

ISBN 978-80-7471-464-1

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

C

2023
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SUPPLEMENTUM

**Zaznělo na
XXXI. výročním sjezdu
České kardiologické společnosti**

9.–16. 5. 2023

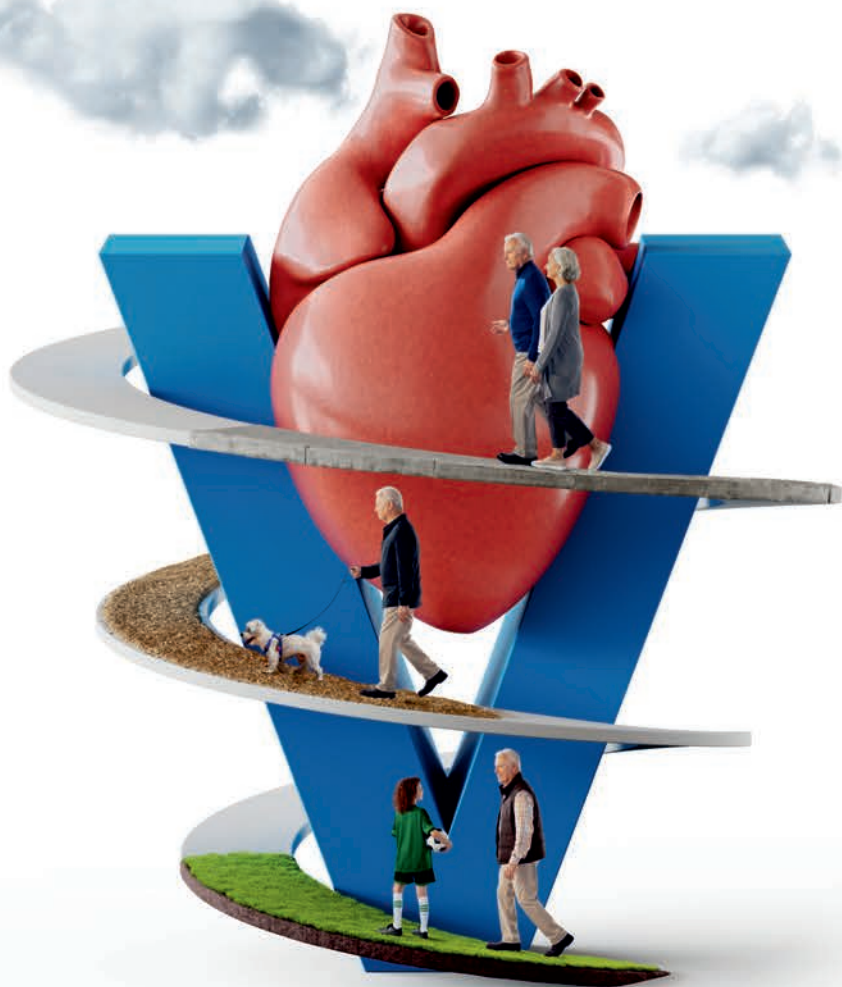
Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

ATTR-CM* JE ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ¹

Vyndaqel[®]
(tafamidis)



Transthyretinová amyloidní kardiomyopatie (ATTR-CM) je často přehlížená příčina srdečního selhání.¹

První a jediná perorální léčba pro pacienty s ATTR-CM.^{2,3,4}

Prokázané zlepšení přežití.⁴

Významné snížení rizika:⁴

**Mortality
z jakýchkoliv příčin**

30 %

**Hospitalizace
z KV[†] příčin**

32 %

Frekvence nežádoucích účinků srovnatelná s placebem.⁴

VYND AQEL[®] je indikovaný k léčbě dědičné transthyretinové amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).⁵

PŘÍPRAVEK JE HRAZEN Z VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ OD 1.6. 2023⁶



