

ISBN 978-80-7471-389-7

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

A

2022
ROČNÍK 68

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SUPPLEMENTUM

**Zaznělo na
XXVIII. kongresu ČIS ČLS JEP**

20.–23. 10. 2021, Brno

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

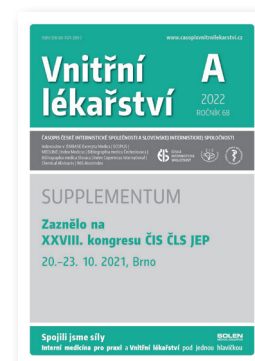
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

Internisté pro mladé internisty	3
Blok mladých internistů	4
Žilní tromboembolie nejen v době covidové – možnosti prevence	6
Farmakologické možnosti v léčbě pacientů s hypertenzí...	13
Jak přežít první službu na příjmové ambulanci	20
Játra – tichý viník kardiovaskulární mortality	22
Jak přežít první službu na JIP?	27
Benefity léčby PCSK9i – pro koho a kdy?	30
Můžeme snížit riziko rekurentního infarktu myokardu?	35

Zaznělo na XXVIII. kongresu ČIS ČLS JEP 20.–23. 10. 2021, Brno

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933
 Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc
 Redakční úprava: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
 Grafické zpracování a sazba: Michal Bajnok, bajnok@solen.cz
 Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz
 Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.
 ISBN 978-80-7471-389-7
 Distribuce: Solen, s. r. o., 2022
 Počet stran: 40
 Citační zkratka: Vnitř Lék 2022; 68(Suppl. A)
 Vychází jako supplementum A časopisu Vnitřní lékařství



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

SOLEN
 MEDICAL EDUCATION

Internisté pro mladé internisty

Při sestavování programu letošního kongresu jsme se snažili dát hodně prostoru tématům pro mladé internisty. Na XXVIII. kongresu ČIS bylo přibýlo bloků mladých internistů, které byly zařazené v průběhu pátku a soboty, abychom zvýšili šanci mladých kolegů stihnout pro ně určenou část kongresu. Klasické bloky přednášek jsme doplnili workshopy Point of care ultrasonografie – opět preferenčně určené pro mladé kolegy, kteří mají již nácvik ultrazvukových dovedností jako povinnou součást svého vzdělávacího programu. Shrnutí tří z bloků mladých internistů si můžete přečíst v tomto supplementu. Za organizátory kongresů ČIS mohu napsat, že budeme rádi za zpětnou vazbu především z řad mladých internistů, ale i jejich školitelů. I na dalších kongresech bychom chtěli dát prostor internistickému dorostu, a připravovat jim bloky „na míru“ podle jejich představ. Další obsah

tohoto supplementa tvoří záznam dalších zajímavých přednášek, které také zazněly na kongresu ČIS. Témata jsou aktuální a edukačně zaměřená, ať již jde o přehledné shrnutí farmakoterapie v prevenci TEN, v léčbě hypertenze či po infarktu myokardu. K prostudování určitě doporučím i shrnutí sympozia věnovaného kardihepatologii. Propojení onemocnění jater a kardiovaskulárních onemocnění nás vrací ke kořenům velké interny – stále se ujišťujeme, že i v době oborové atomizace je vnitřní lékařství klíčový lékařský obor, zahrnující komplexní znalosti diagnostiky a léčby onemocnění prakticky všech orgánových systémů.

*MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.
Interní oddělení Nemocnice Znojmo, p. o.
zdenek.monhart@nemzn.cz*

Záznam vybraných bloků můžete zhlédnout na <https://www.cisweb.cz/xxviii-kongres-cis-cls-jep-zaznam-vybranych-bloku>

Blok mladých internistů

Během bloku mladých internistů zazněla vyčerpávající přednáška prof. MUDr. Jana Václavíka, Ph.D., FESC, shrnující novinky a studie z mnoha oblastí vnitřního lékařství. Právě prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, byl spolu s MUDr. Janem Škrhou jr., Ph.D., předsedajícím tohoto bloku. Jednu z dalších přednášek odprezentoval doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D., který upozornil na nejčastější chyby při hodnocení RTG hrudníku.

Novinky ve vnitřním lékařství

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Kardiologie

Studie EMPEROR-Preserved s empagliflozinem prokázala efekt léčby u pacientů se zachovalou ejekční frakcí nad 40 %. Primárním cílem bylo snížení počtu kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání. Výsledkem studie byla redukce výskytu těchto dvou modalit o 21 %. Účinek léku byl konzistentní u všech podskupin bez ohledu na diabetes, ejekční frakci nebo věk a pohlaví. V rámci nežádoucích účinků došlo k lehkému zvýšení výskytu močových infekcí a o něco častější hypotenzi, nejednalo se však o zásadní rozdíly v bezpečnosti léčby oproti placebu. Ukazuje se, že empagliflozin má i protektivní účinek na ledviny.

Studie EAST-AFNET 4 hodnotila, zda má smysl u pacientů s recentně vzniklou fibrilací síní vertovat a udržovat u nich sinusový rytmus. Primární cíl složený z kardiovaskulárních příhod (CMP, hospitalizace pro srdeční selhání nebo akutní koronární syndrom) byl u takto léčených pacientů snížen o 21 %. Strategie časně kontroly rytmu je proto lepší než obvyklá péče (většinou kontrola frekvence) a nemá žádné zásadní nežádoucí účinky.

Vyšla také nová doporučení pro měření tlaku. I v ordinacích se doporučuje měření tlaku validovanými elektronickými tonometry. Dále také konstatují, že pokud má pacient v ordinaci vysoký normální tlak, může se jednat o maskovanou hypertenzi, a naopak u mírné hypertenze může jít o syndrom bílého pláště. V obou těchto případech je doporučeno buď ambulantní, nebo domácí monitorování tlaku.

Nefrologie

Studie STARRT-AKI hodnotící časně zahájení dialýzy u akutního renálního poškození. Ukázalo se, že časně zahájení dialýzy smysl nemá, protože úmrtnost a délka hospitalizace zůstaly u obou skupin stejné a zároveň závislost na dialýze byla častější u časně dialyzovaných.

Gastroenterologie

V diagnostice celiakie výsledky ukazují, že titry protilátek IgA proti tkáňové transglutamináze >10x ULN mají silnou prediktivní hodnotu pro identifikaci dospělých s celiakií. Pokud má pacient takto vysoké protilátky, zřejmě nebudeme muset provádět biopsii.

Při léčbě divertikulitidy perorálními antibiotiky je používán buď metronidazol s chinolonem, nebo amoxicilin-klavulanát. Analýza dvou

velkých amerických pojišťoven ukázala, že menšina (11 %) pacientů léčených amoxicilinem s klavulanátem měla stejně dobré výsledky léčby, ale nižší riziko komplikací a klostridiové infekce.

Studie ATTIRE řešila, zda podávat albumin u všech pacientů s dekompenzovanou cirhózou. Intenzivní substituce albuminu však nevedla ke zlepšení klinických výsledků (infekce, renální dysfunkce, úmrtí), naopak byl v této skupině vyšší výskyt plicního edému.

Hepatologie/diabetologie

Ve studii 2. fáze došlo u pacientů s NASH při podávání semaglutidu k častější regresi NASH a výraznějšímu poklesu jaterních testů. Zaznamenán byl i výrazný pokles hmotnosti oproti skupině s placebem. Nežádoucích účinků bylo více u pacientů léčených semaglutidem, tyto byly hlavně gastrointestinální – nauzea, zvracení, nechutenství, snížení chuti k jídlu, případně zácpa. Zdá se, že semaglutid by mohl fungovat i jako antiobezitikum, protože u pacientů s BMI > 30 (bez DM) vedl k výraznému poklesu hmotnosti.

Další novinkou je bazální inzulin icodec určený k podávání jednou týdně, který je nyní ve vývoji. Ve srovnání s glarginem je jeho účinnost srovnatelná jak v poklesu glykovaného hemoglobinu, tak i glykemických profilech.

Pneumologie

Metaanalýza provedená expertní skupinou ESICM zjistila, že použití HFNO u pacientů s parciální respirační insuficiencí (hypoxie, bez hyperkapnie) významně snižuje riziko intubace i další eskalace respirační podpory. Další doporučení použití HFNO je u pacientů po extubaci a u oběžných po operacích srdce nebo hrudníku.

Optimální cílovou oxygenaci pacientů na JIP s parciální respirační insuficiencí zkoumala studie HOT-ICU. První skupina měla cílový parciální tlak 12 kPa, druhá 8 kPa. Obě skupiny měly srovnatelnou mortalitu, nelišil se ani počet dní bez ventilátoru, počet ischemických příhod a nežádoucích účinků. U pacientů s akutním hypoxemickým selháním je vhodné zamezit hyperoxii, a pokud je to proveditelné, udržovat cílovou periferní arteriální saturaci mezi 90 a 96 procenty.

Hematologie

Znovuzahájení antikoagulace po závažné krvácivé příhodě (GIT, intrakraniální) při podávání warfarinu nebo NOAC je u 75 % pacientů do jednoho roku od této příhody (v průměru 26 dní). Opětovné zahájení léčby je spojeno se snížením celkové mortality (46 %) a trombotických

komplikací (40 %), ale podle očekávání se zvyšuje riziko opětovného krvácení (1,9×). Tento klad je hlavně u krvácení do GIT, čistý klinický přínos po intrakraniálním krvácení je méně jistý.

Nejčastější chyby při hodnocení RTG hrudníku

doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Rentgen je levné a rychlé vyšetření s nízkou radiační zátěží. Z praktických aspektů je důležité zaměřit se na identifikaci pacienta, o jaký typ snímku se jedná a kdy byl pořízen.

V hodnocení kvality snímku používáme tzv. RIPE kritéria – rotation, inspiration, picture, exposure. Rotaci posuzujeme podle postavení klíčních kostí, které by se měly setkávat uprostřed v oblasti sternu a páteře. Expozice není v dnešní době až takový problém, často se dá upravit digitálně.

Při RTG plic popisujeme u pravé plíce horní, střední a dolní plicní pole, nesnažíme se určit jednotlivé laloky, protože ty se vzájemně překrývají. Podobně je tomu i u levé plíce.

Na prostém snímku můžeme najít noduly, ložiska, konsolidace, atelektázu, nebo intersticiální změny. U atelektázy nacházíme sníženou transparenční část plíce, posun bránice, „nahuštění“ cév a bronchů, případně i posun nitrohruďných struktur směrem k postižení. Při konsolidaci (infiltraci) jde o vyplnění alveolů tekutinou, krví nebo hnisem a dochází ke snížení transparence parenchymu, ať už lokální, difúzní, nebo multifokální. Popisujeme i tzv. příznak siluety, kdy dochází k vymizení normální hranice mezi anatomickými strukturami způsobenému patologickou lézí, která na tyto struktury naléhá a sumuje se s nimi. Při difúzní infiltraci dochází k redistribuci cévní kresby, tvorbě Kerleyho B linie a fluidotoraxu. U solitárního ložiska myslíme nejčastěji na nádor, riziko tuberkulózy je u nás velmi nízké, zvažujeme ji spíše u pacientů s rizikovými faktory.

Připravila MUDr. Eva Gavendová

Žilní tromboembolie nejen v době covidové – možnosti prevence

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN Praha

Společnost VIATRIS podpořila přednášku věnovanou žilní tromboembolii (VTE) v souvislosti s onemocněním covid-19. Tato infekce významně zvyšuje riziko VTE, a její výskyt tak v české populaci v době pandemie značně narostl. Trombopropylaxe by měla být podávána všem pacientům hospitalizovaným s covidem-19, ale vhodná je také u vybraných pacientů se zvýšeným rizikem VTE po propuštění z nemocnice nebo při ambulantní léčbě této infekce. Diskutována je i trombopropylaxe po vakcinaci. Pro domácí profylaxi je vhodný nízkomolekulární heparin nebo fondaparinux. Fondaparinux se uplatňuje i v léčbě vakcinací indukované trombotické trombocytopenie, která byla nově popsána po očkování proti covidu-19.

Výskyt a léčba tromboembolické nemoci

Tromboembolická nemoc (TEN) je 3. nejčastější příčina úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. Její výskyt stoupá s věkem, k 60 % všech případů VTE dochází u lidí starších 65 let. TEN vykazuje sezónní variace a etnické diference. V poslední době pozorujeme nárůst její incidence v souvislosti s pandemií covidu-19, kdy se jedná o TEN sekundární etiologie indukovanou systémovým zánětem. VTE je provázena vysokým rizikem recidiv dosahujícím zhruba 10 % po 1 roce a až 30 % po 5–8 letech. Podstatné je, že jde o preventabilní onemocnění, protože máme k dispozici řadu účinných léků. Ve většině případů je TEN léčena konzervativně, u ambulantních pacientů jsou podle mezinárodních doporučení od roku 2015 preferována přímá orální antikoagulantia (DOAC), za hospitalizace se podává nízkomolekulární heparin (LMWH), který je také výlučnou léčbou u těhotných a kojících žen a u antifosfolipidového syndromu. Při flegmázii je indikována katétretem řízená trombolýza (CDTL – catheter directed thrombolysis), která je spojena s vysokou účinností, ale větším rizikem krvácení. U hemodynamicky destabilizujících plicních embolií se používá celková trombolýza. Prevence a léčba trombotických komplikací je také vedle antivirové a imunosupresivní/protizánětlivé léčby součástí péče o pacienty s covidem-19.

Rizikové faktory žilní tromboembolie

Rizikové faktory VTE lze rozdělit do 6 kategorií. Mezi „fyziologické“ faktory patří dehydratace, obezita s BMI ≥ 30 kg/m² a těhotenství.^{1,2} Vaskulární rizikové faktory zahrnují varixy,² trombofilie,³ VTE v osobní anamnéze nebo u příbuzného² a cévní anomálie. Rizikovým faktorem VTE je i chirurgický zákrok v celkové anestezii trvajícím > 30 minut⁴ a hospitalizace na JIP.¹ Do 4. kategorie spadají onemocnění, jako je aktivní nádorové onemocnění, aktivní autoimunitní onemocnění, zánětlivé onemocnění střev⁴ nebo také chronické srdeční selhání, respirační insuficience, arteriální trombóza¹ a onemocnění covid-19. Z léků zvyšuje riziko VTE hormonální substituční léčba, léčba nádorového onemocnění a antikoncepce obsahující estrogen.¹ Do poslední kategorie řadíme

další rizikové faktory, jako věk nad 60 let,² podstatné snížení mobility,¹ dálkový let⁴ a tzv. PC trombózu u hráčů internetových her.

Covid-19 a žilní tromboembolie

Žilní tromboembolická nemoc je při covidu-19 přítomna častěji než u jiných infekcí. Trombotické příhody v tepenném řečišti byly během prvního roku pandemie popsány v ČR asi u 5 % nemocných s těžším průběhem. Jednalo se převážně o infarkt myokardu, ischemické mozkové příhody či uzávěry periferních tepen. Žilní tromboembolické příhody se vyskytují až u třetiny všech hospitalizovaných pro covid-19, přičemž dominující manifestací je plicní embolie.^{5,6} Rozsáhlá metaanalýza 47 studií publikovaná v roce 2021 ukázala prevalenci hluboké žilní trombózy u pacientů s těžkým průběhem covidu-19 dosahující 27 % a prevalenci plicní embolie 32 % s vyšším výskytem u pacientů na JIP.⁷ V etiopatogenezi žilní trombózy při covidu-19 se uplatňuje vlastní zánět, tj. uvolnění prokoagulačně působících reaktantů akutní fáze (např. C-reaktivního proteinu, fibrinogenu), aktivace trombocytů, poškození endoteliální výstelky při virové infekci, invazivní cévní přístupy a oblenění krevního toku při pobytu na lůžku a dehydrataci. V důsledku pandemie covidu-19 je tedy třeba počítat s výrazným nárůstem incidence VTE. Po zohlednění incidence VTE před pandemií covidu-19, počtu hospitalizovaných a zemřelých pacientů s covidem-19 za 1. rok pandemie a výskytu VTE zhruba 30 % u nemocných s těžkým průběhem této infekce lze vypočítat absolutní nárůst počtu případů za rok v ČR o 40 200.^{7–9} Otázkou zůstává, u kolika pacientů se objevila žilní tromboembolie při ambulantní léčbě, po propuštění z hospitalizace pro covid-19 a po vakcinaci.

Diagnostika VTE je u pacientů s covidem-19 stejná jako u osob bez této infekce. Základem zůstává duplexní ultrasonografie, zejm. pro záchyt klinicky němých forem. Je ale spojena s několika problémy: D-dimery a jejich elevace nejsou u pacientů s covidem-19 spolehlivou známkou trombózy/embolie, obavy z transportu nemocných vedou k menší frekvenci zobrazovacích vyšetření a nález zatížení pravé komory při echokardiografii není specifickým nálezem pro plicní embolii.

Kazuistiky

Ambulantně léčená pacientka s covidem-19

Žena narozená v roce 2003 byla v lednu 2020 léčena pro ileofemorální trombózu. Akutně podstoupila CDTL s perkutánní transluminální angioplastikou (PTA) a stentingem ilické žíly. Následně užívala 1 rok LMWH. V lednu 2021 jí byla antikoagulační léčba vysazena. V únoru 2021 prodělala tato žena covid-19 s lehkým průběhem. Léčila se doma, tromboprotekce jí nebyla nasazena. V březnu 2021 byla hospitalizována pro opakovanou ileofemorální trombózu v levé dolní končetině. Popsán byl trombotický uzávěr vena femoralis communis a pánevních žil vlevo. Pacientka podstoupila lokální trombolýzu a PTA a postižené žilní řečiště bylo zprůchodněno. Při kontrole na začátku dubna byly průchodné i původně implantované stenty. Nerozvinuly se známky posttrombotického stavu.

Hospitalizovaný pacient se středně těžkým průběhem covidu-19

Muž narozený v roce 1966 měl v anamnéze distální žilní trombózu v levé dolní končetině v roce 2008. Jeho komorbiditami byly nevýznamné. V prosinci 2020 u něj byla diagnostikována infekce covid-19, která měla středně těžký průběh. Pacient byl hospitalizován a během pobytu v nemocnici mu byla podávána tromboprotekce LMWH, která byla při propuštění ukončena. V lednu 2021 se u pacienta objevil otok levé dolní končetiny. Zjištěná femoro-popliteální trombóza byla zprvu léčena ambulantně, při progresi trombu do pánevních žil byl pacient odeslán k hospitalizaci. Angiografie ukázala uzávěr pánevních žil vlevo bez patrných kolaterál. Pacient podstoupil lokální žilní trombolýzu trvající 48 hodin a plastiku vena femoralis communis a vena iliaca communis. Finální flebografie před ukončením trombolýzy ukázala rekanalizaci, ale nástěnné defekty náplně vena iliaca externa a vena iliaca communis a reziduální trombus ve vena cava inferior. Byl proto implantován dočasný kavální filtr. Pacient byl propuštěn s dlouhodobou antikoagulační medikací.

Obě kazuistiky popisují pacienty, kteří nebyli dobře zajištěni tromboprotekci v souvislosti s onemocněním covid-19 při ambulantní léčbě nebo po propuštění z nemocnice, a rozvinuly se u nich žilní trombotické komplikace.

Tromboprotekce u pacientů s covidem-19

Infekce covid-19 je spojena s hyperkoagulačním stavem, který byl doložen vzestupem fibrinogenu, D-dimerů, faktoru VIII, mírným prodloužením protrombinového času (PT) a aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) a odchylkami v počtu trombocytů. Riziko TEN je u nemocných s covidem-19 výrazně zvýšeno, a to zejména při hospitalizaci na JIP. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) se objevuje vzácně. U hospitalizovaných s infekcí covid-19 je třeba stanovit krevní obraz, PT, aPTT, fibrinogen a D-dimer. U ambulantních pacientů není vyšetření hemokoagulace indikováno. Chronická antitrombotická léčba (antikoagulační/antiagreganční) se pacientům s covidem-19 ponechává. Protekce VTE se podává při komplikovaném průběhu

infekce a za hospitalizace. Lze použít LMWH nebo fondaparinux 2,5 mg s.c. Standardní zobrazovací metody jsou vhodné až při podezření na VTE, nikoliv preventivně. Důležitý je individuální přístup po propuštění pacienta z nemocnice a u osob s covidem-19 léčených ambulantně, a to dle kontextu rizika VTE a rizika krvácení. V léčbě žilní trombózy / plicní embolie se podává plná dávka antikoagulační, trombolýza jen u život ohrožujících stavů. Ambulantní nemocní se léčí obvyklým způsobem – LMWH, DOAC.⁶

Tromboprotekce u covidu-19 a její rozsah je stále diskutované téma. Protekce VTE je doporučena pro všechny hospitalizované. Dosud probíhají studie, které porovnávají standardní a intermediární dávky LMWH. Plná antikoagulační medikace se podává u pacientů s mimotělním oběhem (ECMO). Stále nejasný je rozsah a trvání tromboprotekce u ambulantně léčených pacientů s covidem-19 a po očkování. Vždy je třeba porovnat riziko krvácení a riziko trombozy.¹⁰

V průzkumu, který proběhl na jaře 2020 a zahrnoval 4 906 hospitalizovaných pacientů s covidem-19 průměrného věku 62 let, byla podávána tromboprotekce po propuštění u 13,2 %. Tromboprotekce vedla k významnému snížení výskytu žilních i arteriálních tromboembolií o 46 %.¹¹ Identifikovány byly i nepříznivé prediktory tromboembolických žilních příhod. Zahrnují pokročilý věk, zvýšené kardiovaskulární riziko, chronické onemocnění ledvin, skóre VTE dle IMPROVE-DD VTE ≥ 4 a předcházející pobyt na JIP.¹ Tyto prediktory lze použít při rozhodování o podávání tromboprotekce po propuštění z nemocnice nebo při ambulantní léčbě covidu-19. Skóre rizika vzniku TEN dle IMPROVE VTE zahrnuje:

- anamnézu žilní trombozy/plicní embolie – 3 body,
- známou trombofilii – 2 body,
- parézu/plegii končetiny – 2 body,
- aktivní maligní onemocnění – 2 body,
- pobyt na JIP – 1 bod,
- plnou imobilizaci delší než 1 den – 1 bod a
- věk nad 60 let – 1 bod.

