100 mm Hg.

Určitě neplatí, že u každého pacienta, kterému je poprvé naměřen TK ≥ 140/90 mm Hg, je nutné hned zahájit léčbu. V ambulanci interního lékaře by mělo být běžným postupem ABPM/HPBM, které může potvrdit nebo vyloučit hypertenzi bílého pláště, popř. hypertenzi maskovanou. Dokonce i při poprvé naměřeném TK ≥ 160/100 mm Hg je třeba hypertenzi potvrdit opakovaným měřením, a to do 2 týdnů nebo pomocí APBM/HPBM.

Změřit TK ale nestačí. Je třeba vyšetřit stav cílových orgánů (mozek, ledviny, srdce). Zcela nezbytné je proto vyšetřit sérový kreatinin, glomerulární filtraci, případnou albuminurii a provést vyšetření EKG.

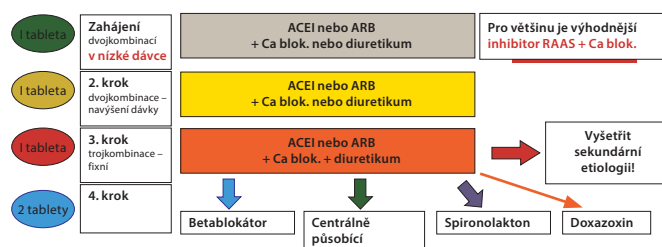
Jako cílovou hodnotu TK u pacientů s hypertenzí uvádějí mezinárodní doporučení 130/80 mm Hg ve většině případů. Výjimku tvoří pacienti starší 65 let, kde je cílová hodnota TK 130–139/70–79 mm Hg. TK by ale neměl klesnout pod 120/70 mm Hg. Bylo doloženo, že každé snížení TK vede k poklesu rizika KV příhod, ovšem u nemocných starších 65 let může být snižování pod 120/70 mm Hg nepříznivé.

Cílem antihypertenzní léčby je dosáhnout kompenzace hypertenze do 3 měsíců od zahájení terapie. Minimálním výsledkem léčby po 3 měsících by měl být pokles TK o 20/10 mm Hg. Metaanalýza studií s antihypertenzivy ukázala, že pokles STK o 20 mm Hg je spojen se snížením rizika ICHS o 25 %, rizika CMP o 26 %, rizika chronického srdečního selhání o 37 %, rizika KV příhody o 41 % a celkové mortality o 35 % (3). Významného přínosu je dosaženo již při snížení STK o 10 mm Hg.

Iniciálně kombinovaná terapie hypertenze v jedné tabletě

Optimální léčebná strategie u pacientů s hypertenzí v současné době (4) zahrnuje zahájení léčby dvojkombinací účinných látek v 1 tabletě, a to ACEI nebo sartanu + blokátoru Ca kanálu (BKK) nebo diuretika v nízkých dávkách. Pouze u pacientů s mírnou hypertenzí a nízkým KV rizikem, či u jedinců starších 80 let je vhodná monoterapie. Ve druhém kroku dávku antihypertenziv v dvojkombinaci zvyšujeme. Ve třetím kroku léčby hypertenze podáváme trojkombinaci látek: ACEI/sartan + BKK + diuretikum, ovšem opět v jediné tabletě. Ve čtvrtém kroku se přidává do kombinace spironolakton 25 mg nebo β-blokátor nebo α-blokátor nebo doxazosin. Podávají se tedy již 2 tablety (Obr. 1). BB přidáváme u pacientů s ICHS, s chronickým srdečním selháním nebo u žen plánujících graviditu. U pacienta s rezistentní hypertenzí je třeba vyloučit sekundární příčiny, jako je syndrom spánkové apnoe, primární hyperaldosteronismus, renoparenchymatózní hypertenze či stenóza renální tepny. Došetřování sekundární etiologie hypertenze není přínosem u starších pacientů (nad 70 let), u multimorbidních nespolupracujících nemocných a u sekundární hypertenze, kde není plánována kauzální léčba.

Obr. 1. Optimální léčebná strategie u hypertenze v roce 2021 (4)



ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB – blokátor receptoru 1 pro angiotenzin II

Minimálním doporučením podle aktuálních mezinárodních standardů je dosažení kompenzace TK pomocí jakéhokoliv antihypertenziva, které pacient toleruje.

Záměrem léčby není samozřejmě jen pokles TK, ale především snížení rizika ICHS a CMP, které bylo při účinné kompenzaci TK trojkombinací antihypertenziv prokázáno. Studie PIANIST5 navíc ukázala, že ani při dramatickém snížení TK postupně intenzifikovanou trojkombinací perindopril + indapamid + amlodipin nedošlo k nárůstu výskytu nežádoucích účinků, jako jsou otoky kotníků, hypotenze nebo kašel. Pokud se týká obav z hypotenze, v současné době nejpoužívanější – výše uvedená – trojkombinace antihypertenziv vykazuje u jednotlivých účinných dávek jiný nástup účinku, a proto není spojena s rizikem prudkého poklesu tlaku po podání tablety. Snášenlivost této kombinace je výborná a při dlouhodobém podávání dochází k trvalému snížení TK s minimálním kolísáním hodnot.

Vývoj dosahované kompenzace krevního tlaku během posledních let je sice příznivý, ovšem zejména u starších pacientů. A přitom právě u osob do 60 let věku existuje nejtěsnější závislost mezi hodnotou TK a výskytem KV onemocnění (6).

Kompenzaci TK mohou díky zlepšení adherence velmi příznivě ovlivnit fixní kombinace antihypertenziv. Analýza 44 studií prokázala, že fixní kombinace stejných účinných látek v 1 tabletě v porovnání s jejich volnou kombinací zvyšuje adherenci, perzistenci, pravděpodobnost snížení STK i DTK a dosažení cílových hodnot TK (7). Jakákoliv fixní kombinace vykazuje delší setrvání na léčbě než volná kombinace (8).