* ATTR-CM = transthyretinová amyloidní kardiomyopatie

[†] KV = kardiovaskulární

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Vyndaqel 61 mg měkké tobolky. Složení: Jedna měkká tobolka obsahuje tafamidisum 61 mg v mikronizované formě. Pomocné látky se známým účinkem: sorbitol 44 mg a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek Vyndaqel je indikovaný k léčbě dědičné transthyretinové amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM). **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením podávání tafamidisu musí lékař se zkušeností s léčbou amyloidózy nebo kardiomyopatie stanovit etiologickou diagnózu a potvrdit ATTR-CM a vyloučit amyloidózu AL. Doporučená dávka je jedna tobolka přípravku Vyndaqel 61 mg (tafamidis) perorálně 1x denně. Vyndaqel 61 mg (tafamidis) odpovídá 80 mg megluminové soli tafamidisu. Tafamidis a megluminová sůl tafamidisu nejsou vzájemně zaměnitelné dle dávky v mg. U starších pacientů (≥ 65 let) a u pacientů s poruchou funkce ledvin ani s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. Měkké tobolky je nutné polykat vcelku, nesmí se kousat ani dělit a mohou se užít s jídlem či bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby tafamidisem účinnou kontracepci a pokračovat v jejím používání po dobu 1 měsíce po ukončení léčby tafamidisem. Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití tafamidisu po transplantaci jater, je nutné u pacientů, kteří transplantaci jater podstoupili, tafamidis vysadit. Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné tobolce maximálně 44 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Je třeba brát v potaz aditivní účinek souběžně užívaných přípravků obsahujících sorbitol (nebo fruktosu) a množství sorbitolu (nebo fruktosu) přijímané ve stravě. **Interakce:** Tafamidis in vitro inhibuje effluxní transportér BCRP (breast cancer resistant protein) s IC50 = 1,16 μM a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty tohoto transportéru (např. methotrexátem, rosuvastatinem, imatinibem). V klinické studii se zdravými účastníky se expozice substrátu BCRP, rosuvastatinu, zvýšila přibližně 2násobně po vícečetném podání tafamidisu v denní dávce 61 mg. Stejně tak tafamidis inhibuje transportéry pro vychytávání látek OAT1 a OAT3 (transportéry organických aniontů) s IC50 = 2,9 μM, resp. IC50 = 2,36 μM, a při klinicky relevantních koncentracích může vést k lékovým interakcím se substráty těchto transportérů. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby tafamidisem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci z důvodu delšího poločasu. Tafamidis se nedoporučuje v průběhu těhotenství ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Tafamidis se nesmí podávat během kojení. **Nežádoucí účinky:** Časté (1/100 až < 1/10): průjem, vyrážka, pruritus. **Uchovávání:** Žádné zvláštní opatření pro uchovávání. **Balení:** 30 nebo 90 měkkých tobolek v perforované blistru pro jednotlivou dávku. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **Registrační číslo:** EU/1/11/717/003-004. **Datum poslední revize textu:** 15.02.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním, se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Witeles RM, Bokhari S, Dany T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. JACC Heart Fail. 2019;7(8):709-716. 2. Park J, et al. Tafamidis: A First-in-Class Transthyretin Stabilizer for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Annals of Pharmacotherapy 2020, Vol. 54(5) 470-477. 3. Pfizer's Vyndaqel gets EC approval for treatment of ATTR-CM. Dostupné na <https://pharmaceutical-business-review.com/news/pfizer-vyndaqel-ec-approval/>, staženo dne 14.4.2021. 4. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. 5. SPC Vyndaqel 6. Rozhodnutí SJKL Sp. zn. SJKLS117667/2022, Č. j. suk182654/2023.

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-WN-CZE-0167



Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

9.–16. května 2023 se uskutečnil XXXI. výroční sjezd České kardiologické společnosti v Brně (a také v Praze díky vysílání z virtuálního studia). Na této významné kardiologické události jsme nemohli chybět a na následujících stranách vám přinášíme shrnutí několika z mnoha sympozií.

Články na témata, která na sjezdu zazněla, najdete i v různých číslech časopisu Vnitřní lékařství, který je tradičním průvodcem v oblasti interního lékařství.

Inspirativní čtení vám přeje
redakce časopisu Vnitřní lékařství

Zaznělo na XXXI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti 9.–16. 5. 2023, Praha a Brno

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933

Texty připravila: MUDr. Zuzana Zafarová

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 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 Jiša, jisa@solen.cz

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

ISBN 978-80-7471-464-1

Distribuce: Solen, s. r. o., 2023

Počet stran: 32

Citační zkratka: Vnitř Lék. 2023;69(Supl. C)