Při skóre ≥ 4 body je riziko vzniku TEN považováno za zvýšené.

Česká angiologická společnost (ČAS) a Česká internistická společnost (ČIS) vydaly v březnu 2021 společné stanovisko k protekci vzniku TEN v souvislosti s onemocněním covid-19. Je dostupné na webových stránkách www.angiology.cz, www.cisweb.cz a www.csth.cz. Jak uvádějí, pacienti s covidem-19 léčení ambulantně nebo po propuštění z nemocnice, kteří mají skóre IMPROVE VTE ≥ 4 , by měli užívat LMWH nebo fondaparinux.

Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra®) je již řadu let používaná synteticky vyráběná malá molekula, která funguje jako nepřímý selektivní inhibitor faktoru Xa. Jeho farmakokinetický profil umožňuje podání jedné denní fixní dávky bez nutnosti monitorace. Účinek fondaparinuxu byl ověřen v řadě studií. Protektaická dávka je 2,5 mg 1x denně u ortopedických operací či u vysokého rizika VTE v interních indikacích. Na základě výsledků studií Aspire, Michelangelo OASIS-5, Michelangelo OASIS-613-15 je indikován v léčbě akutních žilních tromboz, včetně tromboz komplikovaných

plicní embolizací, povrchové tromboflebitidy a akutních koronárních syndromů. Terapeutická dávka v léčbě flebotrombózy a plicní embolie dle studie Matisse-DVT a Matisse-PE16 je 7,5 mg 1x denně. Fondaparinux byl schválen na základě výsledků dvojité zaslepené randomizované placebo kontrolované studie ARTEMIS,¹² která zahrnovala 839 pacientů převážně s akutní respirační infekcí. Fondaparinux v porovnání s placebem významně snížil výskyt TEN (5,6 % vs. 10,5 %), symptomatických TEN (0 % vs. 5 %) i celkovou mortalitu (3,3 % vs. 6,0 %) při srovnatelném výskytu krvácení (0,2 % vs. 0,2 %). Na základě výsledků této studie je dle SPC fondaparinux indikován v prevenci VTE u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě, jako je např. srdeční selhávání, akutní respirační onemocnění anebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění. Proto je možné využívat fondaparinux v profylaxi TEN u infekce covid-19. Předepisovat ho mohou praktičtí lékaři i internisté, je cenově dostupný (cena léčby: 74 Kč/den + 10 Kč doplatek pacienta) a je připraven pro jednoduchou autoaplikaci.

Doporučení pro profylaxi a léčbu TEN u pacientů s covidem-19

Podle současných doporučení WHO¹⁷ je pro tromboprofylaxi VTE u nemocných s covidem-19 vhodný enoxaparin 40 mg s.c. 1x denně, fondaparinux 2,5 mg 1x denně, nebo nefrakcionovaný heparin (UFH) 5000 IU s.c. 2x denně. Enoxaparin je třeba dávkovat podle renální funkce a tělesné hmotnosti. Pro prodloužení profylaxe až po dobu 45 dní po propuštění z nemocnice je doporučen LMWH, fondaparinux, nebo DOAC. Vždy je třeba posoudit riziko VTE a riziko krvácení. V případě kontraindikace antikoagulační medikace je doporučena mechanická profylaxe.

V léčbě VTE v souvislosti s onemocněním covid-19 doporučuje WHO podávat plnou antikoagulační medikaci ve standardních dávkách, zejména LMWH, fondaparinux, popř. UFH za hospitalizace, DOAC pro dlouhodobou léčbu. Preferována je léčba v domácím režimu. Větší zdrženlivost panuje ohledně implantace kaválních filtrů a provádění trombolýzy (CDTL). Rovněž léčba plicní embolie u covidu-19 má probíhat podle mezinárodních platných doporučení.

Vakcinací indukovaná trombotická trombocytopenie

V souvislosti s očkováním proti covidu-19 se objevila nová jednotka – tzv. vakcinací indukovaná trombotická trombocytopenie (VITT). VITT je způsobena protilátkami (IgG), které reagují s destičkovým faktorem 4 (PF4), čímž dochází k aktivaci trombocytů. Trombocytární

aktivace, a pravděpodobně i aktivace dalších buněk, např. neutrofilů, výrazně stimuluje koagulační systém. Stav nemá souvislost s podáním heparinu. Žilní trombóza se může objevit v typických lokalizacích, jako jsou dolní končetiny, včetně následné plicní embolie, ale častěji se vyskytuje v atypických místech zahrnujících splachnické řečiště (splenické, mezenterické, portální veny), adrenální, cerebrální a oftalmické veny. Možná je i arteriální trombóza, která může vést k infarktu a periferní tepenné okluzi. Česká společnost pro trombózu a hemostázu (ČSHT) publikovala na svých webových stránkách diagram pro diagnostiku a léčbu VITT dle prozatímních doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu.¹⁸ U pacientů s nově vzniklými projevy tromboembolické příhody za 4–28 dní po podání očkovací látky proti covidu-19 výrobců AstraZeneca nebo Johnson a Johnson je doporučeno zobrazovací vyšetření podle lokalizace dominujících příznaků a krevní obraz. VITT je pravděpodobná při prokázání trombózy a počtu trombocytů $< 150 \times 10^9/l$. U těchto pacientů se provádí vyšetření koagulace a stanovení protilátek proti PF4 metodou ELISA. Diagnóza VITT je potvrzena při pozitivitě těchto protilátek.

Terapeuticky se podávají i.v. imunoglobuliny (IVIG, 0,5–1 g/kg denně po dobu 2 dnů). Je-li počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, jsou doporučeny kortikosteroidy, je-li $> 50 \times 10^9/l$ a pacient nemá projevy závažného krvácení, jsou vhodná neheparinová antikoagulantia (fondaparinux, argatroban, DOAC). Doporučena je konzultace s odborníkem na trombózu a hemostázu. Pokud i při podávání IVIG a kortikosteroidů přetrvává počet trombocytů $< 30 \times 10^9/l$, je na místě časná výměnná plazmaferéza.

Závěr

Profylaxe VTE v souvislosti s onemocněním covid-19 by měla být podávána u hospitalizovaných pacientů a zvažena také po jejich propuštění a u ambulantních nemocných s rizikem VTE či s těžším průběhem infekce. Doporučen je LMWH nebo fondaparinux v preventivních dávkách. Nebylo prokázáno, že je nutné rutinně podávat vyšší dávky než v běžné profylaxi.

Riziko vzniku trombózy spojené s vakcinací proti covidu-19 je srovnatelné s rizikem trombotických komplikací v běžné populaci, nicméně vhodné je individuálně posoudit perivakcinační tromboprofylaxi žilní trombózy / plicní embolie po dobu zhruba 10 dní fondaparinuxem, LMWH, popř. DOAC, pokud je přítomna pozitivní anamnéza VTE, obezita s BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$, aktivní maligní onemocnění, významná hereditární trombofilie či disponující vážná komorbidita.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Venous thromboembolism in over 16 s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Aug 13. PMID: 32924386.
2. Leng G, Rawlins M, Page M. Commentary: NICE—setting clinical standards. BMJ. 2007 May 19;334(7602):1054-1055.
3. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Blood Transfus. 2011 Apr;9(2):120-138.
4. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2019 Nov 1;40(42):3453-3455.

5. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Nov;19(11):1397-1413.
6. Karetová D, Bultas J. Koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (COVID-19) – incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit. Cor Vasa 2020;62(Suppl.1):22-26.
7. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vasc Med. 2021 Aug;26(4):415-425.
8. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular

JEDNOU DENNĚ

arixtra

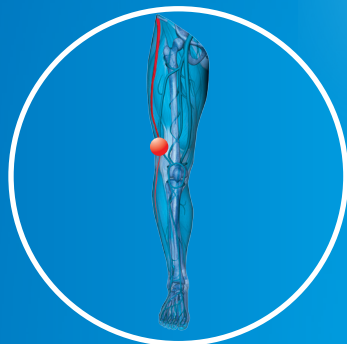
fondaparinuxum natrium

PŘÍPRAVEK JE HRAZEN V PREVENCI ŽILNÍCH TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S INTERNÍM ONEMOCNĚNÍM, U KTERÝCH SE USUZUJE NA VYSOKÉ RIZIKO VTE, A KTEŘÍ JSOU NEPOHYBLIVÍ KVŮLI AKUTNÍ CHOROBĚ JAKO NAPŘ. SRDEČNÍ NEDOSTATEČNOST A/NEBO AKUTNÍ RESPIRAČNÍ ONEMOCNĚNÍ, A/NEBO AKUTNÍ INFEKCE NEBO ZÁNĚTLIVÉ ONEMOCNĚNÍ PO DOBU 6 AŽ 14 DNŮ.¹



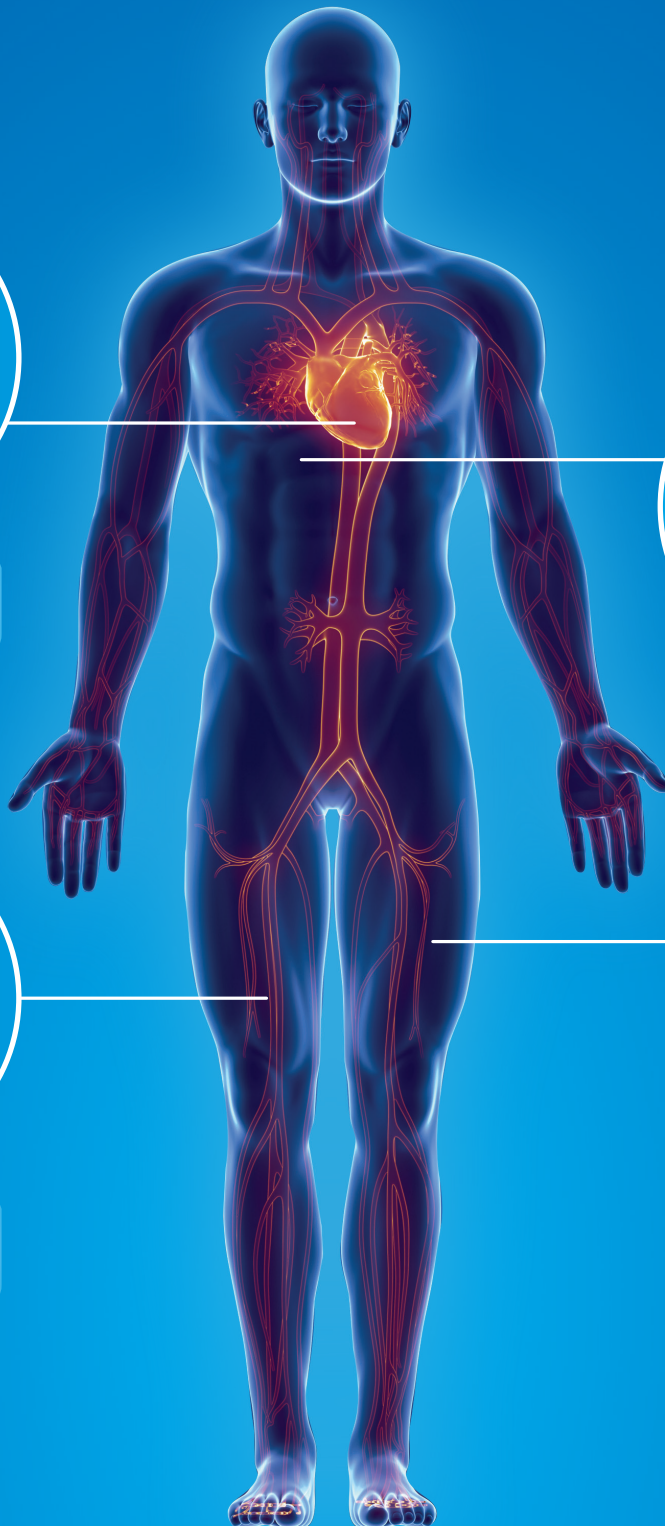
AKS
AKUTNÍ KORONÁRNÍ
SYNDROM

2,5 mg



SVT
POVRCHOVÁ ŽILNÍ
TROMBÓZA

2,5 mg



VTE
PREVENCE ŽILNÍCH
TROMBOEMBOLICKÝCH
PŘÍHOD

2,5 mg



**SYNTETICKÝ A SELEKTIVNÍ INHIBITOR AKTIVOVANÉHO
FAKTORU X (Xa), INJEKČNÍ ANTITROMBOTIKUM POUŽÍVANÉ
PRO ŠIROKÉ SPEKTRUM INDIKACÍ²**

Reference:

1. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0026409&tab=prices>. 2. Arixtra 2,5 mg/0,5 ml, datum poslední revize textu: 17. 3. 2021.

JEDNOU DENNĚ

arixtra

fondaparinuxum natrium

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml injekční roztok, předplněná injekční stříkačka

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje 2,5 mg fondaparinuxum natrium. **Indikace:** *Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících závažnější ortopedický zákrok na dolních končetinách, jako např. zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo náhrada kyčelního kloubu. Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů podstupujících břišní operaci, u kterých se předpokládá vysoké riziko tromboembolických komplikací, jako jsou např. pacienti podstupující operaci zhoubného nádoru v břišní dutině. Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě jako např. srdeční nedostatečnost a/nebo akutní respirační onemocnění, a/nebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění. Léčba nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu bez elevace úseku ST (UA/NSTEMI) u dospělých pacientů, u kterých není indikována urgentní (< 120 minut) invazivní léčba (PCI). Léčba infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) u dospělých pacientů, kteří jsou léčeni trombolitiky nebo u pacientů, kteří zpočátku nejsou léčeni žádnou jinou formou reperfuční terapie. Léčba akutní symptomatické spontánní tromboflebitidy dolních končetin bez současné flebotrombózy u dospělých. Dávkování a způsob podání:* Doporučená dávka fondaparinuxu je 2,5 mg jedenkrát denně ve formě subkutánní injekce. Výjimkou je pouze první dávka u pacientů se STEMI, která se aplikuje intravenózně. Délku podávání a další specifika pro jednotlivé indikace, včetně způsobu podávání u zvláštních skupin pacientů naleznete v aktuálním SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; aktivní klinicky významné krvácení; akutní bakteriální endokarditida; těžké poškození ledvin definované clearance kreatininu < 20 ml/min. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, u pacientů podstupujících operační výkon, míšní/epidurální anestézii nebo míšní punkci, u starších pacientů a u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min (tj. < 0,83 ml/s). Opatrnost u pacientů s HIT (vzácně byly u pacientů léčených Arixtrou hlášeny případy HIT. Kauzální souvislost dosud nebyla stanovena). Podání nedoporučeno u STEMI pacientů před/v průběhu primární PCI a pacientů s UA/NSTEMI podstupujících urgentní revaskularizaci. **Interakce:** Při podávání Arixtry v prevenci VTE nepodávat současně látky zvyšující riziko krvácení (např. desirudin, fibrinolytika, antagonisté GP IIb/IIIa, UFH, LMWH, heparinoidy). Ostatní antiagregancia a NSAID s opatrností. Při nutném současném podávání pacienta pečlivě sledujte. Fondaparinux užívat s opatrností u pacientů současně léčených dalšími přípravky zvyšujícími riziko krvácení. Ochranný kryt jehly předplněné stříkačky obsahuje suchou přírodní latexovou gumu, která může vyvolat alergickou reakci. **Nežádoucí účinky:** Časté: pooperační krvácení, anémie, krvácení (hematomy, hematurie, hemoptýza, krvácení z dásní). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. **Balení:** 2,5 mg/0,5 ml x 10 předplněných injekčních stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoye Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/02/206/003. **Datum poslední revize textu:** 17. 3. 2021. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021 Jan;61(1):9-82.

9. Hirmerová J, Karetová D, Malý R et al. Akutní žilní trombóza současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup ČAS ČLS JEP, aktualizace 2020. Dostupné na https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/guidelines/DP_CAS_akutni_zilni_tromboza_2020.pdf (navštíveno 16. 1. 2022).

10. Kyriakoulis KG, Kollias A, Kyriakoulis IG et al. Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: Systematic Review of National and International Clinical Guidance Reports. Curr Vasc Pharmacol. 2021 Aug 24.

11. Giannis D, Allen SL, Tsang J et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood. 2021 May 20; 137(20):2838–2847.

12. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ. 2006 Feb 11;332(7537):325–329.

13. Mehta SR, Steg PG, Granger CB et al; ASPIRE Investigators. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. Circulation. 2005 Mar 22;111(11):1390–1397.

14. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. J Thromb Haemost. 2010 Feb;8(2):243–249.

15. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006 Apr 5;295(13):1519–1530.

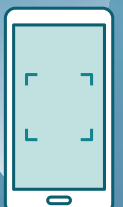
16. Bauersachs RM. Fondaparinux: an update on new study results. Eur J Clin Invest. 2005 Mar;35 Suppl 1:27–32.

17. Ramacchiotti E, Macedo AS, Biagioni RB, Caffaro RA, Lopes RD, Guerra JC, Orsi FA, Marques MA, Tafur AJ, Caprini JA, Nicolaides A, Carter CA, Filho CC, Fareed J. Evidence-Based Practical Guidance for the Antithrombotic Management in Patients With Coronavirus Disease (COVID-19) in 2020. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec; 26:1076029620936350.

18. Prozatímní doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu pro diagnostiku a léčbu vakcínou mediované imunitní trombotické trombocytopenie vyvolané vakcínou proti sars-cov-2 (aktualizace 20. dubna 2021 viz www.isth.org). Dostupné na: https://csth.cz/wp-content/uploads/2021/05/CSTH_ISTH_VITT_Guidance_2_2021-04-23_logo_1.pdf (navštíveno 16. 1. 2022).

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 případě 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 společnosti 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 tromboprofilaxe / Zpráva z TCT 2020 / Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiokirurgie / Jsou vakcíny bezpečné? ... A ŘADA DALŠÍCH ČLÁNKŮ





17.

Interní medicína pro praxi

**10.–11. 3. 2022
OLOMOUC**



MÍSTO KONÁNÍ

**Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36**



MÍSTO KONÁNÍ

■ Clarion Congress Hotel Olomouc

AKREDITACE

■ účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

CÍLOVÁ SKUPINA

■ internisté a všeobecní praktičtí lékaři

PREZIDENT AKCE

■ prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

POŘADATEL

■ společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinkou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK

■ při registraci do 31. 1. 2022: 1 200 Kč
■ při registraci od 1. 2. 2022: **1 600 Kč**
■ **50% sleva** pro lékaře do 35 let

KONTAKT

■ Mgr. Kristýna Slouková
+420 773 779 632, sloukova@solen.cz

Po více než roční „covidové pauze“ se těšíme na tradiční a oblíbenou olomouckou konferenci (nejen) pro ambulantní internisty už opět v prezenční podobě.

Připravujeme aktuální a prakticky zaměřený program, jehož témata vybíráme na základě přání účastníků vyjádřených v anketách.

V předjarní Olomouci se budeme těšit na všechny, kdo chtějí využít možnosti setkání s kolegy a dozvědět se novinky v oboru.

Pokud by přece jenom ještě nějaká protiepidemická opatření znemožňovala prezenční formu akce, uskuteční se konference v on-line podobě jako 16. ročník.

TEMATICKÉ BLOKY

- **Novinky v diabetologii**
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- **Oční manifestace interních chorob aneb kdy volat oftalmologa**
MUDr. Michaela Brichová
- **Hematologie**
prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
- **Zkušenosti s pacienty s covidem-19**
MUDr. Michal Kopecký
- **Nefrologie**
prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.
- **Blok Sdružení ambulantních internistů: Zaostřeno na osteoporózu**
prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

**REGISTRACE A DALŠÍ INFORMACE NA
www.kongresinterna.cz**

Farmakologické možnosti v léčbě pacientů s hypertenzí...

Symposium společnosti PRO.MED.CS Praha a.s. bylo věnováno zásadním aspektům terapie hypertenze, jako je adherence k léčbě, nepřetržitá kontrola krevního tlaku (TK) a prevence hypertrofie levé komory srdeční. Prof. J. Widimský se ve své přednášce zaměřil na dodržování antihypertenzní léčby. Ukázal, že vedle řady dalších aspektů je přímo ovlivněna snášenlivostí zvoleného přípravku. Horší tolerance thiazidových diuretik se proto odráží v nízké adherenci k této třídě antihypertenziv a v jejich nejčastějším vysazování. Nejvyšší adherence je naopak pozorována u blokátorů systému renin-angiotenzin. Z nich jsou velmi dobře tolerovány sartany. MUDr. Vysočanová hovořila o variabilitě TK. Jak uvedla, i přes řadu faktorů, které vedou k fyziologickým výkyvům TK, je u pacientů s hypertenzí jeho variabilita v rámci 24 hodin, mezi jednotlivými dny nebo mezi kontrolami u lékaře spojena se zvýšeným rizikem KV příhod a vyšší celkovou mortalitou. Tato variabilita může být důsledkem non-adherence s léčbou. Proto je pro snížení rizika KV příhod třeba volit antihypertenziva s 24hodinovou účinností, příznivým vlivem na variabilitu TK a dobrou snášenlivostí. Tato kritéria splňuje např. telmisartan. Telmisartan prokázal také velmi silný vliv na regresi hypertrofie levé komory srdeční, které se ve své přednášce věnoval MUDr. Veselý. Stejný efekt byl doložen i u indapamidu, thiazidům podobného diuretika, a u nitrendipinu, blokátoru kalciového kanálu. Přítomnost hypertrofie levé komory je přitom spojena se zvýšeným rizikem KV příhod a její regrese riziko srdečních příhod i cévních mozkových příhod snižuje, jak bylo doloženo při léčbě nitrendipinem či indapamidem.

...zvýšující toleranci a adherenci

prof. MUDr. Jiří Widimský ml., CSc., FESC, FACC

Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Faktory ovlivňující adherenci ke kardiovaskulární léčbě

V současné době čelíme kromě jiných pandemií také pandemií non-adherence k užívání chronické medikace. Ta zahrnuje i kardiovaskulární léčbu. Adherence k této terapii dosahuje v Evropě zhruba 50 % a v ostatních světadílech se pohybuje mezi 40 a 67 %. Navíc bylo zjištěno, že koreluje s ekonomikou dané země, tj. nejnižší je ve státech s nízkými příjmy. Z antiagregancií, antihypertenziv a statinů a je u antihypertenziv nejvyšší.¹ Faktory modifikující adherenci zahrnují:

- počet užívaných léků,
- věk, tělesnou hmotnost,
- sociální situaci,
- psychogenní faktory, jako deprese či kognitivní deficit,
- ekonomické faktory, např. spoluúčast pacienta na hrazení léčby,
- vzdálenost zdravotnického zařízení/lékařny od místa bydliště,
- nepochopení důležitosti léčby aj.