Terapeutická inercie v léčbě hypertenze

Kombinovaná léčba hypertenze je doporučena již od zahájení léčby. Bylo zjištěno, že při postupné titraci a intenzifikaci antihypertenzní léčby zahájené v monoterapii je během 2 let dosaženo stejného poklesu TK jako při zahájení léčby kombinací antihypertenziv, avšak během této doby dojde k významně většímu počtu KV příhod ve skupině s postupnou titrací (9). Při postupné titraci antihypertenzní léčby může z důvodu terapeutické inercie docházet k opoždění intenzifikace léčby. Pacient s STK 160–169 mm Hg naměřeným při vyšetření u lékaře má pravděpodobnost intenzifikace léčby pouze 21 % (10). Ani při zahájení léčby hypertenze fixní kombinací nelze zapomínat na pravidelné vyhodnocení potřeby intenzifikace léčby.

LITERATURA

1. Bangalore S, Messerli FH, Ou FS, Tamis-Holland J, Palazzo A, Roe MT, Hong MK, Peterson ED; CRUSADE Investigators. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31(5): 552–560.
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6): 1334–1357.
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957–967.
4. Kjeldsen SE, Messerli FH, Chiang CE, Meredith PA, Liu L. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(10): 1685–1697.
5. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(2): 137–145.
6. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure

Příčiny terapeutické inercie ze strany lékaře zahrnují nedostatečnou diagnostiku, nezahájení léčby včas, nevyužívání kombinací, pomalou titraci či nedostatek času. Postup ale musí být individuální. Ne každé ponechání pacienta s TK > 140/90 mm Hg na dosavadní léčbě znamená terapeutickou inercii. Může jít o případy, kdy nebyla zvýšená hodnota TK ověřena např. pomocí HBPM/APBM, kdy má lékař legitimní pochybnost o kvalitě měření TK, pokud je další snižování TK rizikové či pokud je více naléhavý jiný medicínský problém, nebo pokud není léčba dostupná, např. z důvodu intolerance ze strany pacienta.

Ve snaze potlačit diagnostickou a terapeutickou inercii u pacientů s hypertenzí bychom měli:

- pravidelně a správně měřit krevní tlak,
- včas reagovat na zvýšení jeho hodnot,
- došetřovat orgánové komplikace,
- využívat kombinované antihypertenzní léčby od počátku terapie a
- neodkládat eskalaci léčby.

Distanční léčba hypertenze

Nejnovější údaje ukazují, že lze dosáhnout dobré kontroly TK i při distanční léčbě (11) pomocí moderních metod ke komunikaci. Podmínkou je ale validovaný tonometr pro domácí měření TK, který není starší než 5 let, cílový TK < 135/85 mm Hg, vypracovaný plán domácího měření TK (3–7 dnů v týdnu 2× denně) a plán typu a frekvence komunikace pacienta s lékařem.

Závěr

Při léčbě hypertenze není cílem jen snížit krevní tlak, ale především riziko KV příhody a úmrtí z KV příčin. Hypertenze patří stále mezi hlavní faktory ovlivňující mortalitu ve vyspělých zemích. Jde přitom o velmi snadno terapeuticky ovlivnitelný KV rizikový faktor a jeho dobrá kompenzace stojí za vynaložené úsilí.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

- and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014; 383(9932): 1899–1911.
7. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021; 77(2): 692–705.
8. Putignano D, Orlando V, Monetti VM, Piccinocchi G, Musazzi UM, Piccinocchi R, Minghetti P, Menditto E. Fixed Versus Free Combinations Of Antihypertensive Drugs: Analyses Of Real-World Data Of Persistence With Therapy In Italy. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 1961–1969.
9. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lefebvre MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013; 61(2): 309–318.
10. Andrade SE, Gurwitz JH, Field TS, Kelleher M, Majumdar SR, Reed G, Black R. Hypertension management: the care gap between clinical guidelines and clinical practice. *Am J Manag Care*. 2004; 10(7 Pt 2): 481–486.
11. Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, Chappell LC, Green BB, Kario K, Logan AG, Magid DJ, McKinstry B, Margolis KL, Parati G, Wakefield BJ. Evidence and Recommendations on the Use of Telemedicine for the Management of Arterial Hypertension: An International Expert Position Paper. *Hypertension*. 2020; 76(5): 1368–1383.



TRIPLIXAM®
perindopril arginin / indapamid / amlodipin



Můžeme snížit riziko rekurentního infarktu myokardu?

Ve své přednášce v rámci 16. konference Interní medicína pro praxi, která proběhla on-line 30. dubna 2021, připomněla MUDr. Eva Kociánová kardioprotektivní význam kombinace β -blokátoru s ACE inhibitorem u pacientů po prodělaném infarktu myokardu a zdůraznila kompenzaci lipidemie, krevního tlaku a tepové frekvence k cílovým hodnotám nastaveným na základě stanovení velmi vysokého nebo extrémního kardiovaskulárního rizika u těchto pacientů. Poukázala na nízkou adherenci pacientů po IM k léčbě a potřebu opakované edukace a využití fixních kombinací léků pro její zvýšení, protože adherence k léčbě zásadním způsobem ovlivňuje prognózu těchto pacientů.

Úvod

Problematika sekundární prevence infarktu myokardu (IM) je velmi široká. V ČR máme téměř 85 000 pacientů po IM a podle údajů ÚZIS přibýlo za rok 2018 přes 22 000 nových.

Cílem sekundární prevence IM je zpomalení progresu aterosklerózy, snížení rizika trombózy na aterosklerotickém plátu, zamezení fibrotizace a remodelace ischemického ložiska, prevence opakování příhody a prodloužení života. Používáme k tomu pětici farmak: duální antiagregaci ticagrelor + clopidogrel, kyselinu acetylsalicylovou, statin, β -blokátor (BB) a ACE inhibitor (ACEI).