Vychází jako supplementum C časopisu Vnitřní lékařství

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



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

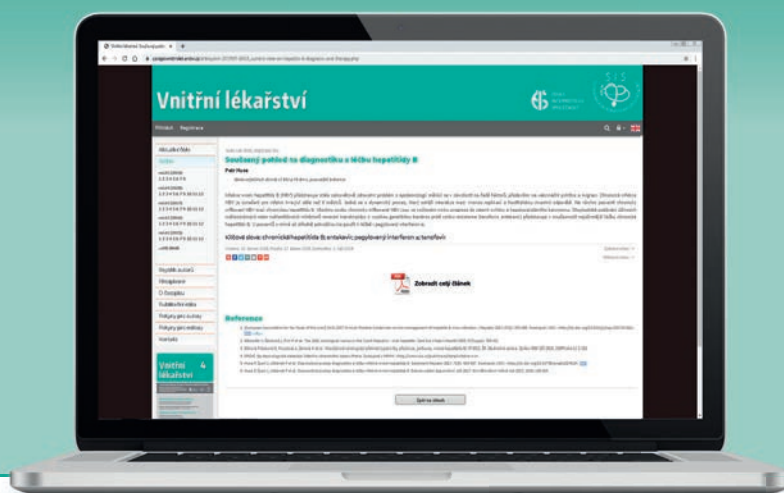
Děláme pro pacienty po IM maximum možného? - - - - -	5
Tipy a triky v léčbě hypertenze - - - - -	14
Klíčové body v diagnostice a léčbě transthyretinové amyloidové kardiomyopatie (ATTR-CM)- - - - -	22

Navštivte web Vnitřního lékařství



www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

- › veškeré **informace** o časopisu přehledně a pohromadě
- › informace o vzdělávacích akcích a další **aktuality**
- › kompletní **archiv** článků
- › elektronické **listovačky** nových čísel



Děláme pro pacienty po IM maximum možného?

Jedno z on-line symposií, která proběhla v rámci XXXI. sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2023, bylo zaměřeno na sekundární KV prevenci u pacientů po akutním infarktu myokardu (AIM). Potřeba spolupráce mezi lékaři v této oblasti se odrazila i ve složení přednášejících, a účastníci tak mohli nahlédnout na problematiku očima lékaře z kardiovaskulárního centra, intervenčního kardiologa a ambulantního kardiologa. Prof. Ošťádal nastínil 4 pilíře, na kterých sekundární KV prevence po AIM stojí – organizace péče, péče lékaře, úhrada péče a pacient. Ukázal, že v mnoha ohledech je v péči o tyto pacienty prostor ke zlepšení. Podtrhl roli přístupu samotného pacienta a možnosti zlepšení adherence k léčbě, mezi něž vedle řádné a pravidelné edukace a motivace patří i využívání fixních kombinací účinných látek, které snižují počet předepsaných tablet u pacientů po AIM. Doc. Kala, jako intervenční kardiolog, vysvětlil na konkrétních kazuistikách koncept funkční revaskularizace u pacientů s AIM, kdy se zákrok provádí pouze na základě posouzení významu koronární léze pro prognózu a kvalitu života nemocného. Zdůraznil, že i po revaskularizaci je riziko opakovaného AIM vysoké a je nutná sekundární prevence. I on apeloval na význam adherence k léčbě z důvodu doloženého zvýšení mortality a počtu provedených revaskularizací u pacientů s nedostatečnou adherencí k sekundární KV prevenci. Obě přednášky odkázaly na studii SECURE, ve které pouhé podávání 3 účinných látek ve fixní kombinaci vedlo u pacientů po AIM v porovnání s volnou kombinací k poklesu rizika složeného parametru zahrnujícího KV mortalitu, nefatálního AIM, nefatální cévní mozkové příhody (CMP) a revaskularizace o 1/3 při zvýšení adherence k léčbě. MUDr. Veselý se věnoval problematice sekundární KV prevence z pohledu ambulantního kardiologa. Zdůraznil význam návaznosti ambulantní péče u pacientů hospitalizovaných pro IM, a to nejpozději do 30 dnů po propuštění. Nastínil problematiku suboptimální úhrady některých doporučených antitrombotik, hypolipidemik a antidiabetik, a naopak poukázal na dobrou dostupnost přípravků pro léčbu hypertenze, jejíž kontrola stále není optimální a zůstává tak jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů. Věnoval se výhodám kombinace ACEI a β -blokátorů u pacientů po IM. V závěru upozornil na vysoký počet tablet, které musejí pacienti po AIM denně užívat. Jejich snížení pomocí využití fixních kombinací co nejdříve po IM může spolu s dobrou spoluprací mezi lékařem a pacientem při volbě terapie významně zvýšit adherenci k léčbě, která je předpokladem účinné sekundární KV prevence.