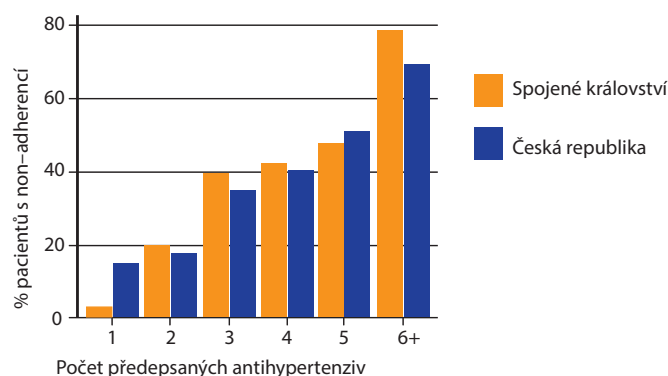
Velmi významným aspektem, který ovlivňuje adherenci, je snášenlivost léčby. Dobrá snášenlivost terapie je tak jedním ze základních předpokladů pro zlepšení adherence a prognózy pacienta. Je třeba mít také na paměti, že vliv na adherenci má i věk pacienta. Nejmenší podíl non-adherentních pacientů byl ve studii z roku 2020 zjištěn ve věku 55–70 let.² Horší compliance s léčbou u mladších nemocných ukazují i data z registru NHANES. Z 6100 hypertoniků v tomto registru byla

v porovnání s osobami nad 50 let věku non-persistence ve věkových skupinách 40–49 let a 30–39 let zhruba 2,5× vyšší ($p < 0,001$) a ve věku < 30 let více než 12× vyšší ($p < 0,001$). Navíc byla o 31 % vyšší u mužů než u žen.³

Tolerance antihypertenzní léčby a adherence k jejímu užívání

Studie, které hodnotily non-adherenci k antihypertenzní léčbě u pacientů s těžkou hypertenzí na základě detekce léčiv v krvi, ukázaly její četnost od 23 do 76 %. Je prokázáno, že významným rizikovým faktorem non-adherence je počet předepsaných antihypertenziv. Studie z roku 2017 ukazuje podobnou závislost počtu předepsaných antihypertenziv a non-adherence ve Spojeném království i v České republice. Zatímco mezi pacienty s 1–2 léky je non-adherence do

Obr. 1. Zvyšující se počet léků jako rizikový faktor non-adherence k antihypertenzní léčbě⁴



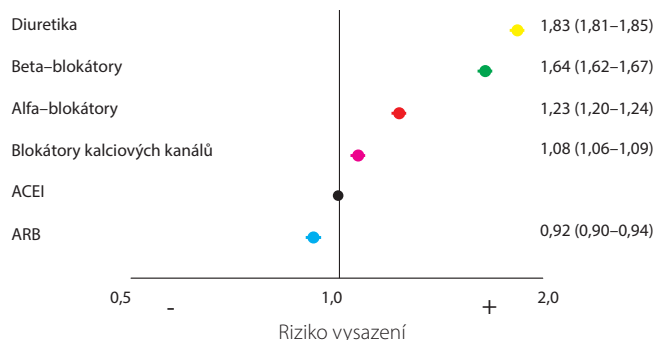
20 %, u pacientů se 3–4 léky stoupá ke 40 %, nárůst pokračuje k 50 % při užívání 5 léků a k 70–80 % u pacientů s ≥ 6 léky (Obr. 1).⁴ Každé zvýšení počtu předepsaných antihypertenziv bylo v této studii spojeno se zvýšením non-adherence o 85 % v UK a 77 % v ČR.⁴ Stejný trend byl pozorován i v Japonsku, kde je adherence relativně velmi vysoká. Klesala ovšem od 94,6 % u pacientů s 1 předepsaným lékem k 80,7 % u pacientů s ≥ 5 léky.⁵

Dalším faktorem, který ovlivňuje adherenci je denní doba podávání léků. Bylo zjištěno, že je lepší při ranním podávání léků. Podíl dnů s vynecháním léčby byl u léků podávaných ráno nižší než u léků podávaných večer, přičemž nejvyšší počet takových dní byl pozorován u léčby podávané v různou denní dobu.⁶

Z jednotlivých antihypertenziv je nejnižší adherence dosahována u diuretik. Kanadská práce dokonce ukázala nejnižší adherenci k jakémukoliv antihypertenzní léčbě u pacientů, u nichž byla léčba zahájena thiazidovým diuretikem.⁷ Analýza adherence k antihypertenzní léčbě u pacientů na akutním příjmu ukázala nejnižší adherenci u hydrochlorthiazidu (69 %) (vedle klonidinu, který u nás není dostupný, a ramiprilu zatíženého v této studii chybou malých čísel).⁸ Adherence k užívání antihypertenziv u pacientů s rezistentní hypertenzí byla hodnocena pomocí dat ze studie SYMPATHY.⁹ Autoři porovnávali počet předepsaných antihypertenziv a počet těchto léků detekovaných v odebraném vzorku krve. U většiny pacientů byl počet účinných látek zachycených v krvi nižší než počet předepsaných léků. Inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS) mělo předepsáno přes 80 % pacientů a v krvi byly zachyceny zhruba u 50 % vyšetřených. Diuretika mělo předepsáno asi 70 % pacientů v krvi byly zjištěny u necelých 40 %.⁹ Nejvyšší výskyt non-adherence z 5 tříd antihypertenziv byl u diuretik popsán také v již zmíněné práci autorů z České republiky a Spojeného království ($\leq 0,005$ u obou populací). Tito autoři došli k závěru, že počet a třída předepsaných antihypertenziv jsou modifikovatelnými rizikovými faktory biochemicky potvrzené non-adherence k antihypertenzní léčbě.⁴ Studie provedená u 445 000 osob s hypertenzí v Lombardii ukázala, že vysazení léku, jeho změna nebo přidání dalšího léčiva je nejčastější během 1. roku léčby. V porovnání se všemi základními skupinami antihypertenziv byla pravděpodobnost vysazení iniciačního antihypertenziva nejvyšší u diuretik o (HR = 1,83 %).¹⁰

Nižší riziko vysazení léčby v porovnání s ACE inhibitory bylo zjištěno pouze u blokátorů AT1 receptorů pro angiotenzin II (ARB) (HR = 0,92) (Obr. 2).¹⁰ Systematický přehled 24 studií, které porovnávaly ACEI a ARB,

Obr. 2. Adherence k jednotlivým třídám antihypertenziv v porovnání s ACEI¹⁰



potvrdil trend nižší četnosti vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků u ARB.¹¹ Ve studii ONTARGET byla během 4 let sledování perzistence na léčbě telmisartanem vyšší než u ramiprilu i přes to, že do studie byli zařazeni pouze pacienti, kteří tolerovali ACEI (Obr. 3).¹² Telmisartan je navíc přípravek, který má nejdelší plazmatický poločas z celé skupiny ARB (24 h),¹³ proto má vynechání tablety při jeho užívání nejnižší dopad na kompenzaci krevního tlaku.

Závěr

Non-adherence k léčbě je u pacientů s hypertenzí častou příčinou nedostatečné kompenzace krevního tlaku. I když jsou příčiny non-adherence komplexní, přímý nepříznivý dopad má špatná tolerance antihypertenziv. Studií, které přímo porovnávají adherenci mezi skupinami antihypertenziv, je překvapivě málo. Přesto existují mezi jednotlivými třídami antihypertenziv a účinnými látkami v tomto ohledu rozdíly. Nejnižší adherence mezi antihypertenzivy je pozorována u diuretik. Naopak nejvyšší adherence byla popsána u blokátorů RAS, z nichž se jako nejlépe tolerované jeví ARB.

...pro zajištění 24hodinové kontroly krevního tlaku 7 dní v týdnu

MUDr. Petra Vysočanová

Interní kardiologická klinika FN Brno

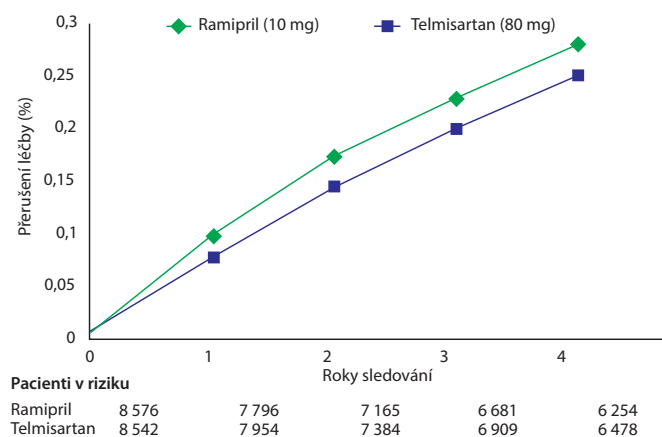
Diagnostika a léčba hypertenze

Normální hodnoty krevního tlaku (TK) jsou při měření v ambulanci $< 140/90$ mm Hg. Při ambulantním monitorování by 24hodinový průměr neměl přesáhnout 130/80 mm Hg, průměrné denní hodnoty 135/85 mm Hg a průměrné noční hodnoty 120/70 mm Hg. U domácího monitorování by nejvyšší hodnota neměla být vyšší než 135/85 mm Hg

Krevní tlak kolísá. Je ovlivněn stresem, emocemi, spánkem, zátěží, jídlem, působením prostředí, hlukem, hormonálními vlivy, rychlostí metabolismu a odbourávání léků, u pacientů s hypertenzí pak také typem hypertenze, dobou užití léků (ráno, večer, nalačno) a pravidelností jejich užívání.

Pokud v ambulanci naměříme normální krevní tlak, stačí další kontrola za 1 rok, případně v přítomnosti rizikových faktorů za 6 měsíců. Jestliže jsou u pacienta s normálním TK naměřeným v ambulanci přítomny

Obr. 3. Perzistence k léčbě ramipilem a telmisartanem ve studii ONTARGET¹²



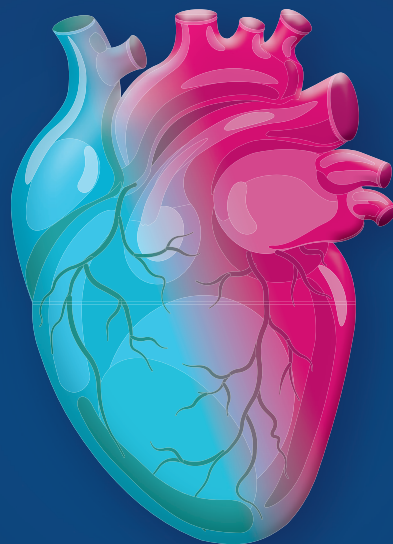
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávány současně ve stejných dávkách jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závratě, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). *Kombinace, které nejsou doporučeny:* Podání s draslík šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. *Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:* Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (> 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současném léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. *Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:* Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Nitrémií je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí zachvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tito pacienti mají být převedeni na jiný přípravek obsahující 40 mg telmisartanu. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 20. 5. 2021. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,5}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,4,5}



Velmi dobrá snášenlivost^{2,3,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 20. 5. 2021. 2. Battershill A.J., *et al.* Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66(1): 51-83. Erratum in: *Drugs* 2006; 66(15): 1987. 3. Leonetti G., *et al.* Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med* 1988; 84(1B): 59-64. 4. Widimský J. jr., *et al.* Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2018; Suppl 7: 1-19. 5. Grassi G., *et al.* Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9(2): 66-74. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. *Farmakoterapeutická revue* 2019; 5(4): 529-532.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promed.cz

**PRO.MED.CS
Praha a.s.**

známky orgánového poškození, je indikováno ambulantní nebo domácí monitorování TK (APBM/HBPM). U pacientů s hypertenzí 1. stupně (140–159/90–99 mm Hg) je třeba vyloučit hypertenzi bílého pláště pomocí APBM/HBPM. Při hodnotách TK naměřených v ambulanci, které odpovídají hypertenzi 2./3. stupně, je hypertenze velmi pravděpodobná a je třeba ji potvrdit opakovaným měřením během několika dnů, popř. prostřednictvím ABPM/HBPM.

Podle optimální léčebné strategie je vhodné zahájit léčbu hypertenze dvojkombinací ACEI nebo ARB + blokátor kalciového kanálu (BKK) nebo diuretikum. Monoterapie je doporučena pouze u osob s mírnou hypertenzí a nízkým KV rizikem, nebo u velmi starých a křehkých. Léčba by měla být podávána v 1 tabletě 1x denně. Ve druhém kroku, pokud dvojkombinace antihypertenziv nevede ke kontrole krevního tlaku, je doporučena trojkombinace ACEI nebo ARB + BKK + diuretikum, opět v jediné tabletě. U pacientů s rezistentní hypertenzí ve 3. kroku přidáváme spironolakton nebo β -blokátor nebo α -blokátor, ev. zvážíme odeslání pacienta do specializovaného centra. Beta-blokátor používáme tehdy, pokud má pacient ischemickou chorobu srdeční, srdeční selhání nebo supraventrikulární arytmií nebo pokud jde o ženu plánující graviditu.

Důležité je pacientovi vysvětlit, že cílem léčby hypertenze není hodnota krevního tlaku, ale prevence KV příhod. Hodnota TK stále zůstává jedním z hlavních faktorů ovlivňujících prognózu a kvalitu života pacientů.

Variabilita krevního tlaku

Krevní tlak kolísá z různých příčin. Jeho variabilitu můžeme rozdělit na velmi krátkodobou, odpovídající okamžitým hemodynamickým změnám, dále krátkodobou v průběhu 24 hodin, kterou lze sledovat pomocí ABPM, střednědobou, která odráží změny mezi jednotlivými dny a je zachytitelná nejlépe pomocí HBPM s pečlivým zaznamenáváním naměřených hodnot, dlouhodobou, která zahrnuje změny mezi návštěvami u lékaře a je ovlivněna např. ročním obdobím, a velmi dlouhodobou, která může být dána např. stárnutím jedince. V běžné praxi je např. zjevné, že krevní tlak bývá vyšší v létě než v zimě a ráno než večer.

Kolísání TK v průběhu dne je fyziologické. Na hodnotu TK v určitých částech dne mají vliv různé faktory. Ranní vzestup TK se vyskytuje u osob s vysokým příjmem sodíku, alkoholu nebo u kuřáků, zvýšení TK v prů-

běhu dne se objevuje vlivem fyzické zátěže, stresu v práci či kouření a noční zvýšení TK pozorujeme u pacientů s diabetem, chronickým onemocněním ledvin, insomnií, sekundární hypertenzí či spánkovou apnoe. Jednoznačně bylo prokázáno, že k nejvyššímu výskytu KV příhod (CMP, IM, něm ischemie) dochází v ranních hodinách,^{14,15} což jistě souvisí s ranním zvýšením TK. Častý výskyt ranních němých ischemií v oblasti CNS je dáván do souvislosti s výskytem deprese a demence.¹⁶

Variabilitu TK mezi jednotlivými dny ovlivňuje u pacientů s hypertenzí mimo jiné non-adherence k léčbě. Bylo doloženo, že variabilita TK mezi jednotlivými dny během subakutní fáze po ischemické CMP (4–10 dní) souvisí se zvýšením rizika recidivy CMP a celkové mortality i po úpravě na další rizikové faktory včetně hodnoty TK.¹⁷

U pacientů s ICHS zvyšuje variabilita TK mezi jednotlivými návštěvami u lékaře riziko velkých KV příhod a celkovou mortalitu.¹⁸ Střednědobá i krátkodobá variabilita TK zachytitelná pomocí HBPM a ABPM také prokazatelně souvisí s celkovou mortalitou pacientů (Obr. 4).¹⁹ U dlouhodobě vysoké variability TK byla prokázána korelace se zvýšenou celkovou mortalitou i s výskytem CMP.¹⁹ Nedávná práce také ukázala, že variabilita STK i DTK zvyšuje riziko fibrilace síní a podobná souvislost byla pozorována i u rizika hospitalizace pro srdeční selhání.²¹

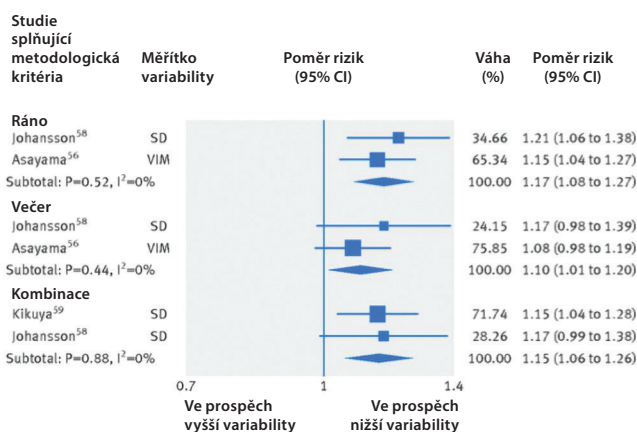
Vliv antihypertenziv na variabilitu krevního tlaku

Studie, která porovnávala vliv jednotlivých antihypertenziv na stabilitu TK, ukázala klesající variabilitu v uvedeném pořadí přípravků: losartan, ramipril, valsartan, telmisartan, amlodipin.²² Placebem kontrolovaná studie, která porovnávala vliv amlodipinu, indapamidu a candesartanu na TK ukázala, že při dosažení podobného poklesu TK při léčbě těmito antihypertenzivy vedou amlodipin a indapamid k výrazně nižší variabilitě TK než candesartan.²³ Možné vysvětlení tohoto rozdílu mezi antihypertenzivy přinesla experimentální práce, jejíž autoři došli k závěru, že telmisartan snížil variabilitu TK u myši ve dne i v noci více než valsartan díky významnějšímu snížení sympatické nervové aktivity a vzestupu citlivosti baroreflexu.²⁴

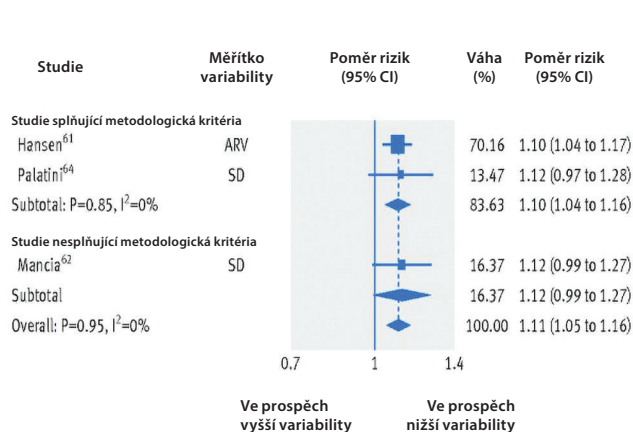
Pro dosažení nízké variability krevního tlaku je potřebná dobrá adherence k léčbě. Jak již bylo uvedeno, z hlediska dodržování předepsané antihypertenzní léčby byly nejpříznivější účinky pozorovány u sartanů. Dobrá

Obr. 4. Vliv střednědobé a krátkodobé variability krevního tlaku na celkovou mortalitu pacientů v metaanalýze klinických studií¹⁹

Střednědobá – domácí měření



Krátkodobá – ambulantní monitorování



adherence byla zjištěna ale také u fixních kombinací. Důvodem může být, že při použití kombinace více účinných látek v menších dávkách snížíme výskyt nežádoucích účinků nebo také méně časté vynechávání dávky při užívání jediné tablety.²⁵ Bylo prokázáno, že kombinace 2 antihypertenzních látek je 5x účinnější pro snížení STK než zdvojnásobení dávky.²⁶

Vzhledem k riziku non-adherence a zvýšené variability TK při vynechání dávky antihypertenziva je vhodné volit léky, které poskytují účinnou 24hodinovou kontrolu TK. Porovnání telmisartanu a valsartanu u pacientů s hypertenzí ukázalo, že po vynechání dávky zajišťuje telmisartan lepší kontrolu TK v následujících 24 hodinách (Obr. 5).²⁷ Je to dáno tím, že telmisartan má ze všech ARB nejdelší plazmatický poločas,²⁸ nejvyšší vazebnou afinitu k AT1 receptorům a dobrou penetraci do tkání díky vysoké lipofilitě.¹³ Z klinického pohledu je důležité je, že telmisartan tlumí ranní vzestup krevního tlaku. To vyplývá z faktu, že jeho účinnost přetrvává celých 24 hodin. Porovnání s valsartanem ukázalo významně nižší TK během posledních 6 hodin 24hodinové intervalu mezi dávkami (viz Obr. 5).²⁷

Závěr

Cílem léčby hypertenze je snížení rizika kardiovaskulárních příhod. Proto je třeba volit taková antihypertenziva, která zajišťují 24hodinovou kontrolu krevního tlaku, jeho nízkou variabilitu, jsou dobře tolerovaná a poskytují dostatečnou KV ochranu.