Důkazy o přínosu BB a ACEI u pacientů po infarktu myokardu

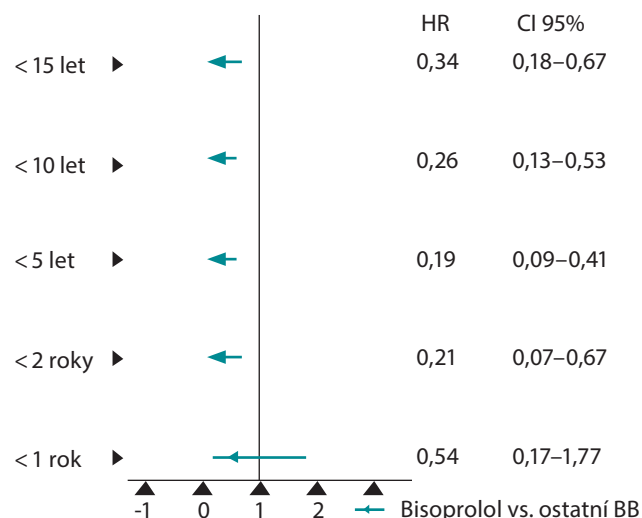
U pacientů s kardiovaskulárním (KV) onemocněním je přítomna hyperaktivace sympatického nervového systému a systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Oba mechanismy přispívají k nárůstu krevního tlaku a poškození cílových orgánů. Hyperaktivace těchto systémů se navzájem potencují (1–4). Proto je jejich duální blokáda cestou, jak tento patofyziologický proces přerušit. Podle aktuálních mezinárodních doporučených postupů (5–8) je vhodné podávat BB a ACEI u všech pacientů po non-STEMI (IM bez elevace úseku ST), u pacientů s chronickým koronárním syndromem, u pacientů s dysfunkcí levé komory po STEMI (IM s elevací úseku ST), u jedinců, kteří mají ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a současně hypertenzi a u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (rEFHF). Přínos podávání ACEI a BB u těchto pacientů dokládá mimo jiné metaanalýza studie Brugts (9), zahrnující 11 418 pacientů s ICHS, diabetem nebo cévní mozkovou příhodou (CMP) v anamnéze. Přidání ACEI perindoprilu k BB bylo u těchto pacientů spojeno se snížením rizika složeného sledovaného parametru zahrnujícího KV mortalitu, nefatální IM a nefatální CMP o 20 %. Riziko IM kleslo o 23 % a celková mortalita o 22 %.

Diskutovanou otázkou je podávání BB po IM bez přítomnosti dysfunkce levé komory. Přestože se doporučení mění, v reálné klinické praxi se u těchto pacientů BB předepisují a tento postup je v souladu s výsledky metaanalýzy 7 studií (10), která prokázala snížení celkové mortality o 21 % u pacientů po STEMI se zachovanou ejekční frakcí při léčbě BB. Bisoprolol

disponuje dlouhodobými daty, které dokládají významné snížení celkové mortality v porovnání s ostatními BB (nebivolol, metoprolol) v horizontu až 15 let (Obr. 1) (11).

Obr. 1. Významně nižší mortalita při dlouhodobé léčbě bisoprololem v porovnání s ostatními BB (11)

Longitudinální mortalita: poměr rizik (HR) a 95% interval spolehlivosti (95% CI) při léčbě bisoprololem v porovnání s ostatními β -blokátory (BB)



Porovnání kombinace BB + ACEI s BB + AT₁ blokátor (sartan) u pacientů po non-STEMI ukázalo významně větší snížení celkové i KV mortality ve skupině s ACEI (12). ACEI mají prokázané kardioprotektivní účinky, přičemž velký objem důkazů je k dispozici u perindoprilu. Metaanalýza 20 studií zahrnujících pacienty s hypertenzí ukázala po mediánu sledování 4,3 roku snížení celkové mortality při léčbě perindopilem o 13 % (13). Ve studiích s vysoce rizikovými pacienty snížil perindopril riziko IM o 28 % (14) a u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) snížil tento ACEI 5letou mortalitu o 30 % (15).

Role adherence k léčbě u recidivujících AKS

Je známo, že značná část pacientů nedodrжуje předepsanou preventivní KV léčbu a podle odhadů lze v Evropě přičíst asi 9 % všech KV

příhod právě této non-adherenci (6). Tuto situaci ilustruje následující případ pacienta.

Kazuistika

Na kontrolu do ordinace internisty přichází muž narozený v roce 1949, který před 4 měsíci prodělal AKS. Subjektivně nemá žádné potíže, uvádí, že léky užívá pravidelně, ale nepamatuje si názvy ani počet tablet. Kouření omezil pouze částečně, pohybovou aktivitu nerozšířil a od propuštění z nemocnice přibral 2 kg (tělesná hmotnost 97 kg). Má nekompenzovanou hypertenzi (142/88 mm Hg), tachykardii (92/min) a hladina LDL cholesterolu (po nasazení statinu) u něj vzrostla z hodnoty 3,1 mmol/l při propuštění z nemocnice na 3,2 mmol/l. Tyto výsledky vzbuzují dojem non-adherence pacienta k předepsané farmakoterapii.

Taková situace není neobvyklá. Bylo zjištěno, že první 4 měsíce po IM nedodrží léčbu 22 % pacientů a 2 roky po IM dokonce 64 % pacientů (16). Non-adherence ke KV preventivní léčbě je přitom spojena se zvýšením celkové mortality o 74 % a rizika koronární revaskularizace o 32 % (17). Nedodržování léčby ACEI lze přičíst zvýšení celkové mortality o 74 % a nedodržování léčby BB o 50 % (17). Pacienti po IM ale často nedodrží ani další doporučené farmakologické a nefarmakologické postupy. Studie, která hodnotila dosažení 6 cílových parametrů sekundární KV prevence (LDL cholesterol < 1,8 mmol/l, STK < 140 mm Hg, normoglykemie, pravidelná fyzická aktivita, zanechání kouření a adherence k farmakoterapii statinem, BB a ACEI), ukázala, že po 2 letech splnilo všech 6 cílů pouze 3,5 % pacientů. U 46 % pacientů došlo k recidivě velké KV příhody (18).

Non-adherence k léčbě má vždy svoji míru, a proto byl stanoven práh tzv. škodlivé non-adherence, kterou lze definovat jako < 80 % dní krytých lékem.

Kde máme rezervy v sekundární prevenci po IM

Prvním z pilířů správné sekundární KV prevence je dobře stanovené KV riziko pacientů po IM. Asi 80 % pacientů po AKS má velmi vysoké KV riziko, u zbývajících 20 % pacientů jde ovšem o extrémní KV riziko. Jedná se o jedince:

- s předchozí vaskulární příhodou v posledních 2 letech,
- s víceetážovou aterosklerózou (v koronárních tepnách, periferních tepnách, karotických tepnách),
- s doloženým postižením více koronárních tepen,
- s familiární hypercholesterolemií,
- s diabetem + dalším rizikovým faktorem (zvýšení HsCRP > 3, lipoproteinu a > 50 mg/l či eGFR < 60 ml/min),
- se SCORE > 20 % (5).