Co je možné zlepšit v sekundární prevenci po infarktu myokardu?

Přednášel: prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D.

Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

Akutní infarkt myokardu je i přes pokroky medicíny stále závažný stav. Hospitalizační mortalita pacientů po AIM činí 6 % a pacienti po propuštění mají velmi vysoké riziko následné kardiovaskulární (KV) příhody. Během 3 let po AIM prodělá přes 10 % další IM, zhruba 2 % CMP a kolem 5 % pacientů zemře z KV příčin (1) (Obr. 1). Prognóza pacientů po AIM je tedy závažná a aktuální evropská doporučení řadí tyto nemocné do nejvyšší rizikové kategorie – velmi vysokého KV rizika (2). Tito pacienti si proto zaslouží péči, která dokáže jejich prognózu zlepšit.

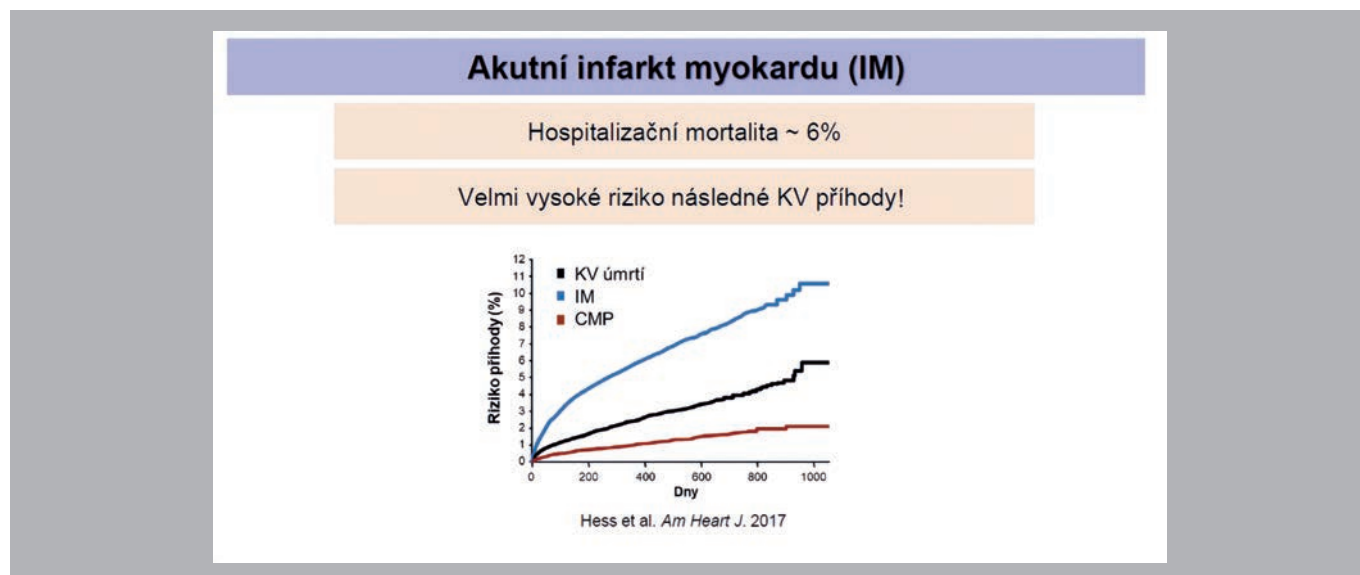
Sekundární KV prevence stojí na 4 pilířích. Tvoří je organizace péče, poskytovatel péče, plátce péče a sám pacient. Dobrá organizace péče vyžaduje spolupráci mezi nemocnicí a ambulantním specialistou. Lékař jako poskytovatel péče by měl pacientovi zajistit optimální léčbu založenou na důkazech a vycházející z aktuálních doporučení. Ze strany plátce péče je potřebná úhrada optimální léčby a pacient musí být informovaný, edukovaný a žádoucí je jeho spolupráce a dodržování léčby.