... ovlivňující hypertrofii levé komory srdeční

MUDr. Jiří Veselý

Kardiologická ambulance EDUMED

Hypertrofie levé komory jako součást patofyziologie kardiovaskulárních příhod

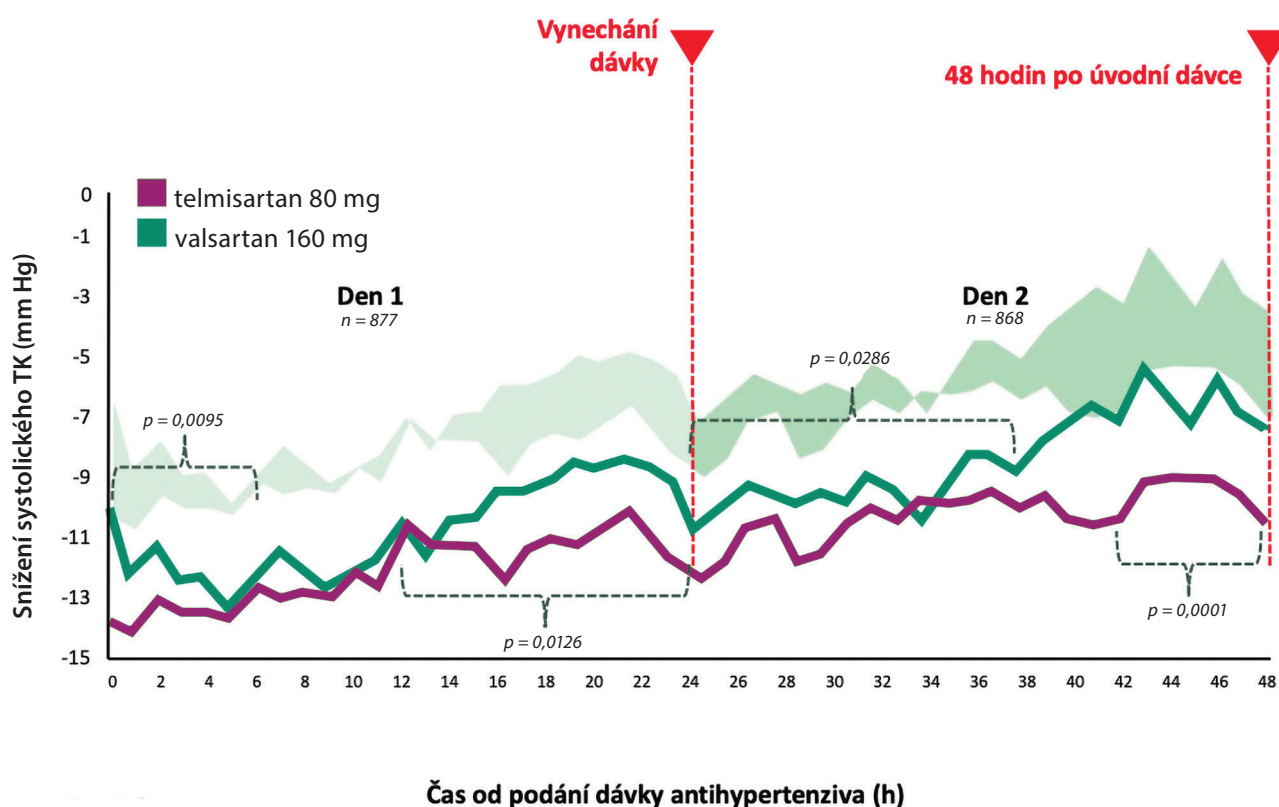
V kontinuu patofyziologických změn, které vedou od KV rizikových faktorů až k infarktu myokardu (IM), srdečnímu selhání nebo náhlé smrti, se hned od počátku vedle hypertenze objevuje hypertrofie levé komory srdeční.²⁹ Hypertenze hraje svoji roli také v patofyziologii cévních mozkových příhod (CMP), a to nejen prostřednictvím aterotrombotického poškození mozkových tepen, ale i cestou hypertrofie levé komory, která přes systolickou a diastolickou dysfunkci, zvýšený tlak v levé síni a její dilataci vede k fibrilaci síní s rizikem vytvoření trombu a emboligenních iktů. Cílem léčby hypertenze by proto měla být i prevence nebo regrese hypertrofie levé komory, čímž lze předejít IM, CMP a náhlé smrti.

Metody používané ke zjištění přítomnosti hypertrofie levé komory (Sokolow-Lyon Index, Cornell Voltage Product) jsou letité a jednoduché. Je známo, že tato voltážní kritéria na EKG korelují u mužů i žen s následnou incidencí KV příhod a také jejich zhoršení v čase je provázáno zvýšeným výskytem KV příhod.²⁹ Hypertrofie levé komory potvrzená pomocí echokardiografie a vyjádřená jako index hmoty levé komory (LVMI) souvisí s prognózou pacienta z hlediska výskytu KV příhody.³¹

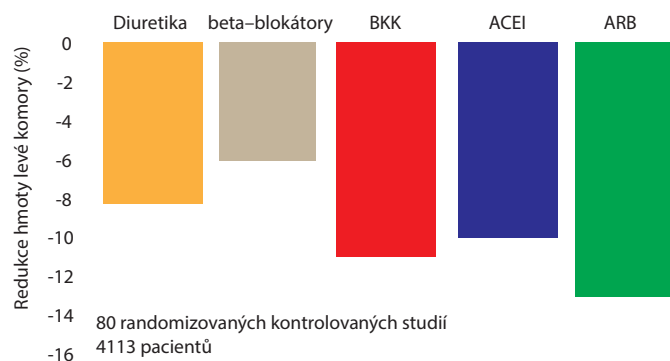
Terapeutická regrese hypertrofie levé komory

U pacientů s hypertenzí lze pomocí antihypertenzní léčby dosáhnout regrese hypertrofie levé komory. Již v roce 2003 prokázala metaanalýza 80 randomizovaných klinických studií, že regresi hypertrofie levé komory navozují všechny třídy antihypertenziv (Obr. 6).³² Jako nejúčinnější se z hlediska tohoto parametru ukázaly ARB, dále BKK

Obr. 5. Kontrola krevního tlaku během 24 hodin po podání dávky a během dalších 24 hodin po vynechání dávky při léčbě telmisartanem a valsartanem²⁷



Obr. 6. Snížení hmoty levé komory při léčbě různými skupinami antihypertenziv³²



a ACEI. Tyto 3 třídy antihypertenziv jsou také podle doporučení ESC/ESH (Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi) z roku 2018 uvedeny jako přípravky vhodné v 1. a 2. kroku léčby hypertenze.³³

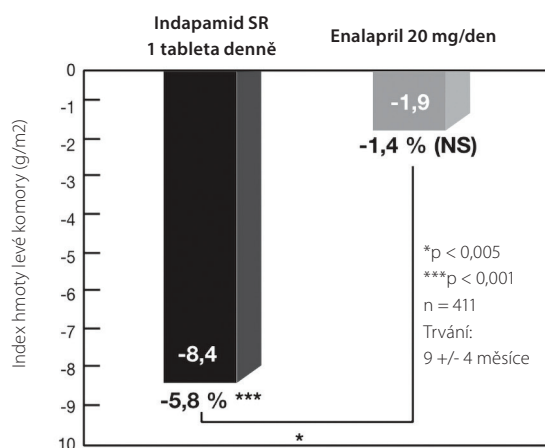
Výrazný vliv na regresi hypertrofie levé komory prokázal již v roce 2013 telmisartan.³⁴ Masa levé komory byla v této studii při léčbě telmisartanem redukována téměř o 30 %, což představuje výrazný přínos, který se projeví poklesem výskytu KV příhod v budoucnu. Atenolol, se kterým byl telmisartan v této studii porovnáván, snížil LVMI pouze o 10 %. Významná regrese hypertrofie levé komory byla prokázána např. také u nitrendipinu, u něhož bylo navíc doloženo, že není provázena zhoršením systolické funkce.³⁵

Rozdíly v účinku na regresi hypertrofie levé komory byly zjištěny i mezi diuretiky. Jednotlivá diuretika se liší i svým mechanismem účinku. Indapamid vykazuje kromě saluretického efektu přímé účinky na cévní stěnu, které vedou k vazorelaxaci a antihypertenzní účinnosti. Z klinického pohledu je důležité, že prokázal účinky na regresi hypertrofie levé komory. V kombinaci s perindopilem vedl k významně většímu zmenšení tloušťky stěny i hmoty levé komory.³⁶ Ve studii LIVE snížil indapamid SR během mediánu sledování 9 měsíců LVMI o 8,4 %, což je významně více v porovnání s enalapilem (20 mg), který vedl k poklesu LVMI o 1,9 % ($p < 0,005$) (obr. 7).³⁷ Je to dáno pravděpodobně 24hodinovou kontrolou TK, kterou indapamid zajišťuje. Vlivem diuretik a jiných antihypertenziv na hypertrofii levé komory se zabývala metaanalýza publikovaná v roce 2018.³⁸ U všech skupin antihypertenziv (BKK, ACEI, β -blokátory, diuretika) bylo doloženo, že čím větší je pokles TK, tím je dosaženo větší regrese hypertrofie levé komory. Regrese byla pozorována i ve studiích trvajících pouze 2 měsíce, což svědčí pro rychlý efekt antihypertenzní léčby na tento parametr. Porovnání diuretik přitom ukázalo významně větší zmenšení LVMI při léčbě indapamidem v porovnání s hydrochlorthiazidem (HCTZ) (rozdíl $> 7 \%$, $p < 0,01$) i při srovnatelném snížení systolického i diastolického krevního tlaku.³⁸ Vzhledem k tomu, že antihypertenzní účinek indapamidu je prokazatelně silnější než u HCTZ,³⁹ může být jeho příznivý vliv na regresi hypertrofie levé komory v porovnání s HCTZ ještě výraznější.

Regrese hypertrofie levé komory znamená klinický přínos

Snížení četnosti KV příhod u pacientů bez rozvoje hypertrofie levé komory bylo doloženo již v roce 2009. Ve studii ONTARGET/

Obr. 7. Snížení indexu levé komory při léčbě hypertenze indapamidem a enalapilem ve studii LIVE³⁷



TRANSCENT bylo u pacientů s vysokým KV rizikem léčených telmisartanem nebo ramipilem, u nichž nedošlo k rozvoji hypertrofie levé komory, zjištěno o 77 % nižší riziko KV příhod v porovnání s pacienty s rozvojem hypertrofie levé komory ($p < 0,0001$).⁴⁰ Randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie Syst-Eur zahrnující 4695 pacientů s hypertenzí starších 60 let ukázala, že 2letá léčba nitrendipinem s případným přidáním enalaprilu či HCTZ vede nejen k významnému snížení TK, ale také k poklesu rizika CMP o 42 % ($p < 0,003$).⁴¹ Křivka výskytu CMP při léčbě nitrendipinem a při podávání placeba se přitom začala rozevírat již od 1. měsíce léčby. Snížení rizika CMP v porovnání s placebem bylo pozorováno i ve studiích s chlorthalidonem (o 36 %)⁴² a s indapamidem (o 30 %).⁴³ Indapamid prokázal snížení rizika CMP v porovnání s placebem také v sekundární prevenci u pacientů po prodělaném iktu ve studii PADS. Výsledky ukázaly 30% snížení rizika CMP ($p < 0,001$) a 25% snížení rizika KV příhod ($p = 0,002$).⁴⁵ V placebem kontrolované studii PROGRESS, která proběhla u evropské populace pacientů po CMP, snížil indapamid v kombinaci s perindopilem riziko CMP během 4 let léčby o 28 % ($p < 0,0001$).⁴⁵ Tento přínos byl pozorován u všech podtypů CMP (fatálních, nefatálních invalidizujících, ischemických i hemoragických). Důležité je, že efekt na pokles výskytu CMP byl zjištěn pouze u kombinované terapie perindopril + indapamid (snížení rizika o 43 %), nikoliv u monoterapie perindopilem (statisticky nevýznamný pokles o 5 %). Metaanalýza studií porovnávajících thiazidová diuretika a thiazidům podobná diuretika ukázala o 12 % větší pokles rizika KV příhod ($p = 0,049$) a o 21 % větší pokles rizika srdečního selhání ($p = 0,023$) při podávání thiazidům podobných diuretik, jako je indapamid.

Závěr

Je prokázáno, že hypertrofie levé komory srdeční je spojena se zvýšeným KV rizikem. Máme k dispozici antihypertenziva, která prokázala prevenci nebo regresi hypertrofie levé komory a snížení rizika srdečních příhod a cévních mozkových příhod. V klinické praxi bychom u pacientů s hypertenzí měli tedy preferovat právě tyto přípravky.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014 Dec 7;35(46):3267-3276.
- Burnier M, Polychronopoulou E, Wuerzner G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Apr 7;7:49.
- Bautista LE. Predictors of persistence with antihypertensive therapy: results from the NHANES. *Am J Hypertens*. 2008 Feb;21(2):183-188.
- Gupta P, Patel P, Štrauch B et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017 Jun;69(6):1113-1120.
- Ishida T, Oh A, Hiroi S et al. Treatment patterns and adherence to antihypertensive combination therapies in Japan using a claims database. *Hypertens Res*. 2019 Feb;42(2):249-256.
- Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1114-1117.
- Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, Ali F. Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents: evidence from RAMQ data. *Can J Cardiol*. 2008 Apr;24(4):269-273.
- McNaughton CD, Brown NJ, Rothman RL et al. Systolic Blood Pressure and Biochemical Assessment of Adherence: A Cross-Sectional Analysis in the Emergency Department. *Hypertension*. 2017 Aug;70(2):307-314.
- de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ; SYMPATHY investigators. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jan;84(1):18-24.
- Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):819-824.
- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 1;148(1):16-29.
- Sleight P. Clinical evidence from ONTARGET: the value of an angiotensin II receptor blocker and an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Hypertens Suppl*. 2009 Jul;27(5):S23-S29.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000 Feb 19;355(9204):637-645.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985 Nov 21;313(21):1315-1322.
- Marler JR, Price TR, Clark GL et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke*. 1989 Apr;20(4):473-476.
- Kario K. Evidence and Perspectives on the 24-hour Management of Hypertension: Hemodynamic Biomarker-Initiated, 'Anticipation Medicine' for Zero Cardiovascular Event. *Prog Cardiovasc, Dis*. 2016 Nov-Dec;59(3):262-281.
- Fukuda K, Matsuo R, Kamouchi M et al. FSR Investigators. Day-by-Day Blood Pressure Variability in the Subacute Stage of Ischemic Stroke and Long-Term Recurrence. *Stroke*. 2022 Jan;53(1):70-78. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033751. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34496621.
- Clark D 3rd, Nicholls SJ, St John J et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atheroma Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol*. 2019 May 1;4(5):437-443.
- Stevens SL, Wood S, Koshlaris C et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Aug 9;354:i4098.
- Lee SR, Choi YJ, Choi EK et al. Blood Pressure Variability and Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):309-315.
- Fang-Fei Wei. Hypertension. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, Volume: 77, Issue: 5, Pages:1549-1558, DOI: (10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16757)
- Parati G, Schumacher H, Bilo G, Mancia G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens*. 2010 Nov;28(11):2177-2183.
- Safar, Michel. (2011). Blood pressure variability and arterial stiffness. *Artery Research*. 5. doi:10.1016/j.artres.2011. 10. 001.
- Sueta D, Koibuchi N et al. (2014). Telmisartan Exerts Sustained Blood Pressure Control and Reduces Blood Pressure Variability in Metabolic Syndrome by Inhibiting Sympathetic Activity. *American journal of hypertension*. 27. 10. 1093/ajh/hpu076. DOI:10.1093/ajh/hpu076
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):692-705.
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):290-300.
- Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit*. 2004 Aug;9(4):203-210.
- Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:749-759.
- Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991 Apr;121(4 Pt 1):1244-1263.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1786-1793.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000 Feb;35(2):580-586.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003 Jul;115(1):41-46.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
- Misra KH, Das MC, Ramani YR. Effect of telmisartan on the regression of the left ventricular hypertrophy in the patients of essential hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jul;7(7):1352-1355.
- Agabiti-Rosei E, Muesan ML, Rizzoni D et al. Regression of cardiovascular structural changes after long-term antihypertensive treatment with the calcium antagonist nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl5:S5-S9.
- de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens*. 2004 Aug;17(8):660-667.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zana F et al. Regression of the left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-1475.
- Roush GC, Abdelfattah R, Song S et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Oct;20(10):1507-1515.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1041-1046.
- Verdecchia P, Sleight P, Mancia G et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2009 Oct 6;120(14):1380-1389.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Sep 13;350(9080):757-764.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-3264.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-1898.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995 Sep;108(9):710-717.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-1041.
- Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1033-1040.

Jak přežít první službu na příjmové ambulanci

V rámci bloku mladých internistů zaznělo několik přednášek na téma Jak přežít první službu na příjmové ambulanci. Mezi přednášejícími byli mimo jiné prim MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., který zdůraznil význam bezodkladného použití adrenalinu při anafylaktické reakci, dále MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D., který hovořil o rizicích hypo- a hyperglykemie. Na závěr poradil MUDr. Jaroslav Kratochvíl, co dělat s pacientem v ebrietě.

Pacient s anafylaktickou reakcí

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo

Anafylaktickou reakci zažije během svého života 1 ze 300 lidí. U nás nejčastěji vzniká v reakci na poštípání hmyzem a při potravinové nebo lékové alergii. V dětském věku převažuje potravinová alergie, ve vyšším věku přibývá iatrogenních reakcí.

Jak identifikovat pacienta s anafylaxií

Při anafylaxií dochází k náhlému vzniku a rychlé progresi symptomů spojených s dechovými (dyspnoe, stridor, bronchospasmus, hypoxemie) a oběhovými příznaky (bledost, tachykardie, hypotenze, synkopa). Časté jsou otoky rtů, tváře, očí, zarudnutí kůže nebo kopřivka. Kožní a slizniční změny se vyskytnou u 80 % pacientů s anafylaktickou reakcí, naopak izolované kožní a slizniční změny nejsou známkou anafylaxe.

Základní zajištění

U pacienta v anafylaxií se nejprve snažíme přerušit působení alergenů a uložit jej do vodorovné polohy. Co nejdříve podáváme účinnou farmakoterapii, monitorujeme krevní tlak, srdeční frekvenci a saturaci.

Lékem první volby je adrenalin (0,5 mg i.m.) aplikovaný do anterolaterální části stehna. Pokud nedojde po 5 minutách ke zlepšení, podání opakujeme. Není-li efekt ani po druhé dávce, jedná se o tzv. refrakterní anafylaxií a je indikována i.v. aplikace adrenalinu (1 mg do 100 ml FR, samostatnou i.v. linkou) iniciální rychlostí 0,5–1 ml/kg/h. Mezi další nutné zajištění pacienta patří kyslík v maximální možné koncentraci podávaný maskou a krystaloidy (iniciálně 500–1000 ml). Tato opatření by však neměla předcházet aplikaci adrenalinu.

Co možná vůbec nepodávat

Podle britské resuscitační rady není doporučeno rutinní použití kortikosteroidů, ale jejich podání lze zvážit u refrakterní reakce nebo při pokračujícím anafylaktickým šoku. Totéž platí i pro antihistaminika, která ale můžeme využít v léčbě kožních projevů, nicméně v takovém případě volíme antihistaminika bez sedativních účinků. Podání kortikosteroidů a antihistaminik by však nikdy nemělo oddálit aplikaci adrenalinu.

Kdy pacienta propustit

Při dobrém efektu jedné dávky časné podaného adrenalinu a kompletním odeznění symptomů můžeme pacienta propustit po dvou

hodinách, pokud bude pod dohledem další osoby. Observe po dobu 6 hodin je vhodná při nutnosti podání dvou dávek adrenalinu nebo předchozí bifazické reakci. Minimálně 12 hodin sledujeme pacienta, u kterého byla nutnost podání > 2 dávek adrenalinu, jedná se o alergen s postupným uvolňováním nebo není zajištěn dohled při propuštění.

Každý pacient s anafylaktickou reakcí, pokud nebyla poléková, by měl být při odchodu z urgentního příjmu vybaven adrenalinovým autoinjektorem a poučen o jeho používání.

Hypoglykemie a hyperglykemie

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

Diabetologické centrum, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Hypoglykemie

Hypoglykemie je hodnota glykemie pod 3,8 mmol/l spojená se symptomy, které ustoupí poté, co pacienta z hypoglykemie vyvedeme.

Cílem terapie je co nejrychlejší normalizace glykemie s minimalizací rizika jejího opakování a zároveň bez přílišné následné hyperglykemie. Pokud je pacient při vědomí, podáváme 15–20 g jednoduchých sacharidů (př. glukózové tablety, med, sladká limonáda) a po 15 minutách glykemií přeměříme. U pacienta s poruchou vědomí použijeme 75–100 ml 20% glukózy (popř. 150–200 ml 10% glukózy) a po 10 minutách hodnotíme efekt, kterým je vzestup glykemie nad 4 mmol/l. U pacienta bez žilního přístupu nebo v terénu můžeme použít glukagon. Od loňského roku je k dispozici i intranazální forma, která má vyšší úspěšnost při aplikaci než běžné i.m./s.c. podání.

Hypoglykemie u diabetiků je nejčastěji způsobena antidiabetickou terapií (inzulinem či deriváty sulfonylurej), obzvláště v kombinaci s neadekvátním kalorickým příjmem nebo fyzickou aktivitou. Mezi obvyklé příčiny patří také renální insuficience. Diferenciální diagnostika hypoglykemie u nediabetiků bývá složitější.

Hyperglykemie

Těžká hyperglykemie se většinou vyskytuje u dvou závažných stavů, kterými jsou diabetické ketoacidotické kóma (DKK), častější u diabetiků 1. typu, a hyperglykemické hyperosmolární kóma (HHK), ke kterému dochází u diabetiků 2. typu.

Pacient v kterémkoliv z těchto stavů by měl být hospitalizován na JIP. Základní léčbou je rehydratace (4–8 litrů za 24 hodin). Dále podáváme inzulin (2–6 j./h) pomocí perfuzoru. Rychlost podání upravujeme tak, aby glykemie neklesla příliš rychle, protože hrozí

vznik mozkového edému. Pozor bychom měli dát na hladinu draslíku, která kvůli rehydrataci i podání inzulínu klesá. Acidózu pomocí bikarbonátů řešíme až při pH pod 7,0.

Po normalizaci stavu pacienta převedeme na intenzifikovaný inzulínový režim, tzn. 3x denně krátkodobý a 1x denně dlouhodobý inzulín. Celkovou denní dávku inzulínu podávanou perfuzorem rozdělíme 1:1 mezi bazální a bolusový inzulín.

Co s pacientem v ebrietě

MUDr. Jaroslav Kratochvíl

Oddělení urgentního příjmu, Nemocnice České Budějovice

Opilý pacient přivezený na příjmovou ambulanci není bohužel ničím výjimečným. V ebrietě hrozí u pacienta útlum vědomí, deprese dechu, aspirace a riziko nepoznaného úrazu. V případě agrese je vhodná přítomnost policie, popř. ochranky.