Tyto pacienty je třeba vyhledávat a snažit se u nich dosáhnout přísnějších cílů.

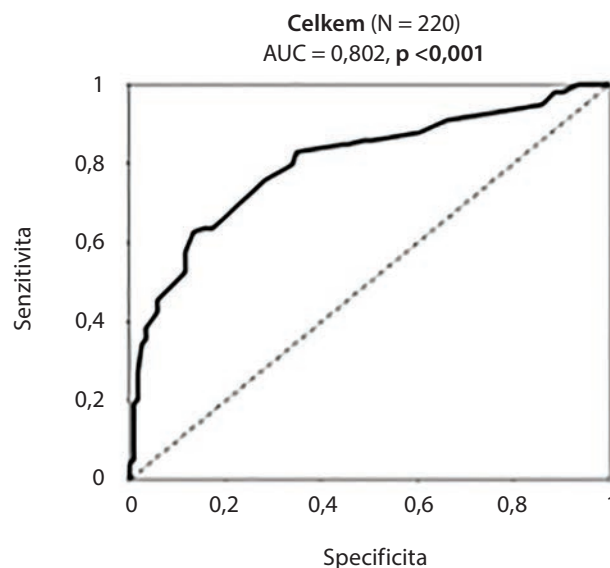
Druhým pilířem je kompenzace hypertenze. Průzkum provedený v ČR v roce 2018 ukázal, že hypertenzi má 91,9 % pacientů s ICHS (19). Podle výsledků studie EUROASPIRE V nemá v ČR kompenzovaný krevní tlak 60 % pacientů s IM v anamnéze. Podle nových doporučení je navíc vhodné zvážit antihypertenzní léčbu i u pacientů s ICHS s vysokým normálním krevním tlakem (130–139/85–89 mm Hg).

Třetím pilířem sekundární KV prevence je kontrola tepové frekvence (TF) pacientů po IM. Zvýšení TF o 20/min zvyšuje riziko úmrtí z KV příčin zhruba o 40 %, což je stejný nárůst jako při zvýšení krevního tlaku o 15–20 mm Hg (20, 21). Vysoké riziko KV úmrtí mají zejména pacienti po IM s TF > 80/min.

Rezervu při zvýšení adherence k farmakoterapii po IM máme jistě v používání fixních kombinací. Tito pacienti užívají průměrně 6,3 tablety denně (19), což zvyšuje pravděpodobnost non-adherence. Podle doporučení ESC pro léčbu hypertenze z roku 2018 je užívání více než 5 tablet denně spojeno s rizikem velmi vysoké až úplné non-adherence. Fixní kombinace 2 účinných látek v 1 tabletě umožňuje lepší dodržování léčby. Podle nedávné studie zlepšují fixní kombinace adherence o 54 % a prostřednictvím zvýšení adherence zlepšují také prognózu pacientů (23).

Práce provedená na LF v Olomouci ukázala, že non-adherence k léčbě BB nebo fixní kombinací obsahující BB se dá dobře rozpoznat podle TF. Jako hraniční byla určena hodnota TF 75,5/min. Bylo zjištěno, že hodnota TF > 75,5/min ukazuje se specifitou 86,8 % a senzitivitou 62,6 %, že pacient neužívá předepsaný BB (Obr. 2) (24). TF je nutné při každém vyšetření pacienta měřit. Nejlépe u sedícího pacienta nejméně po 5 minutách v klidu, po změření krevního tlaku. Odečet má probíhat minimálně po dobu 30 s a může ho provádět zdravotní sestra. Při vysoké TF je třeba hned reagovat titrací dávky BB, u nemocných se srdečním selháním lze využít i ivabradin.

Obr. 2. Tepová frekvence > 75,5/min při léčbě BB svědčí pro non-adherenci (24)



AUC = plocha pod křivkou

Praktický návod pro sekundární prevenci u pacientů po IM

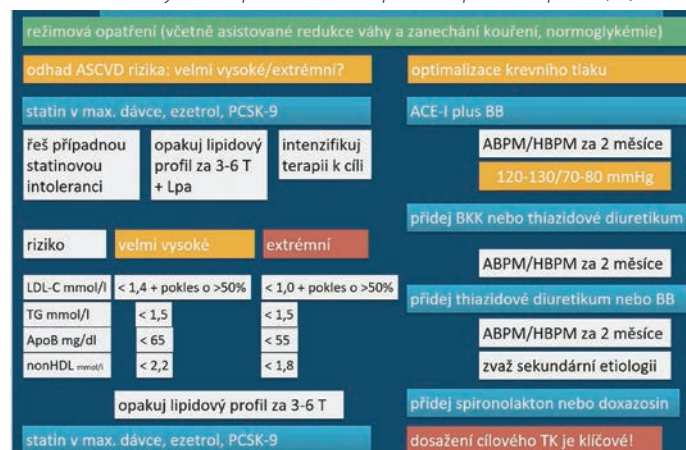
Pacienty po IM je třeba vést k dodržování režimových opatření zahrnujících asistovanou redukci tělesné hmotnosti, zanechání kouření a udržení normoglykemie. U každého pacienta by mělo být stanoveno KV riziko, tj. velmi vysoké vs. extrémní, protože cílové hodnoty léčby se u těchto skupin nemocných liší. U všech pacientů po IM je doporučen statin v maximální dávce, případně ezetimib a PCSK-9 inhibitor pro dosažení cílových hodnot lipidového profilu. Nutné je řešit případnou statinovou intoleranci. Lipidový profil má být vyšetřen každých 3–6 týdnů a v případě neuspokojivých hodnot je třeba promptně intenzifikovat hypolipidemickou léčbu k cílovým

hodnotám. Ty činí u pacientů s velmi vysokým KV rizikem u LDL cholesterolu < 1,4 mmol/l + pokles nejméně o 50 %, u triglyceridů < 1,5 mmol/l, u apoB < 65 mg/dl a u non-HDL cholesterolu < 2,2 mmol/l. V případě pacientů s extrémním KV rizikem jsou cílové hodnoty LDL cholesterolu < 1 mmol/l + pokles nejméně o 50 %, triglyceridů < 1,5 mmol/l, apoB < 55 mg/dl a non-HDL cholesterolu < 1,8 mmol/l. Dále je nezbytné u pacientů po IM kompenzovat krevní tlak. Základní antihypertenzní léčbou je ACEI + BB, přičemž po 2 měsících by mělo být provedeno ambulantní nebo domácí monitorování krevního tlaku (APBM/HBPM). Cílovou hodnotou je 120–130/70–80 mm Hg. Pokud není této hodnoty krevního tlaku dosaženo, je třeba přidat k antihypertenzní léčbě blokátor Ca kanálu nebo thiazidové diuretikum, opět po 2 měsících provést ABPM/HBPM a léčbu případně dále intenzifikovat. Dosažení kompenzace TK je klíčové, proto je při neúspěchu antihypertenzní léčby nutné vyloučit sekundární příčinu hypertenze a případně přidat k léčbě spironolakton nebo doxazosin (Obr. 3) (25).

Závěr

Cílem sekundární prevence u pacientů po IM je snížení jejich KV rizika, prevence recidivy koronární příhody a snaha o prodloužení života. Kombinace ACEI + BB je u této populace kardioprotektivní. U pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory (i asymptomatických) snižuje mortalitu

Obr. 3. Praktický návod pro sekundární prevenci pacientů po IM (25)



o 23 % a u pacientů se zachovanou ejekční frakcí působí proti remodelaci levé komory a rozvoji srdečního selhání. Je třeba mít na paměti, že již 6 měsíců po prodělaném IM neužívá polovina pacientů předepsanou medikaci vůbec, nebo ji užívá jen částečně. Základem udržení spolupráce pacienta je opakovaná edukace a co největší zjednodušení léčebného schématu s použitím fixních kombinací.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, Cannon CP, de Lemos JA, Elliott WJ, Finkelstein L, Gersh BJ, Gore JM, Levy D, Long JB, O'Connor CM, O'Gara PT, Ogedegbe G, Oparil S, White WB; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Hypertension. 2015; 65(6): 1372–1407.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006; 114(25): 2850–2870.
- Abraham WT, Greenberg BH, Yancy CW. Pharmacologic therapies across the continuum of left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 2008; 102(5A): 21G–28G.
- de Champlain J, Karas M, Toal C, Nadeau R, Larochelle P. Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. Can J Cardiol. 1999; 15 Suppl A: 8A–14A.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svitol P, Giliard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020; 41(3): 407–477.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsson T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021; 42(14): 1289–1367.
- 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, Widimsky 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.
- Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, Cannon CP, de Lemos JA, Elliott WJ, Finkelstein L, Gersh BJ, Gore JM, Levy D, Long JB, O'Connor CM, O'Gara PT, Ogedegbe G, Oparil S, White WB; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Hypertension. 2015; 65(6): 1372–1407.
- Brugts JJ, Bertrand M, Remme W, Ferrari R, Fox K, MacMahon S, Chalmers J, Simoons-Sel A, Boersma E. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual

- Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2017; 31(4): 391–400.
- Misumida N, Harjai K, Kernis S, Kanei Y. Does Oral Beta-Blocker Therapy Improve Long-Term Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Preserved Systolic Function? A Meta-Analysis. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016; 21(3): 280–285.
- Sabido M, Hohenberger T, Grassi G. Pharmacological intervention in hypertension using beta-blockers: Real-world evidence for long-term effectiveness. Pharmacol Res. 2018; 130: 191–197.
- 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.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. Eur Heart J. 2012; 33(16): 2088–2097.
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, Perrone-Filardi P. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(2): 131–42.
- Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Sugitani T, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Hori M, Komuro I; OACIS Investigators. Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. Am J Cardiol. 2014; 114(1): 1–8.
- Akincioglu A, Bowblis JR, Levin C, Jan S, Patel M, Crystal S. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. J Gen Intern Med. 2008; 23(2): 115–121.
- Ho PM et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. Am Heart J. 2008; 155: 772–779.
- Ergatoudes C, Thunström E, Rosengren A, Björck L, Bengtsson Boström K, Falk K, Fu M. Long-term secondary prevention of acute myocardial infarction (SEPA) - guidelines adherence and outcome. BMC Cardiovasc Disord. 2016; 16(1): 226.
- Hradec J. Klinické charakteristiky a farmakoterapie nemocných s chronickou ICHS v ČR v roce 2018 – výsledky průřezového průzkumu. Medicína pro praxi. 3/2019; 20: 225–232.
- Bangalore S, Messerli FH, Ou FS, Tamis-Holland J, Palazzo A, Roe MT, Hong MK, Peterson ED; CRUSADE Investigators. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. Eur Heart J. 2010; 31(5): 552–560.
- Tavazzi L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure? Eur Heart J. 2003 (Suppl G); 5: G15–G18.

22. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021–3104.

23. 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.

24. Kociánová E, Václavík J, Tomková J, Ondra P, Jarkovský J, Benešová K, Václavík T, Kamasová M, Táborský M. Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. Blood Press 2017; 26(5): 311–318.

25. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020; 75(6): 1334–1357.

E-SHOP SOLEN MEDICAL EDUCATION 20 let s vámi

Vydáváme knihy
oceňované odbornými
lékařskými společnostmi

Prohlédněte si **ukázky publikací**
dostupných v našem e-shopu
na **www.solen.cz**

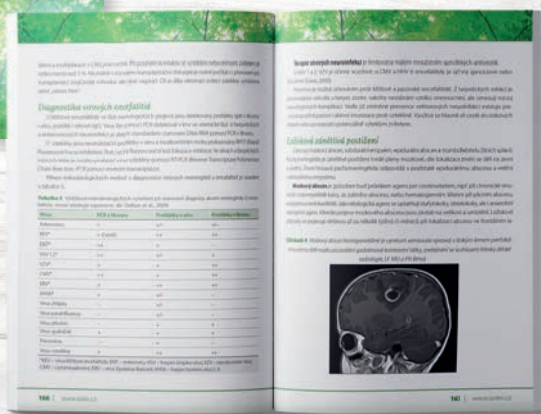
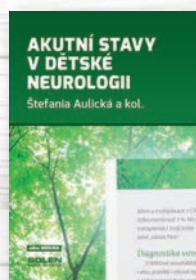


Cena děkana LF UP
za významnou publikační
činnost za rok 2013
v kategorii monografie
a 2. místo v literární soutěži
České internistické
společnosti.