Jako u všech pacientů je i zde podstatná anamnéza, vyšetření vitálních funkcí a základní fyzikální vyšetření. Z laboratorních vyšetření provádíme dechovou zkoušku na alkohol, pokud jí pacient není schopen, stanovíme ethanolemii. Musíme posoudit, zda stav pacienta opravdu odpovídá zjištěné hodnotě. Dále bychom měli vyšetřit glykemii, mineralogram a acidobazickou rovnováhu. Při podezření na související úraz použijeme ze zobrazovacích metod nejčastěji rentgen skeletu, nebo CT mozku.

Na JIP/ARO posíláme pacienta s poruchou vědomí, nebo při ohrožení vitálních funkcí. Na záchytku (PZS) bychom měli převézt pacienta jen tehdy, pokud jsme si jisti, že je pouze opilý. Záchytné stanice bývají bohužel plné, proto často dochází k variantě, kdy musíme takového člověka nechat vystřízlivět pod dohledem na urgentním příjmu. Domů můžeme poslat pouze ty, kteří jsou schopni samostatné chůze a v ideálním případě je přítomen i doprovod.

Připravila MUDr. Eva Gavendová

Játra – tichý viník kardiovaskulární mortality

Jedno ze symposií společnosti PRO.MED.CS na kongresu bylo věnováno kardiohepatologii. Přednášející se zaměřili na spojitost mezi chronickým onemocněním jater a kardiovaskulárním rizikem. MUDr. Šmíd nejprve probíral vyšetření jaterních funkcí při screeningu onemocnění jater včetně základního, komplexního a rozšířeného panelu jaterních testů, i následný postup po zjištění elevace jednotlivých parametrů s využitím ultrasonografie a elastografie. Upozornil na vysokou prevalenci alkoholového a zejména nealkoholového poškození jater, častý současný výskyt dalších komorbidit a potřebu časného záchytu a intervence jaterní fibrózy, které mají zásadní vliv pro prognózu pacientů. Připomněl také využití jednoduchých skóre pro výpočet rizika jaterní fibrózy. Prof. Piňha vysvětlil patofyziologické mechanismy, které propojují chronické onemocnění jater s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí. Shrнул také možnosti léčby pacientů s nealkoholovou steatózou, které by kromě režimových opatření a ovlivnění LDL receptorů mohly zahrnovat i léčbu zaměřenou na žlučové kyseliny. Prof. Vítek zdůraznil vysokou prevalenci elevace jaterních enzymů u české populace a na výsledcích klinických studií demonstroval souvislost mezi zvýšením jejich aktivity a kardiovaskulární a celkovou mortalitou. Naznačil možný přínos kyseliny ursodeoxycholové při snižování kardiovaskulárního rizika prostřednictvím snížení hladiny jaterních enzymů.

Diagnostika jaterního poškození – kdy a proč?

MUDr. Václav Šmíd, Ph.D.

IV. interní klinika, klinika gastroenterologie
a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

gnostika jaterních chorob, zejména jaterní fibrózy, je přitom klíčová pro prognózu pacientů.

Epidemiologie chronických onemocnění jater

Narůstající incidence onemocnění jater je důvodem toho, proč jsou tyto choroby dnes 11. nejčastější příčinou smrti na světě.¹ Ve Spojeném království došlo mezi roky 1970 a 2010 k nárůstu mortality z důvodu onemocnění jater o 400 %, ve věkové skupině do 65 let dokonce o 500 %.² Podílí se na tom narůstající incidence obezity a metabolického syndromu a zvyšující se konzumace alkoholu, která v uvedeném období 1970–2010 v UK kopíruje nárůst výskytu onemocnění jater.²

Mezi nejčastější chronické choroby jater patří poškození jater alkoholem (alcoholic liver disease, ALD) s prevalencí zhruba 8 % a nealkoholová tuková choroba jater (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) s prevalencí přibližně 20 %, celosvětově také virové hepatitidy. V přirozeném průběhu jaterního onemocnění má zásadní klinický význam rozvoj fibrózy. Fibróza je jediným nezávislým histologickým nálezem, který je spojen s morbiditou z jaterních příčin, s dlouhodobým přežitím a nutností transplantace jater, a to bez ohledu na etiologii jaterního poškození.³ To vysvětluje prognostický význam elastografie.⁴

NAFLD je časté onemocnění. Nedávná metaanalýza navíc ukázala vysoký a stoupající výskyt komorbidit u pacientů s NAFLD. V roce 2013 měla polovina z nich nejméně další 2 chronické choroby.⁵ Jde také o podceňované onemocnění. U 2 ze 3 pacientů s NAFLD je cirhóza diagnostikována zcela náhodně.⁶ Bylo také zjištěno, že praktičtí lékaři prevalenci NAFLD podceňují a 78 % z nich se nepovažuje za dobře připravené na péči o pacienty s tímto onemocněním.⁷ Včasná dia-

Panely jaterních testů v klinické praxi

Při hodnocení jaterních testů v praxi je třeba mít na paměti, že každá odchylka mimo referenční mez již znamená „zvýšený jaterní test“. Následná vyšetření je třeba provést hned a nevycházet z výše a trvání zvýšené hodnoty.⁸ Základní panel jaterních testů zahrnuje bilirubin, dále alanin aminotransferázu (ALT, specifitější) a aspartát aminotransferázu (AST), jejichž zvýšená hodnota poukazuje na poškození/zánik jaterních buněk,⁹ gama glutamyltransferázu (GGT), což je marker cholestázy, alkoholového poškození jater i NAFLD a celkového oxidačního stresu organismu,¹⁰ a také alkalickou fosfatázu (ALP), jejíž izolovaná elevace svědčí spíše pro kostní onemocnění.¹¹ Mezi často opomíjené laboratorní parametry poukazující na možné jaterní onemocnění patří albumin, protrombinový čas a počet trombocytů. Pokles hladiny albuminu (je produkován pouze v játrech) a prodloužení protrombinového času (játra tvoří koagulační faktory II, V, VII, IX a X) svědčí pro poškození syntetické funkce jater. Trombocytopenie je nejčastější hematologická abnormalita u pacientů s chronickým onemocněním jater. Rozšířený panel testů pro screening jaterních chorob zahrnuje testy na virové hepatitidy, přetížení železem a také vyšetření přítomnosti autoimunitních či metabolických chorob (např. deficiencie α -1 antitrypsinu, Wilsonova choroba), které již patří do rukou příslušných specialistů. U pacientů s alkoholovým poškozením jater je vhodné kvantifikovat příjem alkoholu, použít dotazník AUDIT-C a indikovat jaterní elastografii.

Zcela jasná doporučení pro klinickou praxi však neexistují. K vylovení jaterní choroby je s úrovní doporučení B doporučen základní panel jaterních testů (bilirubin, ALT, GGT, ALP a albumin) + krevní obraz, pokud nebyl vyšetřen v posledních 12 měsících. Vhodné je

i stanovení AST. Důležitý je poměr AST : ALT, jehož hodnota > 1 svědčí pro pokročilou jaterní fibrózu/cirhózu, a to i při fyziologických hodnotách obou enzymů. Další testy jsou doporučeny podle klinické rozvahy, např. z hlediska rodinné anamnézy, abúzu drog, pobytu ve vězení, migrace.

Postup v případech zvýšení jaterních testů

Pokud jsou zjištěny zvýšené jaterní testy, je nutné odebrat anamnézu a vyloučit akutní jaterní selhání pomocí INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Dále můžeme rozdělit stav do 3 různých situací. Pokud jde o izolovanou hyperbilirubinemii, pomyslíme po vyloučení hemolýzy na Gilbertův syndrom. Jestliže má pacient zvýšenou ALP a GGT, jde pravděpodobně o cholestastickou jaterní lézi. Vhodné je ultrasonografické vyšetření a rozšířený panel jaterních testů. Pokud je nález pozitivní, patří pacient do péče hepatologa/gastroenterologa. Při negativním nálezu je vhodné jaterní testy v čase opakovat. V případech, kdy dominuje elevace AST a ALT, jde o hepatocelulární obraz. Indikována je ultrasonografie (elastografie) a rozšířený panel jaterních testů. Při nálezu NAFLD nebo jaterního postižení jiné etiologie je třeba pacienta odeslat k hepatologovi/gastroenterologovi. Je-li nález negativní, jaterní testy se mají v čase opakovat a případně konzultovat s hepatologem.

Neinvasivní skórovací systémy pro stanovení rizika jaterní fibrózy

Vyšetření jaterních funkcí se objevuje i v doporučeních jiných odborných společností. Doporučení Americké diabetologické společnosti (ADA) z roku 2020 uvádějí, že u diabetiků se steatózou či zvýšením ALT/AST by mělo být vypočteno neinvasivní skóre fibrózy, např. pomocí FIB-4 (zahrnujícího věk, ALT, AST a trombocyty). Při skóre FIB-4 $\geq 1,1$ je doporučena elastografie, při skóre $< 1,1$ opakované vyšetření a výpočet každý rok.¹² Pacienti s nálezem pokročilé fibrózy patří do péče hepatologa, u ostatních je vhodné elastografii opakovat jednou ročně.

Základní skóre pro stanovení rizika fibrózy lze snadno vypočítat i v ambulanci praktického lékaře. Patří sem již zmíněné FIB-4 skóre, které je při hodnotě $< 1,3$ prediktorem absence významné fibrózy, při hodnotě 1,3–2,67 znamená neurčitý výsledek, který si žádá další vyšetření, a při hodnotě $> 2,67$ svědčí pro přítomnost pokročilé jaterní fibrózy.^{13,14} Další možností je NAFLD Fibrosis Score (NFS), které se vypočítá na základě věku, tělesné hmotnosti, přítomnosti diabetu 2. typu, hladiny ALT, AST, albuminu a počtu trombocytů. Hodnoty $< -1,455$ jsou prediktorem absence významné fibrózy, hodnoty -1,455 až 0,675 znamenají neurčitě skóre a výsledek $> 0,675$ predikuje přítomnost významné fibrózy. Tyto neinvasivní skórovací systémy je již dnes možné snadno kalkulovat pomocí mobilní aplikace.

Závěr

Pro vyloučení jaterních onemocnění je třeba nabírat vždy kompletní panel jaterních testů a neopomíjet albumin, INR a počet trombocytů. Normální hodnoty jaterních testů totiž nevylučují pokročilou jaterní onemocnění. Jednotlivé analyty je navíc třeba hodnotit odděleně. Při

zjištěném zvýšení jaterních testů jsou indikována další vyšetření, jako je ultrasonografie a elastografie. Z hlediska prognózy pacienta je při elevaci jaterních testů a nález steatózy nutná včasná intervence. Jako neefektivnější se jeví implementace neinvasivních skórovacích systémů pro stanovení rizika jaterní fibrózy (FIB-4, NFS) přímo do výsledkového listu a/nebo do zdravotnického IT systému.

Játra – tichý viník srdečních onemocnění

prof. MUDr. Jan Piňha, CSc.

Klinika kardiologie/Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Patofyziologické mechanismy propojující onemocnění jater a kardiovaskulární onemocnění

NAFLD je třeba vyhledávat. Může totiž akcelarovat aterosklerotický proces a kardiovaskulární onemocnění (KVO), a to prostřednictvím hyperinzulinemie (v důsledku snížení inzulinové clearance a zvýšení inzulinové rezistence), aterogenního působení (cestou nadměrné produkce glukózy, cytokinů, triglyceridů a apolipoproteinu B a snížené tvorby HDL cholesterolu), anebo dysfunkce myokardu (navozené lipotoxicitou, ischemií, diastolickou dysfunkcí a sníženou tvorbou ATP).¹⁶ NAFLD tedy vede k rozvoji KVO cestou dysfunkce endotelu, inzulinové rezistence, aterogenní dyslipidemie, prozánětlivého stavu a destabilizace ateromových plátů.¹⁷ Jak ukazují poslední práce, jaterní onemocnění se uplatňuje také v patofyziologii srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF).¹⁸ Z mechanismů se opět uplatňuje inzulinová rezistence, prozánětlivé mediátory a také lipotoxicita pro myokard, jejichž důsledkem je fibróza a snížená poddajnost srdečních komor, ale i obezita a diabetes, které jsou společnými rizikovými faktory onemocnění jater i srdečního selhání. NAFLD a HFpEF mají také řadu společných komorbidit, jako jsou onkologická onemocnění, chronické žilní onemocnění, diabetes, onemocnění ledvin, metabolický syndrom a obstrukční spánková apnoe.

Souvislost potvrzují i klinická data. Například v subanalýze studie TOPCAT měli pacienti s HFpEF v nejvyšším tercilu skóre jaterní fibrózy nejvyšší incidenci srdečních příhod.¹⁹

Záchyt NAFLD

V roce 2021 byla publikována doporučení Evropské kardiologické společnosti pro screening NAFLD u pacientů s HFpEF.¹⁸ Podle nich je u pacientů s rizikovými faktory NAFLD (diabetes, metabolický syndrom/ obezita, věk > 45 let) důležité vyšetřovat i jaterní testy a při abnormálním nálezu provést další laboratorní testy, ultrasonografii jater a u pacientů s NAFLD stanovit skóre rizika fibrózy (FIB-4, NFS). Pacienti se středním a vysokým rizikem fibrózy mají být odesláni na hepatologii k provedení elastografie, popř. biopsie jater.¹⁸ Skóre rizika jaterní fibrózy totiž může výrazně ovlivnit prognózu pacienta.

Již v ordinaci lze riziko steatózy jater poměrně spolehlivě odhadnout dle následujících parametrů: obvod pasu > 80 cm u žen či > 94 cm u mužů, triglyceridy $> 1,7$ mmol/l, případně doplnit další parametry: HDL cholesterol $< 1,3$ mmol/l u žen či $< 1,1$ mmol/l u mužů, glykemie $> 5,6$ mmol/l, krevní tlak $> 130/85$ mm Hg + mírně vyšší jaterní testy (ALT a GGT).

Možnosti prevence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s NAFLD

Receptorů, prostřednictvím kterých lze ovlivnit jaterní fibrózu, je celá řada. V současné době jsou zkoumány především PPAR-gama receptory a jejich ovlivnění. V klinické praxi je v současné době v léčbě NAFLD přínosem omezit slazené nápoje (příjem fruktózy), zvýšit pohybovou aktivitu, což vede ke snížení množství viscerálního tuku a hladiny volných nenasycených mastných kyselin, dále terapeuticky ovlivnit LDL receptory a případně i produkci žlučových kyselin. Nové observační práce dnes navíc naznačují, že GGT je nejen markrem jaterního poškození, ale některé její izoformy mohou vést i k destabilizaci aterosklerotických plátů.²⁰ GGT by se tak do budoucna mohla stát i zajímavým terapeutickým cílem. Žlučové kyseliny se mohou uplatňovat při regulaci vazodilatace, rozvoji koronární aterosklerózy, srdeční arytmie a srdečního selhání.²¹ Ukazuje se, že kyselina ursodeoxycholová (UDCA) by mohla mít nejen známý efekt na zlepšení jaterních testů a prognózy pacienta s jaterním onemocněním, ale také příznivý vliv na aterosklerózu a srdeční selhání.^{22, 23} Dosavadní preklinické studie např. ukázaly, že UDCA inhibuje hyperplazii intimy, nadměrnou proliferaci a migraci hladkých svalových buněk v karotických tepnách bloádou cesty miR-21/PTEN/AKT/mTOR.²⁴ To nabízí patofyziologické vysvětlení příznivého účinku UDCA v prevenci KVO.

Závěr

U pacientů s NAFLD zahrnuje prevence makrovaskulárního a zřejmě i mikrovaskulárního poškození samozřejmě již ověřené zhodnocení KV rizika a především snižování hladiny LDL cholesterolu k nízkým hodnotám. Při vysokém riziku aterosklerotického KVO a v případě srdečního selhání je vhodné vyšetřit i jaterní testy včetně GGT. I při vyšších jaterních testech je nutné motivovat pacienty ještě důrazněji k režimovým opatřením, zahrnujícím snížení konzumace alkoholu a jednoduchých cukrů a zvýšení pohybové aktivity. Pacienty s vyššími jaterními testy včetně GGT je vhodné i evidovat pro možnou budoucí hepatoprotektivní léčbu, která by mohla ovlivnit i jejich kardiovaskulární prognózu.

Máme se obávat zvýšených jaterních testů?

prof. MUDr. Libor Vitek, Ph.D.

IV. interní klinika a Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

Kardiovaskulární rizika u chronických jaterních onemocnění

V minulosti byla cirhóza jater mylně považována za kardioprotektivní faktor. V současné době čelíme rychle stoupající prevalenci NAFLD. Vzhledem k etiologické souvislosti NAFLD s poruchou metabolismu cukrů a tuků není překvapující, že jsou tyto nemocní ohroženi kardiovaskulárními chorobami.²⁵ Faktem je, že 50 % pacientů s NAFLD a 85 % s nealkoholovou steatohepatitidou (NASH) má metabolický syndrom. U osob s NAFLD/NASH pozorujeme také vysokou prevalenci obezity. Platí rovněž, že 75 % pacientů s diabetem 2. typu (DM2) má NAFLD a naopak, přítomnost NAFLD zvyšuje riziko rozvoje DM2

téměř 2,5krát. Recentní data jednoznačně dokládají zvýšené riziko KVO u osob s elevací aminotransferáz i GGT.²⁶ Prevalence zvýšených jaterních testů v populaci přitom dosahuje podle dřívějších prací 10–20 %. Elevace GGT je významným markrem nejen zvýšené konzumace alkoholu, ale i přítomnosti NAFLD. Její aktivita bývá často zvýšená u pacientů s DM2. Bylo doloženo, že zvýšení GGT je spojeno s nárůstem rizika KVO, jako jsou ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody, arteriální hypertenze, srdeční selhání, arytmie, ale také celkové a kardiovaskulární (KV) mortality.²⁷ Další práce ukázala, že zvýšení GGT souvisí s incidencí cévních příhod nezávisle na konzumaci alkoholu.²⁸ Podle českých dat ze studie post-MONICA, která proběhla v letech 2015–2018, je zvýšení ALT, AST i GGT přítomno dokonce u 20,7 % české populace, a to u 32,6 % mužů a 9,7 % žen.²⁹ Systematický výzkum prokázal, že NAFLD je spojena se subklinickou aterosklerózou nezávisle na přítomnosti dalších KV rizikových faktorů.³⁰ Již v roce 2010 bylo zjištěno, že u pacientů s NAFLD jsou hlavní příčinou smrti KVO, nikoliv onemocnění jater.³ Riziko rozvoje diabetu 2. typu stoupá se zvyšující se aktivitou GGT i v rámci jejího fyziologického rozmezí. Jedinci v nejvyšším tercilu aktivity GGT měli v metaanalýze z roku 2014 o 34 % vyšší riziko rozvoje DM2 než jedinci v dolním tercilu.³² U pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě bylo zvýšení GGT spojeno s více než trojnásobnou celkovou mortalitou a KV mortalitou.³³ Každé zvýšení GGT o 10 U/l (0,16 µkat/l) bylo spojeno se zhruba 5 % nárůstem celkové mortality. Podobné výsledky byly zjištěny také u aktivity ALT.³⁴ Korejská práce zahrnující 68 000 mužů ukázala, že zvýšení aktivity ALT nebo AST nad dvojnásobek horní hranice normy (> 2 ULN) je spojeno s téměř 5násobným nárůstem KV mortality a více než 2násobným nárůstem celkové mortality. Zvýšení celkové mortality bylo pozorováno již při zvýšení hladiny > 1 ULN.³⁵ Další korejská populační studie se 6,5 miliony zařazených osob ukázala, že vyšší mortalita provází i vyšší variabilitu aktivity GGT, AST a ALT.³⁶ Zvýšení mortality bylo prokázáno jak u samotné elevace GGT, tak u elevace AST + ALT.³⁷ Je třeba si uvědomit, že ke zvýšení jaterních enzymů dochází i se zvyšující se konzumací alkoholu.³⁸

Možnosti snížení hladiny jaterních enzymů

Při snižování aktivit jaterních enzymů jsou nejdůležitější režimová opatření včetně zvýšení pohybové aktivity a redukce tělesné hmotnosti. Z farmakoterapeutických přístupů lze využít kyselinu ursodeoxycholovou (UDCA). První dvojité zaslepená kontrolovaná studie, která prokázala snížení ALT a GGT při podávání UDCA, byla publikována již v roce 1989.³⁹ Snížení GGT a aminotransferáz při léčbě UDCA dokládají i další práce.^{40–42} Z výše uvedených údajů vyplývá, že by tato léčba mohla příznivě ovlivňovat i celkovou a KV mortalitu. Žádoucí jsou rozsáhlejší klinické studie, které by potenciální příznivý vliv UDCA na KV a celkovou mortalitu pacientů se zvýšením GGT a transamináz doložily.

Závěr

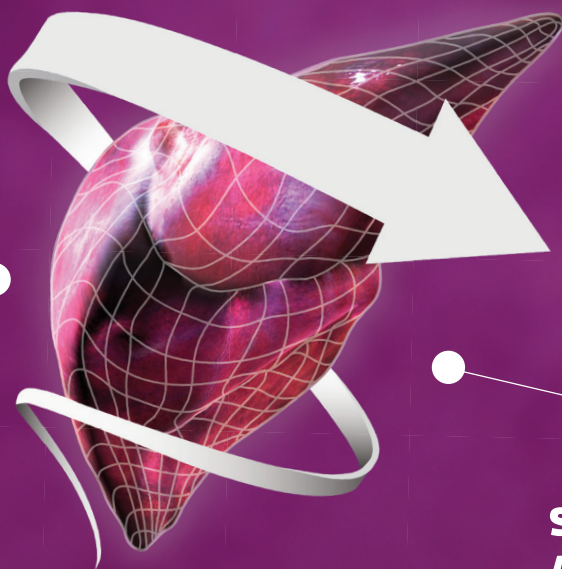
NAFLD a NASH lze považovat za metabolická onemocnění s dalekosáhlými dopady na mnoho orgánových soustav, především na KV systém a intermediární metabolismus. Proto je u všech jedinců

URSOSAN®

ursodeoxycholová kyselina

Léčí hepatobiliární poškození nejen s cholestázou¹

Signifikantně snižuje ALT, ALP, GGT a histologický stupeň steatózy u pacientů s NASH^{2,3}



Signifikantně redukuje ALT, AST u pacientů s VHC a VHB⁴

Literatura:

- 1.** Roma M.G., *et al.* Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. Clin Sci (Lond) 2011; 121(12): 523–544.
2. Ratzl V., *et al.* A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011; 54(5): 1011–1019. **3.** Laurin J., *et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996 Jun; 23(6): 1464–1467.
4. Chen W., *et al.* Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD003181.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky**.