Cena České onkologické společnosti
za nejlepší knižní publikaci 2017
a také 1. místo v soutěži České
urologické společnosti o nejlepší
vědeckou publikaci za rok 2017
v kategorii „Monografie nebo
postgraduální učební text“.

Aktuální NOVINKA:



Nezapomněli jste si zajistit předplatné na rok 2021?



ISSN 0042-773X (print) / ISSN 1801-7592 (on-line) www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

1
2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovac | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex

HLAVNÍ TÉMA
Co může internista udělat pro svého pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě
Význam dlouhodobé monitorace EKG
Patentní foramen ovale z pohledu intervenční kardiologie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
Následná péče po proděláném covid-19 a její úskalí
Včasná a souběžná terapie dyslipidemie a hypertenze: kdy ji začít a jak udržet dlouhodobě dobrou adherenci pacientů?
EMPEROR reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
Kdy ukončit léčbu hepatitidy B?

KOMENTÁŘE
Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Spojili jsme síly
Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN MEDICAL EDUCATION

**Od roku 2020 vychází 2 významné časopisy
pro internisty pod jednou hlavičkou**



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1040 Kč

Supplementa a odborné publikace
Aktuální informace
o připravovaných kongresech

Tradice od roku 1955

Nejnovější poznatky
zpracované renomovanými
autory a zacílené na
využitelnost pro praxi

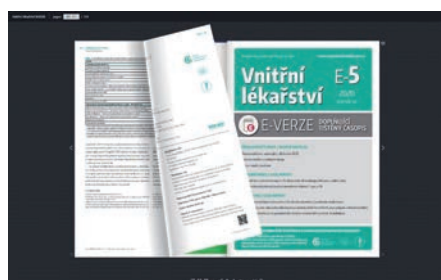
Orientace na lékaře
v ambulantních nemocnic
i v terénu



MLADÍ LÉKAŘI

8 čísel / rok
520 Kč

Fandíme mladým lékařům,
a proto předplatitelé
do 35 let získají 50% slevu.
Stačí jen při objednávce
do poznámky uvést rok narození.



**Elektronická verze časopisu
s dalšími články jako doplněk každého čísla
na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**

OBJEDNÁVEJTE

e-mailem předplatne@solen.cz

informace na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Recidivující chronické infekce močových cest (RIMC) – stará diagnóza a nová fakta

Na 16. konferenci Interní medicína pro praxi vysílaném on-line z Olomouce 30. dubna 2021 zazněla přednáška MUDr. Jiřího Emmera věnovaná recidivujícím (chronickým) infekcím močových cest. MUDr. Emmer ve své přednášce nejen vysvětlil etiopatogenezi, jejíž pochopení je zásadní pro správné vedení terapie, ale velmi přehledně shrnul i možnosti léčby recidivujících močových infekcí konvenčními i alternativními léčebnými režimy.

Akutní cystitida, rekurentní cystitida a intersticiální cystitida (bladder pain syndrome)

Močové infekce postihují zejména ženy, přičemž nejčastějším původcem močových infekcí je *Escherichia coli*. Akutní a rekurentní cystitida, stejně tak jako intersticiální cystitida, mají obdobné klinické příznaky, přičemž ale mezi těmito klinickými jednotkami jsou zásadní rozdíly a pro komplexní pochopení problematiky močových infekcí a následně i pro správnou volbu terapie je nezbytné se ve výše uvedených třech klinických jednotkách dobře orientovat.

Akutní cystitida je onemocnění způsobené zevním zdrojem infekce, v klinickému obrazu dominují dysurie, urgentní mikce, může být přítomna hematurie a u jednotlivých pacientek je pak různě vyjádřená i bolest, jejíž tíže však nekoreluje s významností (tíží) bakteriurie. Léčba akutní močové infekce je krátkodobá, 5 až 7 dnů.

Rekurentní cystitida je na rozdíl od cystitidy akutní způsobena endogenní infekcí, tedy zdrojem jsou bakterie perzistující v urotelu močových cest a pro klinický obraz rekurentní cystitidy je typické kolísání závažnosti obtíží v čase, kdy se u pacientky různě střídají zcela asymptomatická období s periodami mírných obtíží, které samy odezní nebo přejdou v plně vyjádřený infekt močových cest. Pro odlišení cystitidy akutní a rekurentní je zásadní odběr anamnézy – aktivně se ptáme na předešlé infekty močových cest a cíleně je v anamnéze vyhledáváme. V případě, že u pacientky jde o druhý močový infekt v posledních šesti měsících či třetí močový infekt v posledním roce, jedná se o rekurující onemocnění, kdy po zaléčení právě běžícího uroinfektu musíme navázat léčbou dlouhodobou – profylaktickou.

Intersticiální cystitida, neboli bladder pain syndrom (BPS) – syndrom bolestivého močového měchýře, je onemocnění klinicky se manifestující urgentní mikcí, polakisurií, močením menších porcí moči a chronickou bolestí, přičemž ale tyto obtíže již nejsou způsobeny floridní infekcí močových cest. Etiologie rozvoje BPS je nejasná, předpokládá se jistá predispozice konkrétního člověka daná geneticky a současně kontakt s konkrétním uropatogenním kmenem *E. coli*, který je vybaven specifickým O antigenem. Léčba BPS je zatím velmi svízelná, z pokusů na zvířecích modelech se zvažuje využití ranitidinu či aprepitantu.

Mezi výše uvedenými klinickými jednotkami existuje jistá souvislost, neboť akutní cystitida může přejít v cystitidu rekurentní a pro

rozvoj cystitidy intersticiální je s nejvyšší pravděpodobností nutné prodělat alespoň jednu akutní močovou infekci. Dle klinické studie provedené na dvojčatech může průběh první močové infekce předurčovat senzibilizaci k dalším infekcím močových cest. Na myších modelech bylo prokázáno, že pokud při první akutní cystitidě dojde k nadměrné aktivaci imunitní odpovědi, může dojít k poškození urotelu a změně exprese některých signálních molekul na povrchu buněk s následnou senzibilizací k další uroinfekci. Tato hypotéza pak byla podpořena i výsledky klinické studie provedené na ženách, které prodělaly akutní močovou infekci.

Dle myších modelů je předpoklad možnosti ovlivnění imunologické reakce na akutní cystitidu, přičemž příznivé modulace přemrštěné imunologické odpovědi v akutní fázi infekce můžeme dosáhnout pomocí podávání nesteroidních antiflogistik či D-manózy, která zasahuje do produkce IL-1 β a diferenciací T-lymfocytů.

Rekurentní uroinfekce (RIMC) – etiopatogeneze a terapie

Více než 80 % případů RIMC je způsobeno uropatogenním kmenem *E. coli*, tedy kmenem, který je geneticky předurčen k adhezi na povrch urotelu s možností následné invaze do jeho hlubších vrstev – faktory virulence a patogenity těchto kmenů *E. coli* jsou adheziny a invaziny, díky kterým bakterie adherují k D-manóze v uroplakinu (ochranné vrstvě) na lumenálnímu pólu epitelu močových cest, čímž usnadňují adhezenci bakterie k epitelu močových cest a její perzistenci v močových cestách po mikci. Invaziny pak uropatogennímu kmeni *E. coli* umožňují prostup buněčnou membránou urotelu do intracelulárního prostoru a umožňují ji „ukrýt“ se uvnitř buňky před sérovými hladinami řady antibiotik. Uvnitř buněk je bakterie schopna i dalšího množení a zakládání tzv. intracelulárních bakteriálních komunit. Takto zasažené buňky prodělávají apoptózu, čímž dochází k uvolnění intracelulárních bakteriálních komunit do moči. Některé bakterie díky invazinům pronikají dokonce až do buněk v bazálních vrstvách epitelu výstelky močových cest, kde intracelulárně, mimo dosah chemoterapeutik, zakládají tzv. spící ložiska. Spící ložiska v bazální vrstvě epitelu jsou rezervoárem pro reinfekci, ke které zřejmě dochází v případě příhodných podmínek (stres, koitus apod.). Působení vhodných zevních faktorů totiž může odstartovat replikaci a množení doposud spících bak-

terii. Tento mechanismus vysvětluje, proč je až 75 % RIMC způsobeno týmž bakteriálním kmenem, který vyvolal předchozí uroinfekci.

V terapii RIMC můžeme využívat dlouhodobé subinhibiční antibiotické režimy (nitrofurantoin, sulfamethoxazol-trimethoprim) či alternativní režimy založené zejména na D-manóze a lyzátech, ne však brusinkách. Účinnost jednotlivých léčebných režimů se značně liší, při užití podávání subinhibičních dávek nitrofurantoinu dosahujeme při šestiměsíční terapii pacientek s RIMC úspěšnosti kolem 80 %, při využití sulfamethoxazolu-trimethoprimu pak kolem 59 %, což je dáno rychlejším rozvojem rezistence k terapii sulfamethoxazolem-trimethoprimem oproti nitrofurantoinu. Z alternativních režimů léčby rekurentní močové infekce pak při šestiměsíční terapii dosahuje nejlepších výsledků D-manóza, jejíž účinnost je srovnatelná s účinností nitrofurantoinu podávaném v subinhibičních dávkách (85 %). Účinnost bakteriálních lyzátů při šestiměsíční terapii RIMC se pohybuje kolem 60 %. Režimy založené na brusinkách vykazují účinnost v profylaxi RIMC srovnatelnou s placebem, a proto nejsou vhodné (viz např. německé guideliney 2017–22).

D-manóza je metabolicky neutrální sacharid, který se filtruje do moči a v močových cestách se váže na adheziny přítomných bakterií. Obsazením těchto faktorů virulence dochází de facto k jejich blokádě, čímž je zabráněno adhezi bakterií k vrstvě uroplakinu na endoluminálním pólu buněk epitelu močových cest. D-manóza tak znemožňuje jeden ze zásadních dějů, který je nutný pro rozvoj močové infekce. D-manóza je velmi dobře tolerována, její snášenlivost je na úrovni placeba, a vzhledem k tomu, že D-manóza není antibiotikum ani chemoterapeutikum, tak její použití není spojeno s rozvojem střevní či vaginální dysmikrobie a pochopitelně ani s rozvojem rezistence k antibiotikům. I z těchto důvodů je využití D-manózy a lyzátů v léčbě RIMC dle německých doporučení upřednostňováno před dlouhodobým podáváním antibiotik. Dle těchto doporučení je rovněž vhodné léčbu doplnit o vaginální probiotika a lokální estrogény v případě postmenopauzálních žen.

Závěr

Močové infekce jsou častou problematikou nejen v primární péči. S uroinfekcemi se setkáváme zejména u žen, část našich pacientek se nám bohužel do ambulance s touto problematikou opakovaně vrací. Léčba akutní močové infekce povětšinou nečiní větší obtíže, složitější je ale problematika infekcí recidivujících, kdy dochází k opakovaným endogenním reinfekcím – zdrojem recidiv uroinfektů jsou v naprosté