Složení: Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangitida (PSC). Disoluce radiotransparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsii s funkčním žlučníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozděleně do 2–3 dávek. **Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu:** 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. **Disoluce žlučových kamenů:** obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer – délka léčby optimálně 0,5–2 roky. **Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let:** 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtýdenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 7. 1. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0115711975

s chronickými jaterními chorobami, zejména NAFLD a NASH, třeba posoudit KV riziko, což uvádějí i společná doporučení evropských společností pro studium jater, diabetu a obezity (EASL, EASD a EASO) pro řešení NAFLD.⁴³ Významným markerem NAFLD/NASH v běžné populaci je aktivita jaterních enzymů. Aktivita těchto enzymů je současně významným prediktorem KV i celkové morbidit a morta-

lity. Prevalence elevace jaterních enzymů je v české populaci vysoká, a tento zdravotní problém je třeba řešit pomocí režimových opatření i farmakoterapie. Zdá se, že UDCA má potenciál snižovat KV riziko, minimálně cestou snížení aktivity jaterních enzymů.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151–171.
- Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1953–1997.
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389–97.e10.
- Pang JX, Zimmer S, Niu S et al. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS One*. 2014 Apr 22; 9(4):e95776.
- Younossi et al. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2019
- Blais P, Husain N, Kramer JR et al. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jan;110(1):10–4.
- Mari A, Omari S, Abu Baker F et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a survey of involvement of primary care physicians. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019 Dec; 65(4): 255–258.
- Newsome PN, Cramb R, Davison SM et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018 Jan;67(1):6–19.
- Gazzin S, Vitek L, Watchko J et al. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends Mol Med*. 2016 Sep;22(9):758–768.
- Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med*. 2016 Dec;4(24):481.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000 Apr 27;342(17):1266–1271.
- American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S37–S47.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. APRI/COT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317–1325.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32–36.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846–854.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):711–725.e6.
- Rinella ME. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in patients with atherosclerotic coronary disease? In principle yes, in practice not yet. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):688–690.
- Itier R, Guillaume M, Ricci JE et al. Non-alcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction: from pathophysiology to practical issues. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):789–798.
- Peters AE, Pandey A, Ayers C, et al. Association of liver fibrosis risk scores with clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):842–848.
- Kinoshita K, Toshikuni N, Saito T et al. The combination of fatty liver and increased gamma-glutamyl transpeptidase levels as a risk factor for atherosclerotic plaque development in apparently healthy people. *Turk J Med Sci*. 2019 Oct 24;49(5):1350–1357.
- Zhang R, Ma WQ, Fu MJ et al. Overview of bile acid signaling in the cardiovascular system. *World J Clin Cases*. 2021 Jan 16;9(2):308–320.
- Hanafi NI, Mohamed AS, Sheikh Abdul Kadir SH, Othman MHD. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. *Biomolecules*. 2018 Nov 27;8(4):159.
- Ozel Coskun BD, Yucsey M, Gursoy S et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;27(2):142–149.
- Huang R, Huang Y, Zeng G et al. Ursodeoxycholic acid inhibits intimal hyperplasia, vascular smooth muscle cell excessive proliferation, migration via blocking miR-21/PTEN/AKT/mTOR signaling pathway. *Cell Cycle*. 2020;19(8):918–932.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999–2014.e1.
- Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*. 2006 May; 43(5):1145–1151.
- Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med*. 2016 Dec;4(24):481.
- Fraser A, Harris R, Sattar N et al. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Dec;27(12):2729–2735.
- Eremiasova L, Hubacek JA, Danzig V et al. Serum Bilirubin in the Czech Population - Relationship to the Risk of Myocardial Infarction in Males. *Circ J*. 2020 Sep 25;84(10):1779–1785.
- Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013 Oct;230(2):258–267.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1341–1350.
- Kunutsor SK, Abbasi A, Adler AI. Gamma-glutamyl transferase and risk of type II diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2014 Nov; 24(11):809–816.
- Tu WJ, Liu Q, Cao JL et al. γ -Glutamyl Transferase as a Risk Factor for All-Cause or Cardiovascular Disease Mortality Among 5912 Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017 Oct;48(10):2888–2891.
- Monami M, Balzi D, Lamanna C, Melani C, Cocca C, Lotti E, Fedeli A, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. Prognostic value of serum liver enzymes levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007 Nov;23(8):625–630.
- Lee H, Shin DW, Lee TH et al. Association Between Change in Serum Aminotransferase and Mortality: A Nationwide Cohort Study in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(12):e3158.
- Cho EJ, Han K, Lee SP et al. Liver enzyme variability and risk of heart disease and mortality: A nationwide population-based study. *Liver Int*. 2020 Jun; 40(6):1292–1302.
- Pinkham CA, Krause KJ. Liver function tests and mortality in a cohort of life insurance applicants. *J Insur Med*. 2009;41(3):170–177.
- Liangpunsakul S, Qi R, Crabb DW, Witzmann F. Relationship between alcohol drinking and aspartate aminotransferase:alanine aminotransferase (AST:ALT) ratio, mean corpuscular volume (MCV), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), and apolipoprotein A1 and B in the U.S. population. *J Stud Alcohol Drugs*. 2010 Mar;71(2):249–252.
- Bellentani S, Tabarroni G, Barchi T et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on alanine aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase serum levels in patients with hypertransaminasemia. Results from a double-blind controlled trial. *J Hepatol*. 1989 Jan;8(1):7–12.
- Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):472–479.
- Ozel Coskun BD, Yucsey M, Gursoy S et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;27(2):142–149.
- Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ et al; Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;4(12):1537–1543.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–1402.

Jak přežít první službu na JIP?

Blok, kterému předsedal prim. MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., a prim. MUDr. Martin Polák, pojednával o stavech, se kterými se mladý lékař může setkat při své první službě na JIP. Zazněla například témata jako krvácení do GIT v podání MUDr. Jiřího Cyranyho, Ph.D., kardiogenní šok, o kterém hovořil MUDr. Petr Lokaj, Ph.D., a problematika hyperkalemie a hypokalemie od MUDr. Jarmily Křížové, Ph.D.

Krvácení do GIT

MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D.

2. interní gastroenterologická klinika FN Hradec Králové

Na JIP se setkáme častěji s krvácením do horní části GIT. V první fázi bychom měli zhodnotit hemodynamickou stabilitu pacienta a reagovat neprodleným podáním krystaloidů. Erytrocytární masu podáváme u stabilizovaného pacienta při Hb okolo 70 g/l s cílovou hodnotou 80 g/l.

Pro stratifikaci rizika u pacientů s krvácením do GIT před endoskopií používáme Glasgow–Blatchfordovo skóre, které hodnotí anamnézu, komorbiditu, vitální funkce a laboratorní hodnoty. Pokud má pacient v anamnéze synkopu, můžeme předpokládat intenzivní zdroj krvácení, i když při přijetí už tento zdroj nemusí být aktivní.

Co chce vědět endoskopista od intenzivisty?

Důležitá je samozřejmě anamnéza s důrazem na antitrombotickou terapii. Podávání ASA přerušujeme do 3 dnů od zástavy krvácení, takže efekt léku prakticky není přerušen, ostatní antikoagulancia vysazujeme a dle tíže krvácení podáváme antidotum – pro endoskopii je vhodné, aby antikoagulační léčba byla alespoň v terapeutickém rozmezí. Dále je podstatný hemodynamický stav pacienta. Při těžké anémii by měla být zahájena substituce.

Endoskopie by měla být provedena do 24 hodin, u nejrizikovějších pacientů (př. variceální krvácení) akutně do 12 hodin. Současná doporučení upozorňují na nebezpečí příliš časných endoskopií a zdůrazňují dostatečnou přípravu pacienta i týmu.

Podle Forrestovy klasifikace stratifikujeme závažnost krvácení po endoskopii a tím prognózu pacienta. U vysoce rizikových je nutná aktivní endoskopická terapie a vysoké dávky inhibitorů protonové pumpy.

Co chce vědět intenzivista od endoskopisty?

Ve zprávě z akutní gastroscopie by měl být popsán zdroj krvácení, zda se jednalo o aktivní krvácení, zda a jak bylo ošetřeno a zda bylo dosaženo hemostázy. Také by mělo být určeno riziko pokračujícího, nebo recidivujícího krvácení a co v takovém případě dělat.

Pokud endoskopická terapie selže (i v případném druhém pokusu), přichází na řadu léčba druhé linie, kterou představují především invazivní endovaskulární metody (transarteriální embolizace, TIPS).

Hyperkalemie, hyponatremie

MUDr. Jarmila Křížová, Ph.D.

Jednotka intenzivní metabolické péče, 3. interní klinika VFN, Praha

Hyperkalemie

Příčin hyperkalemie je celá řada, může jít o zvýšený přísun kalia (často iatrogeně), jeho uvolnění z buněk (při deficitu inzulínu, metabolické acidóze, hypoxii, rozpadu buněk) nebo o jeho nižší exkreci (chronická renální insuficience, hypoaldosteronismus, iatrogeně).

Od hodnot kalemie 6,5 mmol/l můžeme vidět změny na EKG, jedná se o vysoké hrotnaté T vlny a zkrácení úseku QT. U těžké hyperkalemie dochází k vymizení vlny P, rozšíření QRS komplexu, AV blokády a komorovým arytmiím.

V léčbě hyperkalemie máme několik postupů. Velmi rychle funguje inhalační Salbutamol, který snižuje kalemii o 1–1,5 mmol/l a vrchol efektu je dosažen asi za hodinu. Při dehydrataci (i normohydrataci) je výhodná infuze glukózy s inzulínem, který podporuje vstup kalia do buněk. V terapii se podává také kalcium gluconicum, které kalemii nesnižuje, ale stabilizuje membrány a antagonizuje tak vliv kalia. Při použití Furosemidu musíme myslet na jeho pomalý účinek a u pacientů s CHRI nejspíše nebude fungovat vůbec. Neefektivnější způsob léčby je dialýza, která může snížit hladinu kalia o 1 mmol/l za hodinu. Musíme ale zodpovědně posoudit, zda je to pro pacienta v danou chvíli nejvhodnější řešení.

Hyponatremie

Jedná se o nejčastější iontovou dysbalanci na JIP (25–37 %) a bere se jako nezávislý prediktor mortality pacientů. Hyponatremie akutní má četná zdravotní rizika, mezi která patří edém mozku, porucha vědomí, křeče a selhání životně důležitých orgánů, ale i chronická hyponatremie je zvýšenou příčinou mortality pacientů.

Hyponatremii dělíme podle délky na akutní (< 48 h) a chronickou (> 48 h), podle závažnosti na lehkou (> 120 mmol/l) a těžkou (< 120 mmol/l) a patofyziologicky na hypovolemickou, euovolemickou a hypervolemickou.

U lehké chronické hyponatremie pozorujeme adynamii, poruchy pozornosti a paměti, bolesti hlavy a deprese. Mezi příznaky lehké akutní a těžké chronické patří letargie, nejistá chůze, pády, zmatenost, anorexie, nauzea a zvracení. V případě těžké akutní hyponatremie hrozí křeče, delirium a kóma až smrt.

V rámci diagnostiky nás zajímá osmolalita séra, objem extracelulární tekutiny a koncentrace natria v moči. Podle těchto údajů jsme schopni zjistit příčinu hyponatremie. Pokud vyloučíme hypervolemickou hyponatremii, pak je příčinou 50 % ostatních SIADH.

Akutní symptomatickou hyponatremii léčíme koncentrovanými roztoky NaCl a každé 2 hodiny kontrolujeme hladinu Na. Rychlost korekce by měla být 1–2 mmol/l/hod. U symptomatické hyponatremie neznámého stáří musíme vyloučit hypovolemii a podáváme opět koncentrovaný roztok NaCl. Korekce by neměla přesáhnout rychlost 10 mmol/l/den.

Kardiogenní šok

MUDr. Petr Lokaj, Ph.D.

Interní kardiologická klinika, FN Brno

Jedná se o hypoperfuzi tkání v důsledku selhání srdce jako pumpy při adekvátním intravaskulárním objemu. Klinicky je přítomna hypotenze (systola < 90 mmHg po dobu > 30 minut) a známky hypoperfuze, mezi které patří alterace vědomí, oligurie, zvýšený laktát a chladná akra.

Ischemická choroba srdeční je nejčastější příčinou kardiogenního šoku, dominuje STEMI, ale může se vyskytnout i u NSTEMI a chronické ICHS. Na prvním místě bychom u pacienta měli natočit EKG, které může odhalit IM, difúzní ischemické změny (ST deprese) nebo arytmie.

Dále provádíme laboratorní vyšetření troponinu a jeho dynamiky, D-dimerů, natriuretických peptidů, CRP, laktátu a dalších. Pokud si nejsme jisti, jestli se jedná o kardiogenní, nebo pomalu začínající septický šok, je důležitá echokardiografie, která nám pomůže určit příčinu.

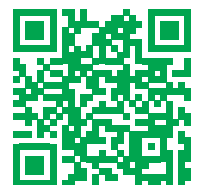
Pro monitoraci pacienta použijeme EKG, pulzní oxymetr, permanentní močový katetr, invazivní měření arteriálního tlaku a měření centrálního žilního tlaku.

Cílem léčby je střední arteriální tlak 65–75 mmHg, zachování, nebo obnova diurézy, saturace smíšené žilní krve > 65–70 %, tepová frekvence < 110/min a laktát < 2,2 mmol/l.

V iniciální strategii používáme noradrenalin v množství 5 mg do 50 ml fyziologického roztoku, stejně tak dobutamin, kdy celou ampuli naředíme do 50 ml a podáme rychlostí 3–7 ml/h dle hmotnosti pacienta. Pokud pacient nereaguje na katecholaminy, měli bychom přemýšlet nad hypovolemií, acidózou, hypoxií, nebo předchozí terapií betablokatory. Jako další volbu použijeme vasopresin, který ponecháme pouze na překlenutí nejhorší fáze. Adrenalin je lékem poslední volby a v tomto případě bychom měli zvážit krátkodobé převedení pacienta na mimotělní oběh. Hypotenzní pacient v kardiogenním šoku by měl být intubován a napojen na řízenou ventilaci, čím dříve, tím lépe.

Připravila MUDr. Eva Gavendová

Víte, že listovačky časopisu Klinická farmakologie a farmacie jsou volně dostupné on-line?



**V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:**

- Revmatologie (4/2021)
- Hematologie (3/2021)
- Farmakoterapie v kardiologii (2/2021)
- Klinická farmakologie (1/2021)

... a mnoho článků z jiných
oblastí medicíny a farmacie

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...



17.

Interní medicína pro praxi

10.–11. 3. 2022
OLMOUC



MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36



MÍSTO KONÁNÍ

■ Clarion Congress Hotel Olomouc

AKREDITACE

■ účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK
ohodnocena kredity pro lékaře

CÍLOVÁ SKUPINA

■ internisté a všeobecní praktičtí lékaři

PREZIDENT AKCE

■ prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

POŘADATEL

■ společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinkou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK

■ při registraci do 31. 1. 2022: 1 200 Kč
■ při registraci od 1. 2. 2022: **1 600 Kč**
■ **50% sleva** pro lékaře do 35 let

KONTAKT

■ Mgr. Kristýna Slouková
+420 773 779 632, sloukova@solen.cz

Po více než roční „covidové pauze“ se těšíme na tradiční a oblíbenou olomouckou konferenci (nejen) pro ambulantní internisty už opět v prezenční podobě.

Připravujeme aktuální a prakticky zaměřený program, jehož témata vybíráme na základě přání účastníků vyjádřených v anketách.

V předjarní Olomouci se budeme těšit na všechny, kdo chtějí využít možnosti setkání s kolegy a dozvědět se novinky v oboru.

Pokud by přece jenom ještě nějaká protiepidemická opatření znemožňovala prezenční formu akce, uskuteční se konference v on-line podobě jako 16. ročník.

TEMATICKÉ BLOKY

- **Novinky v diabetologii**
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- **Oční manifestace interních chorob aneb kdy volat oftalmologa**
MUDr. Michaela Brichová
- **Hematologie**
prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
- **Zkušenosti s pacienty s covidem-19**
MUDr. Michal Kopecký
- **Nefrologie**
prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.
- **Blok Sdružení ambulantních internistů: Zaostřeno na osteoporózu**
prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

REGISTRACE A DALŠÍ INFORMACE NA
www.kongresinterna.cz

Benefity léčby PCSK9i – pro koho a kdy?

Na kongresu uspořádala sympozium také společnost Sanofi. Bylo zaměřeno na praktické aspekty využití inhibitorů PCSK9 (proprotein konvertázy subtilisinu/kexinu typu 9) v léčbě dyslipidemií. Prof. Češka poukázal na význam snižování hladiny LDL cholesterolu jako kauzálního rizikového faktoru rozvoje aterosklerózy a rizika kardiovaskulárních příhod a na prokázaný přínos alirocumabu a evolocumabu z hlediska těchto parametrů. MUDr. Altschmiedová připomněla podmínky úhrady léčby PCSK9i, která je možná pouze ve specializovaných centrech za splnění specifických podmínek. Prezentovala také výsledky dosažené u souboru prvních 314 pacientů léčených PCSK9i v Centru preventivní kardiologie ve VFN v Praze. Doplňují, že i v podmínkách reálné praxe jde o účinnou, bezpečnou a dostupnou léčbu, díky které je možné u řady pacientů dosáhnout cílových hladin LDL cholesterolu. V současné době nedostávají PCSK9i všichni nemocní, u nichž by byla tato léčba přínosem. Pro maximální využití této lékové skupiny je zapotřebí v nejbližší době zodpovědět řadu nejasností, které vyvstaly z jednání s plátcí zdravotní péče. Jedná se zejména o ujasnění definice termínů statinové intolerance, familiární hypercholesterolemie a sekundární prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO).

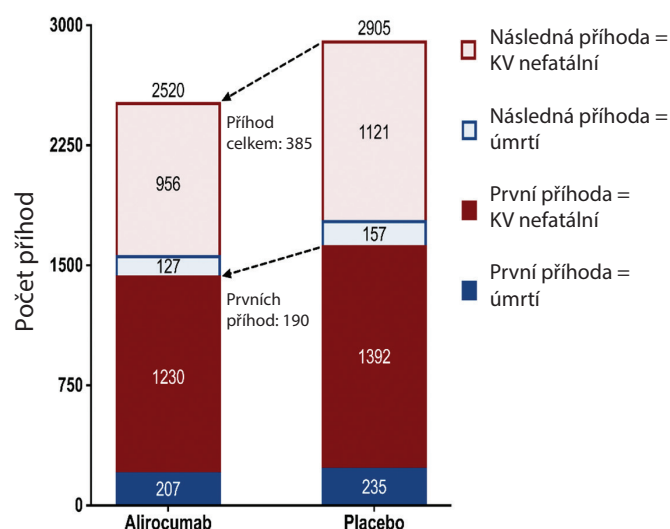
Přínos léčby PCSK9 inhibitory

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Rizikovým faktorem vzniku kardiovaskulární (KV) příhody je LDL cholesterol. Představuje jediný kauzální rizikový faktor pro aterosklerózu podmíněnou KV onemocnění. LDL cholesterol je substrát, bez kterého se aterosklerotická léze nevytvoří. Hypertenze, kouření, diabetes a další rizikové faktory jsou pouze akcelerátory rozvoje aterosklerotické léze. Základní ochranu před rozvojem aterosklerózy nabízejí statiny. Je-li potřeba větší ochrana, lze dnes využít ezetimib či fibráty a u nejvíce rizikových jedinců PCSK9i. Dr. Braunwald dokonce považuje PCSK9i, vedle zobrazovacích metod v kardiologii a stanovení rizika podle genové analýzy, za jeden ze tří největších pokroků v kardiologii v posledních letech. Nabízejí skutečně šanci eradikovat ischemickou chorobu srdeční (IČS).

Obr. 1. Pokles výskytu primárních a následných nefatálních KV příhod a počtu úmrtí při léčbě alirocumabem ve studii ODYSSEY OUTCOMES²



Ze 3 doposud vyvinutých PCSK9i – alirocumab, bococizumab a evolocumab – byl pro nejnižší účinnost stažen z dalšího vývoje bococizumab. Přestože měl tento PCSK9i nejnižší účinnost a nedostal se na farmaceutický trh, vedl ve studiích SPIRE 1 a SPIRE 2¹ ke snížení rizika KV onemocnění. U pacientů, u nichž se podařilo snížit hladinu LDL cholesterolu více, než činil medián jejího poklesu u celé hodnocené populace, bylo během 104 týdnů s bococizumabem dosaženo významného poklesu relativního rizika příhod zahrnujících nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkové příhody (CMP), hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris (AP) vyžadující okamžitou revaskularizaci a úmrtí z KV příčin o 25 % v porovnání placebem ($p = 0,006$). Tento fakt ukazuje, že PCSK9i představují správnou cestu v prevenci aterosklerotických KV onemocnění. Ve studii ODYSSEY OUTCOMES², kde činil celkový počet nefatálních KV příhod a počet úmrtí během 4 let 5425, snížil alirocumab v porovnání s placebem výskyt těchto primárních příhod o 190 a následných příhod o 385 (Obr. 1). Analýza studie FOURIER³ s evolocumabem ukázala, že i při velmi nízké hladině LDL cholesterolu vede její další snižování k poklesu rizika KV příhod. Výskyt složeného sledovaného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příhod, IM, CMP, koronární revaskularizaci a hospitalizaci pro nestabilní AP, byl během mediánu sledování 2,2 roku významně nižší, pokud bylo po 4 týdnech léčby evolocumabem dosaženo hladiny LDL cholesterolu $< 0,3$ mmol/ml (7,3 % pacientů), resp. $< 0,4$ mmol/l (7,9 %) v porovnání s hladinou $\geq 2,6$ mmol/l (11,9 %, $p = 0,0354$, resp. 0,0031). Podobný přínos velmi nízké hladiny LDL cholesterolu byl zjištěn i z hlediska výskytu sekundárního sledovaného parametru, který zahrnoval IM, CMP a úmrtí z KV příčin.

PCSK9 inhibitory – pro koho a kdy?

MUDr. Tereza Altschmiedová

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Za ideálních podmínek bychom se v preskripci PCSK9i řídili doporučeními evropských odborných společností (ESC/EAS)⁴, která doporučují

nasazení alirolumabu či evololumabu zejména pacientům ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci a vysoce rizikovým pacientům s familiární hypercholesterolemií, kteří při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem nedosahují cílových hodnot LDL cholesterolu. Zvláštní důraz je kladen na časné dosažení cílových hladin LDL-C po proděláním akutního koronárního syndromu. V České republice se preskripce PCSK9i řídí úhradovými podmínkami plátců zdravotní péče, které v současné době umožňují nasazení léčby ve 2 indikacích:

- pacienti v sekundární prevenci aterosklerózou podmíněných KV onemocnění, tj. s ICHS, ischemickou CMP (vč. tranzitorní ischemické ataky, TIA), ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) nebo po koronární či jiné arteriální revaskularizaci, kteří užívají vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, vykazují adhezenci k dietním opatřením a mají hladinu LDL cholesterolu $\geq 2,5$ mmol/l,
- pacienti v primární prevenci aterosklerotických KV onemocnění s familiární hypercholesterolemií, kteří užívají vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, vykazují adhezenci k dietním opatřením a mají hladinu LDL cholesterolu $\geq 3,1$ mmol/l.

Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je v úhradových podmínkách definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu a v případě prokázané intolerance obou těchto statinů pak maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu v kombinaci s dalším hypolipidemikem, jako je ezetimib. Léčba PCSK9i může být nasazena pouze ve specializovaných centrech, kam lze pacienta s nedostatečnou kompenzací hladiny LDL cholesterolu, který užívá maximální dávku statinu s ezetimibem, odeslat. Pokud pacient tuto léčbu neužívá, musí být tato skutečnost v dokumentaci jasně zaznamenána. Nejčastějším důvodem je statinová intolerance (intolerance alespoň 2 po sobě jdoucích statinů, která vedla k jejich vysazení). Zaznamenány musí rovněž být medicínské důvody nenasazení ezetimibu (tj. hladina

LDL cholesterolu o ≥ 20 % vyšší než cílová hladina u pacienta statinem léčeného, resp. ≥ 50 % u pacienta statinem neléčeného).

Pro maximální využití PCSK9i je zapotřebí v nejbližší době zodpovědět řadu nejasností, které vyvstaly z jednání s plátcem zdravotní péče. Jedná se zejména o ujasnění definice termínů statinové intolerance, familiární hypercholesterolemie a sekundární prevence ASKVO.

PCSK9 inhibitory v reálné české praxi

MUDr. Tereza Altschmiedová

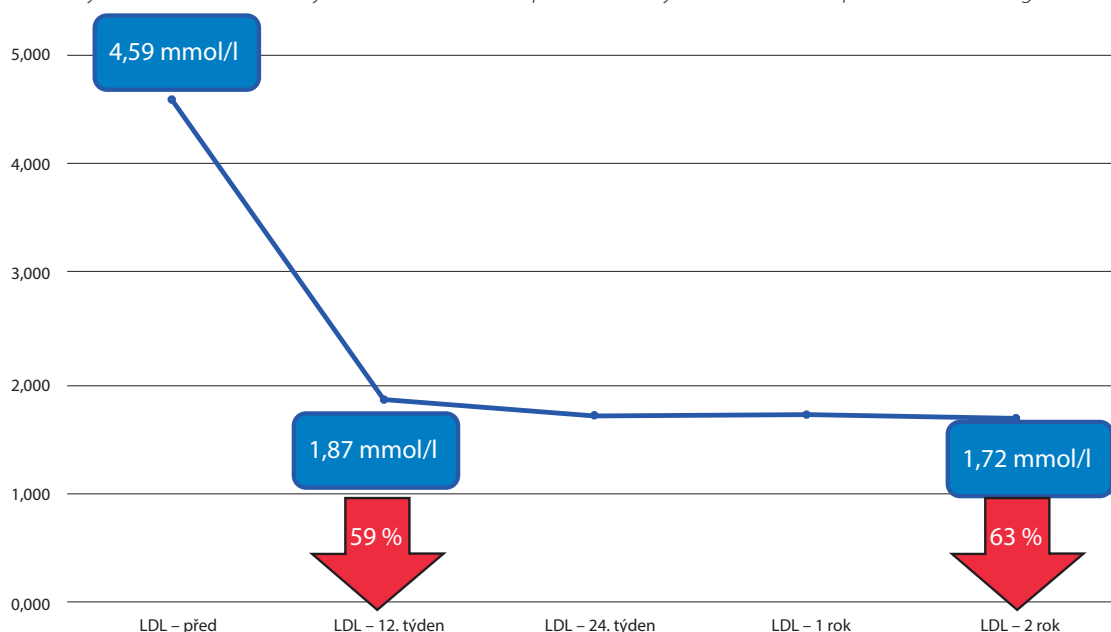
III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

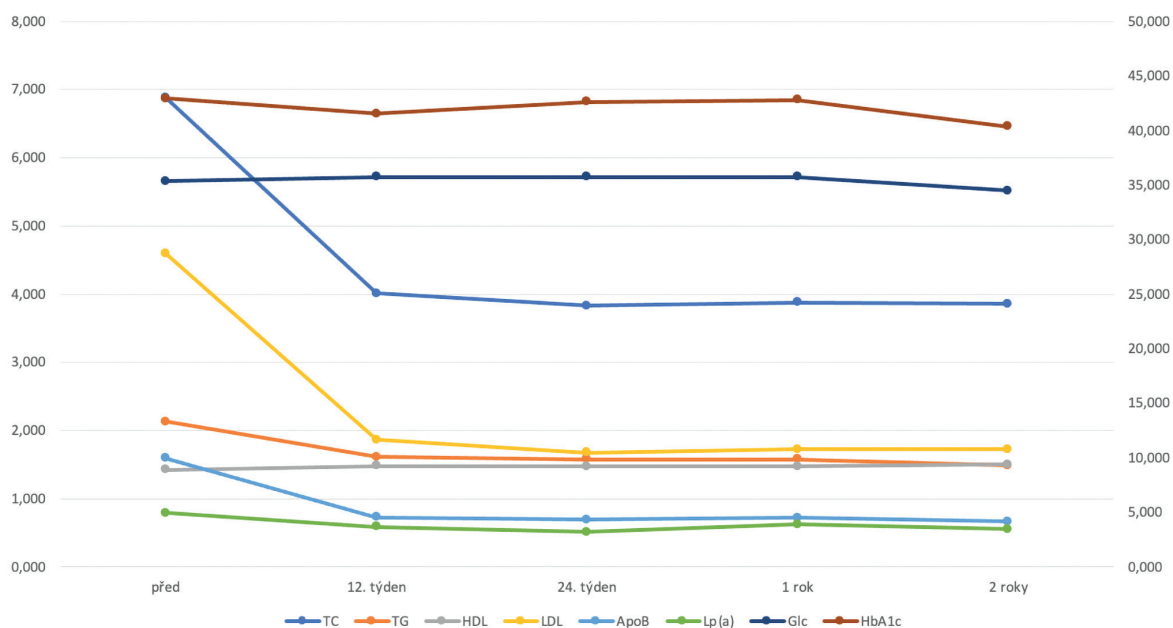
Pacienti zařazovaní do kontrolovaných klinických studií jsou vybíráni podle předem definovaných zařazovacích kritérií. Představují tedy selektovanou populaci. Pro hodnocení léčivých přípravků jsou proto důležitá také data z reálné praxe.

PCSK9i je v ČR ve specializovaných centrech možné předepisovat od 1. 6. 2018. V současné době je užívá okolo 1700 pacientů sledovaných ve 26 centrech. V Centru preventivní kardiologie ve VFN v Praze byl prvním pacientovi předepsán PCSK9 inhibitor 31. 7. 2018 a k 15. 10. 2021 byly tyto přípravky indikovány u více než 400 pacientů.

Analýzován byl soubor 314 pacientů se zahájením léčby v období od 31. 7. 2018 do 30. 9. 2020. Data byla sbírána do 31. 12. 2020, kdy byly k dispozici u všech léčených alespoň první kontrolní výsledky (po 12 týdnech léčby). Soubor zahrnuje 138 mužů a 176 žen průměrného věku 63 let (rozmezí 24–89 let). Pacienti byli zařazováni na základě výše uvedených platných úhradových kritérií a kontroly probíhaly standardně, tj. při zahájení léčby a po 12 a 24 týdnech a poté po 1 roce a po 2 letech terapie. Většinu zařazených (65 %) představovali pacienti s familiární hypercholesterolemií, a to 142 nemocných v primární prevenci a 65 v sekundární prevenci. Zbývajících 107 analyzovaných jedinců tvořili nemocní v sekundární KV prevenci s jinou formou

Obr. 2. Pokles hladiny LDL cholesterolu u analyzovaného souboru 314 pacientů léčených PCSK9i v centru preventivní kardiologie ve VFN Praha



Obr. 3. Vývoj sekundárních sledovaných parametrů u analyzovaného souboru 314 pacientů léčených PCSK9i v centru preventivní kardiologie ve VFN Praha

TC = celkový cholesterol, TG = triglyceridy, ApoB = apolipoprotein B, Lp(a) = lipoprotein a, Glc = glykemie, HbA1c = glykovaný hemoglobin

dyslipidemie. V sekundární KV prevenci bylo tedy celkem 55 % analyzovaného souboru.

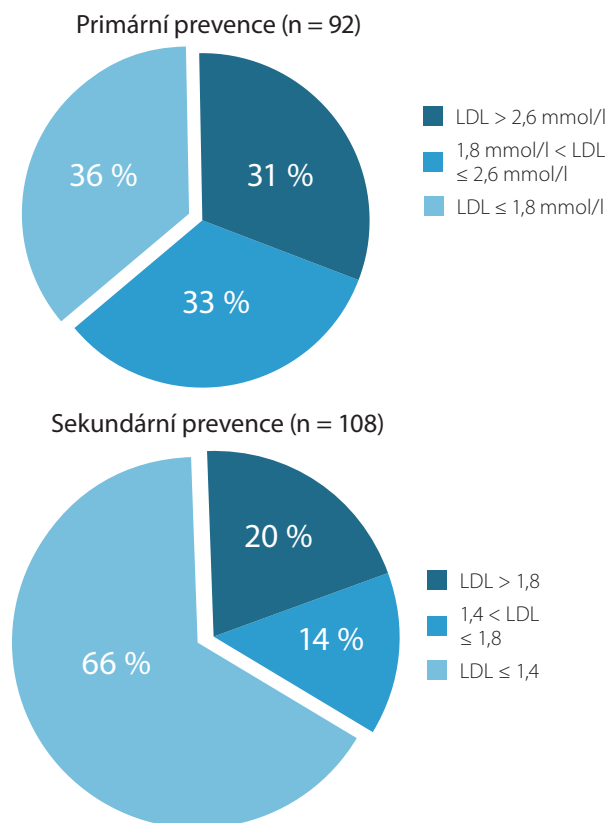
Primárním sledovaným parametrem byl LDL cholesterol, který z průměrné vstupní hladiny 4,59 mmol/l poklesl po 12 týdnech léčby o 59 % na hodnotu 1,87 mmol/l. Po 2 letech se tento efekt dále prohloubil, konečná průměrná hladina byla 1,72 mmol/l, což odpovídá 63% poklesu oproti hodnotě před léčbou (Obr. 2). Významný pokles zaznamenala i hladina celkového cholesterolu, apolipoproteinu B a také triglyceridů. O 25–35 % oproti hodnotě před léčbou poklesla hladina lipoproteinu a (Lp(a)), což je další nezávislý rizikový faktor rozvoje aterosklerózy, který dosud nebyl žádnou léčbou ovlivnitelný (Obr. 3). Podobné výsledky zaznamenaly i velké klinické studie s PCSK9i (Fourier, Odyssey Outcomes). Analýza sekundárních parametrů ukázala, že léčba PCSK9i neovlivnila markery glykemické kompenzace (glykovaný hemoglobin a glykémii), hladina HDL cholesterolu mírně vzrostla, tato změna však nebyla statisticky významná.

V primární prevenci dosáhlo 31 % pacientů cílových hodnot hladiny LDL cholesterolu $\leq 1,8$ mmol/l a 33 % hladiny $> 1,8$ až $\leq 2,6$ mmol/l, v sekundární prevenci bylo u 66 % pacientů dosaženo cílových hodnot LDL cholesterolu $\leq 1,4$ mmol/l a u 14 % $> 1,4$ až $\leq 1,8$ mmol/l.

Z 314 analyzovaných pacientů ukončilo léčbu k 31. 12. 2020:

- 15 pro nežádoucí účinky (nejčastěji flu-like syndrom – bolesti svalů, kloubů, katar horních cest dýchacích trvající 2–3 dny, dále lokální reakce v místě vpichu a gastrointestinální obtíže),
- 8 pro nedostatečný efekt, který je podle úhradových kritérií definován jako nedosažení poklesu hladiny LDL cholesterolu ve 24. týdnů léčby alespoň o 40 %,
- 6 pro non-compliance a
- 7 pro jiné důvody, např. jiné onemocnění (nesouvisející s léčbou).

Léčba PCSK9i je účinná a v ČR velmi dobře dostupná. Center, která mohou aplikovat léčbu těmito přípravky, je v současné době v ČR 26 a vznikají další.

Obr. 4. Podíl pacientů s dosažením cílových hodnot LDL cholesterolu při léčbě PCSK9i v analyzovaném souboru 314 pacientů léčených PCSK9i v centru preventivní kardiologie ve VFN Praha

Jediný PCSK9i podávaný 1× měsíčně v jednom peru^{1,2}

NOVINKA

Praluent 300 mg

Jedno předplněné pero jednou měsíčně¹



PRALUENT v kombinaci s maximálně tolerovanou dávkou statinu pomáhá snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním.¹

Praluent®
alirocumab

PRALUENT je jediný inhibitor PCSK9, který je spojen se snížením úmrtní z jakékoliv příčiny v KV studiích.*^{1,2,3,4}

Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku, nebo 300 mg ve 2 ml roztoku. **Indikace:** *Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie:* Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinu, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. *Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění:* Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu a jinou hypolipidemickou léčbou či bez ní, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka aliokumabu je 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávaná jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávaná subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat buď jednu injekci s obsahem 300 mg, nebo následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Zkušenost s aliokumabem u pediatrické populace je limitována 18 pacienty ve věku 8 až 17 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH). Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem u dospělých nebyl zjištěn žádný nový bezpečnostní nále. U pediatrických pacientů mladších 8 let nebyly studie s aliokumabem provedeny. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. Každé předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby je nutno vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie. Aliokumab má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba aliokumabem musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Interakce:** Aliokumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice aliokumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání aliokumabu se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu aliokumabem. Není známo, zda se aliokumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání aliokumabu. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Aliokumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: známky a příznaky onemocnění horních cest dýchacích, svědění, reakce v místě injekce (erytém/zčervenání, svědění, otoky, bolest/citlivost). **Vzácné:** hypersenzitivita, hypersenzitivní vaskulitida, kopřivka, numulární ekzém. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2–8 °C). Chránit před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Doba použitelnosti:** Praluent 75 mg 3 roky, Praluent 150 mg, 300 mg 2 roky. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie; F - 75008 Paris; Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 2. 12. 2021. Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem koncentrováno do specializovaných pracovišť, která jej účtují jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi nimi a zdravotní pojišťovnou. V takovém případě je Praluent 75 mg injekční roztok, Praluent 150 mg a Praluent 300 mg injekční roztok v předplněném peru plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

KV = kardiovaskulární; PCSK9i = inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9.

Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku PRALUENT, datum poslední revize textu 2. 12. 2021. 2. SPC přípravku Repatha. 3. Sabatine S. M. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease N Engl J Med. 2017;376:1713–22. 4. Steg P.G. et al Circulation. 2019;140:103–112.

* Pouze s nominální statistickou významností podle hierarchické shlukové analýzy (HR 0,85, 95% CI 0,73–0,98).

Praluent®
alirocumab

Určeno pro odbornou veřejnost.
MAT-CZ-2100370 - 3.0 - 01/2022

SANOFI

Největším problémem léčby PCSK9i je v současné době nedosta-
tečný počet indikovaných pacientů. Zdaleka není vyčerpán rozpočet
zdravotních pojišťoven vyčleněný na tuto léčbu. Potřeba je sjednotit
definice sekundární KV prevence, definici familiární hypercholesterole-
mie a definici statinové intolerance.

Příklad pacienta z praxe

V diskuzi hovořili přednášející o případu pacientky, která ve věku
43 let prodělala akutní koronární syndrom. Nasazená léčba atorvasta-
tinem v dávce 80 mg byla provázena úpornými bolestmi svalů, které
vymizely po jejím vysazení. Pacientka byla z kardiologické ambulance
odeslána do Centra preventivní kardiologie VFN s žádostí o nasazení
léčby PCSK9i. Jedná se o pacientku v sekundární prevenci, která má
zřejmě familiární hypercholesterolemii. Nesplňuje ale zatím podmínky
pro úhradu PCSK9i ze zdravotního pojištění. Pro získání úhrady musí mít

v dokumentaci potvrzeno, že netoleruje ani nižší dávky 40 mg/20 mg
atorvastatinu a že netoleruje rosuvastatin.

Závěr

Léčba dyslipidemie PCSK9i představuje nejen v kontrolovaných
klinických studiích, ale i v reálné praxi u indikovaných nemocných vý-
znamný přínos. Jde o bezpečnou a snadnou terapii, která je v ČR díky
rozšiřujícímu se počtu specializovaných center, kde může být předepi-
sována, stále dostupnější. Optimálního využití PCSK9i a jejich přínosu
pro všechny indikované pacienty je možné dosáhnout prostřednictvím
fungující spolupráce mezi kardiologickými ambulancemi či ordinacemi
praktických lékařů se specializovanými centry. V současné době probíhá
jednání mezi centry a plátcí zdravotní péče, která snad v brzké době
zodpoví nejasnosti ohledně indikačních podmínek, které přinesla reálná
praxe.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Ridker PM, Amarencu P, Brunell R et al. Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Investigators. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *Am Heart J.* 2016 Aug;178:135-144.
2. Szarek M, White HD, Schwartz GG et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb 5;73(4):387-396.

3. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1962-1971.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188.

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE ze vzdělávání lékařů a lékárníků

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

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



Můžeme snížit riziko rekurentního infarktu myokardu?

doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D.

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Na kongresu dále zazněla přednáška věnovaná léčbě pacientů po akutním koronárním syndromu. Doc. Kala upozornil na velmi vysoké kardiovaskulární (KV) riziko těchto nemocných a potřebu komplexní péče se zapojením multidisciplinárního zdravotnického týmu. Připomněl potřebu úpravy životního stylu a rozebral farmakoterapii zahrnující antitrombotickou, hypolipidemickou a kardioprotektivní léčbu. Vyzdvihl také význam fixních kombinací, které zvyšují adherenci k léčbě těchto polymedikovaných pacientů.

Snižování rizika u pacientů po akutním koronárním syndromu

Chronické koronární syndromy představují dynamický proces. Riziko akutního koronárního syndromu (AKS) nebo smrti se u těchto pacientů snižuje s optimální kontrolou rizikových faktorů, úpravou životního stylu, adekvátní léčbou v sekundární prevenci a odpovídající revaskularizací. Čím časněji jsou tyto postupy zahájeny, tím se riziko snižuje více.¹

Stanovení kardiovaskulárního rizika

Podle aktuálních tabulek KV rizika HeartScore spadá Česká republika mezi evropské země s vysokým rizikem.¹ Na základě věku, pohlaví, kouření, krevního tlaku a hladiny celkového cholesterolu klasifikuje tato tabulka osoby s nízkým (< 3 %), středním (3–4 %), vysokým (5–9 %) a velmi vysokým (≥ 10 %) rizikem úmrtí z KV příčin v následujících 10 letech. Vysoké KV riziko se kromě jedinců s vypočteným rizikem dle tabulek SCORE ≥ 10 % týká všech osob, které mají doložené aterosklerotické KV onemocnění (AKS, stabilní angina pectoris, koronární revaskularizace, cévní mozková příhoda (CMP), tranzitní ischemická ataka [TIA] nebo periferní ateroskleróza), nebo diabetes mellitus s poškozením cílových orgánů nebo s ≥ 3 významnými rizikovými faktory, nebo těžké chronické onemocnění ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo familiární hypercholesterolemii plus další významný rizikový faktor.¹

Primárním cílem léčby pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem je snížení úmrtnosti, zajištění života s dobrou kvalitou, tj. s asymptomatickým nebo oligosymptomatickým průběhem a dobrou funkční kapacitou, a snížení rizika KV a dalších komplikací, jako je AKS, CMP/TIA, srdeční arytmie, srdeční selhání, a souvisejících hospitalizací. Potřebná je individuálně nastavená optimalizovaná primární nebo sekundární prevence.

Úprava životního stylu

Úprava životního stylu u pacientů po AKS patří podle Evropské kardiologické společnosti (ESC) mezi doporučení třídy I. Třída IA zahrnuje kognitivní behaviorální terapii, multidisciplinární KV rehabilitaci a zapo-

jení multidisciplinárních zdravotnických týmů zahrnujících kardiologa, internistu, praktického lékaře, nelékařské zdravotní pracovníky, diabetologa, fyzioterapeuta, psychologa, farmaceuta aj. Mezi doporučení pro úpravu životního stylu třídy IB spadají pravidelné psychologické intervence a očkování proti chřipce.²

Antitrombotická léčba

Významným aspektem prevence opakovaného infarktu myokardu (IM) je antitrombotická terapie. Její volba včetně přípravku, jeho dávkování a délky trvání terapie vychází z charakteristik pacienta, klinické manifestace KV onemocnění, přítomnosti průvodních chorob, současně užívané medikace a okolností provedené revaskularizace.² Vždy je nutné vyvážit riziko ischemie a riziko krvácení.