většině případů kmeny uropatogenní *E. coli*, které perzistují v bazálních vrstvách urotelu jako „spící ložiska“, která se v příhodnou dobu „probudí“ a začnou se replikovat. Zcela zásadní pro budoucí úspěch léčby recidivujících močové infekce je její rozpoznání. Cíleně se pacientky musíme ptát na močové obtíže v posledním roce a v případech, že pacientka prodělává již druhou uroinfekci za posledních šest měsíců, či třetí v posledním roce, nejedná se již o akutní, nýbrž o recidivující uroinfekci, která vyžaduje specifický léčebný režim založený na dlouhodobé profylaktické terapii. Po zaléčení akutních obtíží musíme u takovéto pacientky navázat dlouhodobou léčbou, která zabrání endogenní reinfekci. V těchto dlouhodobých profylaktických režimech lze využít antibiotika (nitrofurantoin či sulfamethoxazol-trimethoprim) nebo režimy alternativní založené na využití zejména D-manózy a bakteriálních lyzátů. Z hlediska účinnosti lze srovnat dlouhodobé užívání nitrofurantoinu v subinhibiční dávce s využitím D-manózy (účinnost kolem 80 %, resp. 85 % u D-manózy) a režim s užitím sulfamethoxazolu-trimethoprimu s režimem založeným na lyzátech (59 % versus 65 %). Zcela nevhodné je naopak v této indikaci využití extraktů z brusinek, jejichž účinnost je srovnatelná s placebem. Každé využití antibiotik je spojeno s rizikem nežádoucích účinků, a i proto je např. v německých doporučených postupech pro terapii rekurentní močové infekce upřednostněno využití léčebných režimů založených na podávání D-manózy a bakteriálních lyzátů před režimy užívajících podávání antibiotik. Léčbu RIMC je dle těchto doporučení vhodné doplnit o vaginální probiotika a lokální estrogény u postmenopauzálních žen. Léčba D-manózou je bezpečná a velmi dobře tolerovaná, její snášenlivost je rovna snášenlivosti placeba. Při terapii D-manózou nedochází k ovlivnění střevní ani vaginální mikrobioty a nehrozí ani rozvoj bakteriální rezistence k antibiotikům. D-manóza je metabolicky neutrální sacharid, který proniká do moči, kde se váže na adheziny přítomných bakterií, čímž brání adhezenci bakterií k epitelu močových cest, a tedy rozvoji močové infekce. Již řadu let v praxi využíváme kombinovaný preparát Blokurima URO+, který obsahuje jak D-manózu, tak i bakteriální lyzáty, čímž kombinuje hned dva alternativní režimy léčby RIMC, které mají prokázanou vysokou účinnost. Z doporučovaných vaginálních probiotik k úpravě poševní mikrobioty lze využít např. přípravek Gynimun intim protect.

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení Nemocnice Na Homolce

blokurima

doplněk stravy

2 g D-MANÓZY



5 mg LYZÁTU UPEC



blokurima

Složení jednoho sáčku:

2 g D-Manózy
+ 5 mg lyzátu UPEC
+ 60 mg artichoke

blokurima

Složení jednoho sáčku:

2 g D-Manózy

Dávkování:

Jeden sáček denně (nejlépe večer před spaním).



PODPORUJE NORMÁLNÍ FUNKCI
**MOČOVÝCH
CEST***

* obsahuje 60 mg
Artichoke P.E. 5:1

ona
pharm



COSYREL®

bisoprolol fumarát / perindopril arginin

Jediná fixní kombinace β-blokátoru a ACEi

pro snadnější ochranu srdce před IM

3 INDIKACE Hypertenze | Stabilní ICHS | Srdeční selhání #

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 fumaras (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 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. **Parucha 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 dávka 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. **Parucha 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 srdeční dekompenzace 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 periferního arteriálního okluzivního onemocnění 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 kojení). **Těhotenství a kojení:** Těhotenství a kojení. **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. Náhle hypotenzi odpověď 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 betablockátorem 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. **Černošská 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, léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku. **Kombinace s lithiem:** s draslík-šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami soli obsahující draslík, kalciovými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy: se obecně nedoporučuje. **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Ukončení léčby:** nesmí být provedeno náhle ukončení léčby betablockátorem. 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/hypertrófií kardiomyopatie, diabetici, striktní půst:** podávat s opatrností. **Prinzmetalova angina:** betablockátory mohou vyvolat a délkou trvání epizod anginy pectoris. **Parucha 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 těžké 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 I), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restrikční kardiomyopatie, vrozeným srdečním onemocněním, hemodynamicky významným organickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících:** nejsou zkušenosti s podáváním. **Anafylaktoidní reakce během alerýz nízkodenních lipoproteinů (LDL):** vzácná, lze předjetí dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou alerýzou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** dočasně vysadit léčbu před vyšetřeními. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergenům i závažnost anafylaktoidních reakcí. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/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 betablockátor vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestezii. **Posouzení:** podání po zvržení přínosu a rizika. **Feochromocytom:** podávání bisoprololu vždy s blokátozem alfa-receptorů. **Tyroiditida:** 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, mimořádně léčba, sakubitril/valsartan. **Nedoporučuje se současně užívat:** centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (methylodopa, moxonidin, rilmenidin); antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, lidokain, fenytolín, flekainid, propafenon); antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře diltiazem; aliskiren a blokátory receptorů pro angiotenzin II: estramustin, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící diuretika (triampur, amilorid), draslík (soli); lithium. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** antiplateletika (inzulín, perorální antiplateletika); nesteroidní antiinfektiva (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové > 3 g/den; antihypertenziva a vaskodilatancia; trikylická antidepressiva/antipsychotika/anestetika; sympatometika; antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (felodipin, amlodipin); antiarytmika třídy III (amiodaron); parasympatometika; lokální betablockátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu); digitalisové glykosidy; bakoferon; draslík-šetřící diuretika; draslík-šetřící diuretika (epleron, spironolakton); racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** melochin, inhibitory monoaminooxidázy (kromě inhibitorů MAO-B), gliptiny (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, závrať, vertigo, dyspnoe, parestezie, porucha zraku, tinitus, zhoršení srdečního selhání, hypotenze a účinky související s hypotenzí, pocit chladu nebo znecitlivění končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče, astenie, únava. Méně časté: eozinofilie, hypoglykémie, hyperkalemie, reverzibilní při vysazení léčby, hyponatremie, změny nádechu, poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpitace, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, angioedém obličeje, 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:** riniditida, noční můry, halucinace, snížená tvorba slz, poruchy sluchu, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (svědění, červenání, 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-6PD, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, možné sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, pankreatitida, erythema multiforme, alopecie, betablockátory 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 případy SIDA (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIDA lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE. **Není známo:** Raynaudův fenomén. **Předávkování, vlastnosti:** Bisoprolol je vysoce beta₁-selektivní blokátor adrenoreceptorů bez vnitřní sympatometické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstrikční 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, S.O. rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrační číslo: 58/563-566/15-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-pzlu-hrazenych-z-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: www.servier.cz

[†] pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ^{**} všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Cosyrel tel