Algoritmus doporučené antitrombotické terapie po AKS zahrnuje duální protidestičkovou terapii. U pacientů s velmi vysokým rizikem krvácivých komplikací má být podávána co nejkratší dobu. Již po 1 měsíci lze u některých nemocných pokračovat v monoterapii, většinou clopidogrelem. U pacientů s nízkým rizikem krvácení, kteří tolerují duální protidestičkovou terapii po dobu 12 měsíců, je možné přehodnotit riziko a rozhodnout o pokračování léčby buď ve formě duální antitrombotické terapie kyselinou acetylsalicylovou (ASA) + rivaroxabanem (dle studie COMPASS), nebo duální protidestičkové léčby ASA + ticagrelor (dle studie PEGASUS-TIMI 54), případně kombinací ASA s prasugrelem či clopidogrelem.² Riziková kritéria pro prolongovanou léčbu druhým antitrombotickým lékem jsou dána přítomností komplexní ischemické choroby srdeční (ICHs) plus ≥ 1 z dalších kritérií, která zahrnují diabetes mellitus vyžadující medikaci, opakovaný IM v anamnéze, mnohočetné postižení koronárních tepen, postižení více arteriálních povodí, předčasnou (před 45. rokem věku) nebo rychle progredující (nová léze v průběhu 2 let) ICHs a chronické onemocnění ledvin s eGFR 15–59 ml/min/1,73 m², a také technické procedurální aspekty, jako je implantace ≥ 3 stentů, ošetření ≥ 3 lézí, délka stentu > 60 mm, komplexní revaskularizace v anamnéze či trombóza stentu u pacienta na protidestičkové léčbě v anamnéze.²

Hypolipidemická léčba

Další významnou součástí dlouhodobé farmakologické léčby pacientů po AKS je hypolipidemická léčba. Každý takový pacient by měl užívat „agresivní“ statinovou terapii. Metaanalýza dat z 26 randomizovaných studií zahrnujících přes 170 000 účastníků ukázala významné snížení rizika příhod při intenzivním snížení hladiny LDL cholesterolu.³ Se statinovou léčbou by měl být pacient po AKS propuštěn z nemocnice. Podle tolerance je v této léčbě třeba pokračovat i v ambulantní péči, a pokud není dosaženo cílových hodnot LDL cholesterolu ($< 1,8$ mmol/l), je doporučeno přidat ezetimib. Při podávání statinů je nutné věnovat pozornost lékovým interakcím, mezi které spadají antiinfekční léky (itakonazol, ketakonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, inhibitory HIV proteázy), blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem, amlodipin) a další léky jako cyklosporin, danazol, amiodaron, ranolazin, nefazodon, gemfibrozil a také grapefruitová šťáva.⁴ Pokud ani kombinace statinu s ezetimibem nestačí k dosažení cílové hladiny LDL cholesterolu, nebo tato léčba není možná z důvodu kontraindikace nebo intolerance, máme v posledních letech k dispozici inhibitory PCSK9.

Alirocumab prokázal ve studii ODYSSEY OUTCOMES u pacientů po prodělaném AKS snížení rizika další KV příhody v porovnání s placebem. Jednalo se o pacienty s intenzivní statinovou léčbou.⁵ Studie FOURIER prokázala, že přidání evolocumabu ke statinové léčbě významně snižuje výskyt KV příhod (IM, CMP, koronárních revaskularizací) u pacientů s chronickým KV onemocněním.⁶ Autoři metaanalýzy studií s PCSK9 inhibitory v primární a sekundární prevenci KV příhod došli k závěru, že potřebujeme větší studie s delší dobou sledování pacientů léčených těmito monoklonálními protilátkami, protože zařazení pacientů převážně s vysokým KV rizikem do dosavadních studií omezuje využití výsledků pro primární prevenci.⁷

Kardioprotektivní léčba

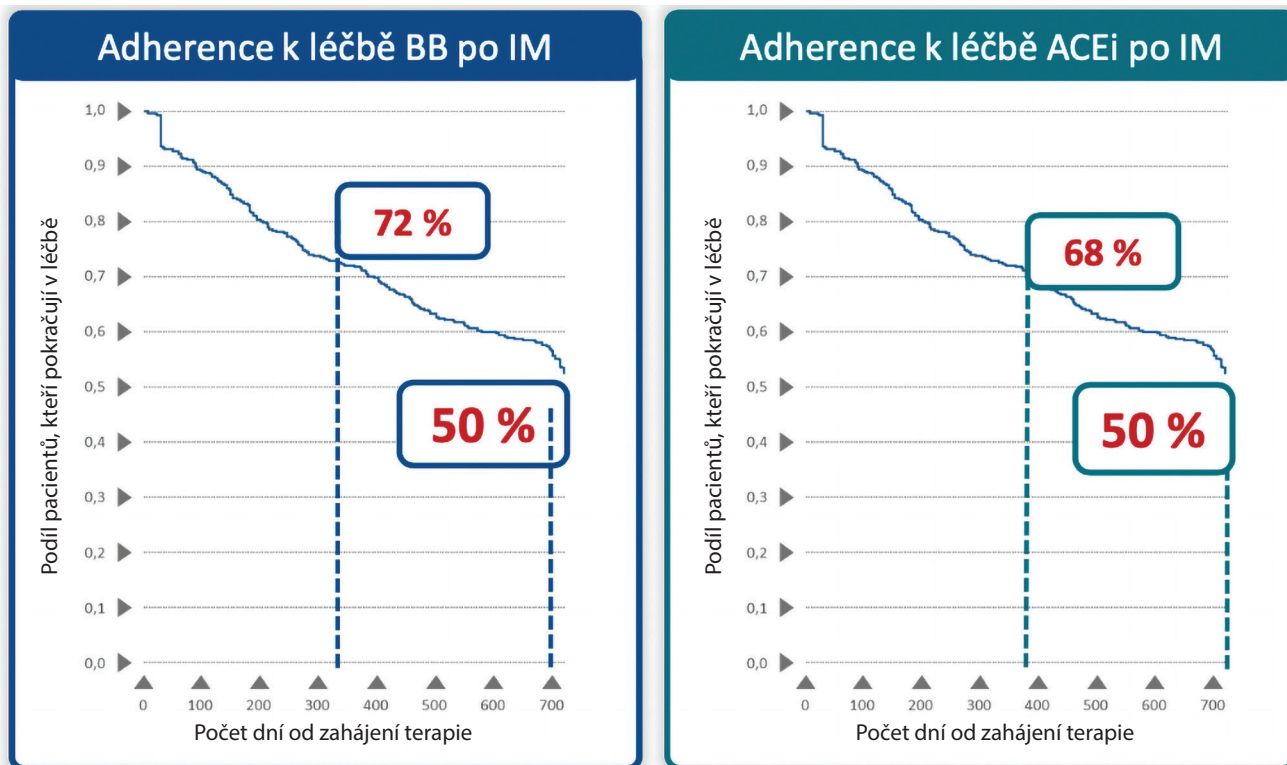
Příznivý efekt na různých etážích KV systému mají v léčbě pacientů po AKS ACE inhibitory a β -blokátory. Svým působením na sympatický nervový systém a systém renin-angiotenzin vedou tyto dvě skupiny léků nejen ke kontrole krevního tlaku, ale také ke kardioprotekci díky snížení srdeční zátěže a prevenci ischemie.^{8–11} V aktuálních doporučeních ESC mají obě tyto třídy léčiv úroveň doporučení IA.²

Vyšší počet tablet, které má pacient užívat, snižuje ale adherenci k léčbě. Pacient při propuštění z nemocnice po AKS má předepsáno nejméně 5 léků. Kromě toho užívají pacienti většinou další léky z důvodu komorbidit. Asi 70 % pacientů s IM má hypertenzi, 30 % diabetes mellitus. Špatná adherence je prokazatelně spojena se zvýšeným KV rizikem.¹² Bylo zjištěno, že za 2 roky po propuštění z nemocnice pro IM užívá β -blokátory a ACEI pouze polovina pacientů (Obr. 1).¹³ Podle dat ze švédského registru je nízká adherence k léčbě β -blokátory (< 80 % užití předepsané medicace) v průběhu 1 roku spojena s o 41 % vyšším rizikem vzniku srdečního selhání a hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí.¹⁴ Tato korelace byla nejužší u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.

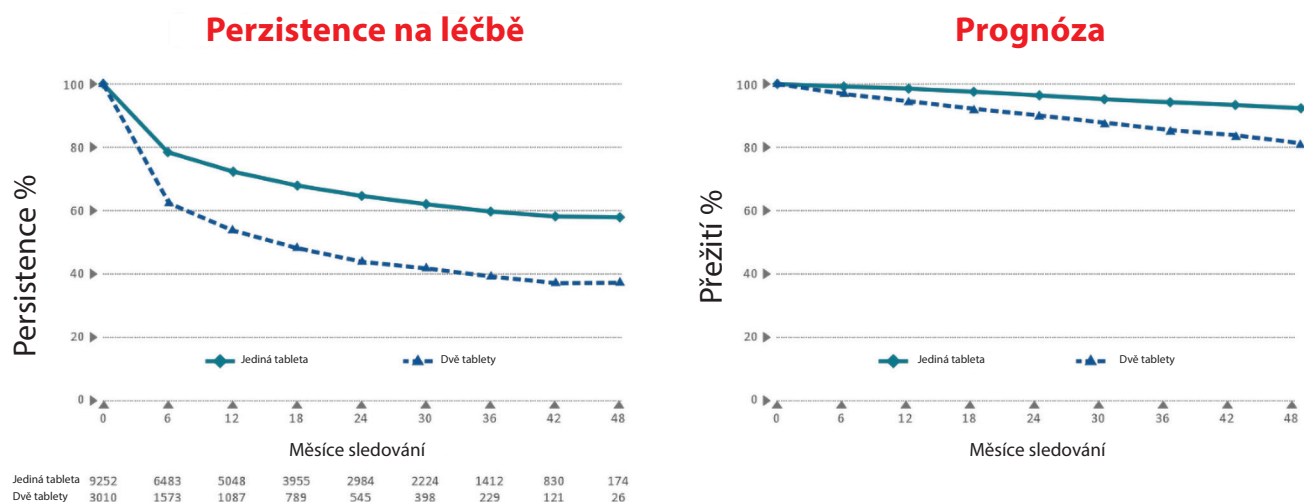
Částečné řešení tohoto problému nabízí využití fixních kombinací. V porovnání s volnou kombinací 2 léčiv prokázala fixní kombinace těchto přípravků v 1 tabletě významně lepší perzistenci a zlepšení prognózy pacientů o 54 % (Obr. 2).¹⁵ Z nemocnice odchází pacient po AKS s volnou kombinací přípravků. Titrace jejich dávky a využití fixních kombinací je pak úkolem ambulantních lékařů v terénu. Fixních kombinací je k dispozici řada.

Ve studii zahrnující 13 873 pacientů se STEMI, kteří podstoupili úspěšnou revaskularizaci, bylo prokázáno, že celková mortalita, KV mortalita a počet revaskularizací je nižší při léčbě β -blokátorem + ACEI v porovnání s kombinací β -blokátor + AT1 blokátor (Obr. 3).¹⁶ Sartany by proto měly být podávány až u pacientů, kteří netolerují nebo nemohou užívat ACEI.

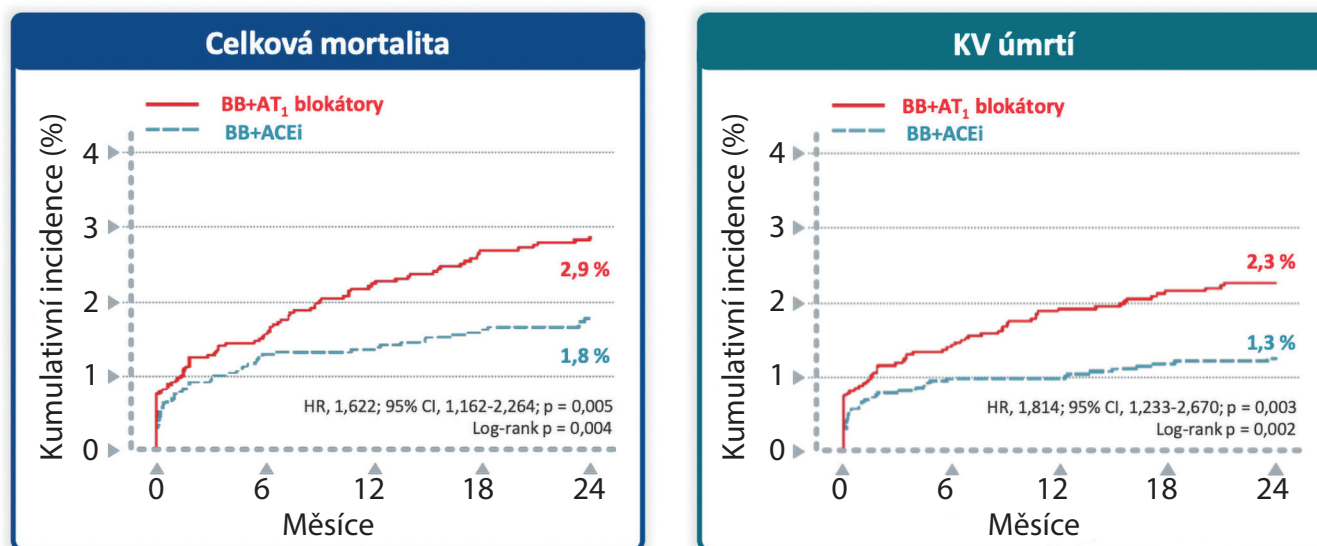
Obr. 1. Adherence k léčbě β -blokátorem a ACEI u pacientů v sekundární prevenci během 2 let po hospitalizaci pro akutní koronární syndrom¹³



Obr. 2. Porovnání perzistence na léčbě při podávání fixní a volné dvojkombinace léků¹⁵



Obr. 3. Celková a KV mortalita při léčbě pacientů po IM léčených β -blokátozem v kombinaci s ACEI nebo s AT1 blokátorem¹⁶



Z ACEI jsou ramipril a perindopril jediné účinné látky, které prokázaly snížení rizika infarktu myokardu v monoterapii. Relativní přínos perindoprilu byl přitom o 44 % vyšší než u ramiprilu.^{17,18} Beta blokátory by měly být podávány u všech pacientů nejméně 1 rok a poté bychom měli uvažovat o pokračující dlouhodobější terapii včetně pacientů s normální funkcí levé komory.¹⁹ Bisoprolol například prokázal významné snížení rizika náhlého úmrtí v porovnání s placebem, a to o 46 %.²⁰

Závěr

Riziko opakovaného infarktu myokardu lze významně snížit úpravou životního stylu, kombinovanou farmakoterapií zaměřenou na snížení rizik spojených s IM a aterosklerózou obecně, pečlivou kontrolou rizikových faktorů a využíváním fixních lékových kombinací, které výrazně zvyšují adherenci k léčbě.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 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 Apr 7;42(14):1289-1367.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-1681.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
6. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. JAMA Cardiol. 2019 Jul 1;4(7):613-619.

7. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 28; 4(4): CD011748.
8. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. The ESC textbook of CV medicine. 2nd edition. Oxford. Pages 395-396.
9. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004 Jul-Aug;47(1):11-33.
10. Taddei S. RAS inhibitors' dose-dependent efficacy: myth or reality? *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1245-1256.
11. Ferrari R, Rosano GM. Not just numbers, but years of science: putting the ACE inhibitor-ARB meta-analyses into context. *Int J Cardiol*. 2013 Jun 20;166(2):286-288.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
13. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C et al. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2008 Feb;23(2):115-121.
14. Desta L, Khedri M, Jernberg T et al. Adherence to beta-blockers and long-term risk of heart failure and mortality after a myocardial infarction. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):344-355.
15. 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 Oct;33(10):1783-1787.
16. Kim YH, Her AY, Jeong MH et al. 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 Feb;33(1):55-67.
17. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):131-142.
18. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J*. 2015 Dec;170(6):1092-1098.
19. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Díéguez A et al. Prognostic Benefit of Beta-blockers After Acute Coronary Syndrome With Preserved Systolic Function. Still Relevant Today? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Jul;68(7):585-591.
20. Krum H, van Veldhuisen DJ, Funck-Brentano C et al. behalf of the CIBIS III Investigators. Effect on mode of death of heart failure treatment started with bisoprolol followed by Enalapril, compared to the opposite order: results of the randomized CIBIS III trial. *Cardiovasc Ther*. 2011 Apr;29(2):89-98.

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 podávánými současně ve stejné dávce. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem. Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindoprilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Fixní kombinace není vhodná k iniciální léčbě. U pacientů stabilizovaných na dávce bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 2,5 mg nebo bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 5 mg: půl tablety obsahující 5 mg/5 mg nebo 5 mg/10 mg jednou denně. Je-li nutná změna dávkování, titraci je nutno provádět za použití jednotlivých složek samostatně. **Porucha funkce ledvin:** Doporučené dávkování podle clearance kreatininu, 5 mg/5 mg: ClCr ≥ 60 (ml/min): 1 tableta; 30 < ClCr < 60: 1/2 tablety; ClCr < 30: přípravek není vhodný, doporučená titrace dávky za použití jednotlivých složek samostatně, 5 mg/10 mg: ClCr ≥ 60: 1/2 tablety; ClCr < 60: přípravek není vhodný, 10 mg/5 mg: ClCr ≥ 60: 1 tableta; ClCr < 60: přípravek není vhodný, 10 mg/10 mg: přípravek není vhodný. **Porucha funkce jater:** není nutná úprava dávkování. **Starší pacienti:** podávání podle renální funkce. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena, použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na jiné inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE); akutní srdeční selhání nebo probíhající epizody 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*, Těhotenství a kojení*), současné užívání s přípravky obsahující aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body Upozornění*, Interakce* a Farmakodynamické vlastnosti*), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Cosyrel nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu** (viz bod Upozornění* a Interakce*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Upozornění*). **UPOZORNĚNÍ*:** *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 pečlivé monitorování. Náhlá hypotenze 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 betablokátelem musí pokračovat. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimem, everolimem, temsirolimem) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimem, everolimem, temsirolimem) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)** *. *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 a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin**. *Kombinace s lithiem, s draslík-šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami solí obsahující draslík, kalciovými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy:* se obecně nedoporučuje. *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje* riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. 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 betablokátelem. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů. *Bradykardie:* při poklesu srdeční frekvence pod 50 – 55 tepů za minutu v průběhu léčby a pacient pociťuje symptomy související s bradykardií, dávka má být snižována za použití jednotlivých složek s vhodnou dávkou bisoprololu. *AV blok prvního stupně, stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie, diabetici, striktní půst:* podávat s opatrností. *Prinzmetalova angina:* betablokátoři mohou zvýšit počet a délku trvání epizod anginy pectoris. *Porucha funkce ledvin:* denní dávka má být upravena na základě clearance kreatininu. Monitorování draslíku a kreatininu. U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny může dojít ke zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze je riziko těžké hypotenze a renální insuficience zvýšené. *Renovaskulární hypertenze:* Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující 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, restriční kardiomyopatií, vrozeným srdečním onemocněním, hemodynamicky signifikantním organickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících:* nejsou zkušenosti s podáváním. *Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu:* vzácně se vyskytl život ohrožující anafylaktoidní reakce. lze předejít dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou. *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/anemie:* 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 betablokátor vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestézií. *Psoriáza:* podání po zvážení přínosu a rizika. *Feochromocytom:* podávání bisoprololu vždy s blokátelem alfa-receptorů. *Tyretotoxikóza:* symptomy mohou být maskovány. *Primární hyperaldosteronismus:* Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. *Těhotenství:* zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. Pomocné látky: bez sodíku. **INTERAKCE*:** *Kombinace kontraindikované:* aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan. *Nedoporučuje se současně užívat:* centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (methyldopa, moxonidin, rilmenidin); antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon); antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře diltiazemu; aliskiren a blokátory receptorů pro angiotenzin II: estramustin, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), draslík šetřící diuretika (triamteren, amilorid), draslík (soli); lithium. *Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:* antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika); nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den; antihypertenziva a vasodilatační; tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika; sympatomimetika; antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (felodipin, amlodipin); antiarytmika třídy III (amiodaron); parasympatomimetika; lokální betablokátoři (např. oční kapky k léčbě glaukomu); digitalisové glykosidy; baklofen; draslík nešetřící diuretika; draslík šetřící diuretika (epleron, spironolakton); racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimem, everolimem, temsirolimem) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). *Kombinace vyžadující určitou opatrnost:* meflochin, inhibitory monoaminoxidázy (kromě inhibitorů MAO-B), zlato. **Léky vyvolávající hyperkalemii:** aliskiren, draselné soli, draslík-šetřící, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)** *. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **FERTILITA*. ÚČINNOST NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* bradykardie. *Časté:* bolest hlavy, závratě, vertigo, dysgezie, parestezie, porucha zraku, tinitus, zhoršení srdečního selhání, hypotenze a účinky související s hypotenzí, pocit chladu nebo znečištění končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče, astenie, únava. *Méně časté:* eozinofilie, hypoglykemie, hyperkalemie, hyponatremie, změny nálad, 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:* rinidita, noční můry, halucinace, snížená tvorba slz, poruchy sluchu, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (svědění, zčervenání, vyrážka), zhoršení psoriázy, poruchy potence, vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)** *, akutní renální selhání** *, anurie/oligurie** *, zčervenání** *. *Velmi vzácné:* agranulocytóza, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, možné sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, pankreatitida, erythema multiforme, alopecie, betablokátoři mohou způsobit nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit vyrážku připomínající psoriázu, snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit. *Není známa:* Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ*, VLASTNOSTI*:** Bisoprolol je vysoce beta 1-selektivní blokátor adrenoreceptorů bez vnitřní sympatomimetické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II (ACE). **BALENÍ*:** Balení 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání ani zacházení. **Držitel rozhodnutí o registraci: LES LABORATOIRES SERVIER**, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: **58/563-566/15-C. Datum poslední revize textu:** 3. 1. 2022. 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-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz; * pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Cosyrel

COSYREL®

bisoprolol fumarát + perindopril arginin



**Spojení
silných molekul
pro kardioprotekci
vašich pacientů**



NOVĚ
90 tbl. balení
Cosyrel 5/5
a 5/10 mg