Organizace péče

V rámci organizace péče musí při péči o pacienta po AIM fungovat síť tvořená kardiocentrem, regionální nemocnicí, ambulantním specialistou a praktickým lékařem. Musí mezi nimi fungovat výměna informací a odesílání pacienta. Pro sdílení všech potřebných informací v rámci této sítě může napomoci doporučení pro překladové a propouštěcí zprávy pacientů po AIM, což je jednostránkový text volně ke stažení na www.kardio-cz.cz/dokumenty-764/. Pro dobrou organizaci péče je také potřebná dostupnost a volná kapacita kardiologů nebo internistů a v neposlední řadě referování nemocných do specializovaných center, je-li indikace.

Péče lékaře

Léčby pacientů po AIM se týká celá řada doporučení. Jde o doporučení pro léčbu akutních koronárních syndromů, pro KV prevenci, pro chronické koronární syndromy, pro revaskularizaci myokardu, pro duální antiagregační léčbu, léčbu dyslipidemie, fibrilace síní, hypertenze a často i pro diabetes. Pro snadnou orientaci v doporučené péči o pacienty po AIM lze použít ne příliš obsáhlý text Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu aktualizovaný v lednu 2022 (3).

Obr. 1. Přetrvávající vysoké KV riziko u pacientů po IM

Plátce péče

Úhrada doporučené léčby pacientů po AIM je v ČR stále suboptimální např. u některých antitrombotik a hypolipidemik. Plátce péče ale bude samozřejmě zajímat motivace pacientů k sekundární prevenci a motivace lékařů k dodržování postupů a k dosahování cílů léčby. K tomu by mohlo pomoci propojení již existujících databází a sledování indikátorů kvality sekundární péče. Jako vhodný indikátor kvality se nabízí např. hladina LDL cholesterolu.

Pacient

Pacient po AIM musí být v první řadě dobře informován. Musí vědět, co to je infarkt myokardu, co je to sekundární prevence, co zahrnuje, jakých cílových hodnot by měl dosahovat a proč. Měl by chápat vliv sekundární prevence na prognózu svého stavu. Lze k tomu využít tištěné materiály – každý pacient po akutním koronárním syndromu dnes dostává v některých kardiocentrech informační brožuru, kterou si může odnést domů. Zejm. pro mladší nemocné jsou vhodné mobilní a webové aplikace. Tato cesta edukace pacientů po AIM není v ČR dostatečně využita a nástroje chybí.

Pacient musí být kromě informovanosti také dostatečně k sekundární prevenci motivován. To vyžaduje mnohdy značné úsilí. Předpokladem účinnosti léčby je spolupráce pacienta a jeho adherence k léčbě. Zde je velký prostor ke zlepšení. Metaanalýza dat 376 162 pacientů z 20 studií hodnotila procentuální adherenci k jednotlivým lékovým skupinám v sekundární prevenci po AIM. Výsledky ukázaly dlouhodobou non-adherenci k léčbě u třetiny pacientů. Z lékových skupin byla nejnižší adherence zjištěna u β -blokátorů (62 %), poté u kyseliny acetylsalicylové (65 %), vyšší u ACEI (70 %), blokátorů Ca kanálů a statinů (76 %) (4). Vzhledem k vysokému počtu léků, které mají pacienti po AIM v sekundární prevenci užívat, lze zvýšení adherence k léčbě dosáhnout snížením počtu předepsaných tablet při využití fixních kombinací. Studie SECURE ukázala, že pouhá náhrada volné kombinace léků v sekundární KV prevenci za fixní kombinaci (polypill) snížila během 4 let významně riziko KV příhod. Součástí sekundární prevence je i dodržování režimu a zanechání kouření.

Závěr

Pacienti po AIM mají velmi vysoké riziko další KV příhody. Pečlivě vedená dlouhodobá sekundární prevence může pravděpodobnost vzniku další KV příhody významně snížit. Zde je stále velký prostor na zlepšení. Nezanedbatelná část nemocných není léčena podle doporučených postupů. Dostatečná není ani adherence pacientů k léčbě. To je možné zlepšit mimo jiné dobrou edukací a motivací pacientů a využíváním fixních kombinací účinných látek, které sníží počet předepsaných tablet.

Pohled invazivního kardiologa

Přednášel: doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, FSCAI

Interní klinika LF MU a FN Brno

Příklady intervenčních zákroků u pacientů s AIM

Cílem léčby pacienta s AIM je dosáhnout přežití příhody, prevence dalšího IM, dobré kvality života a dlouhodobého přežití.

Asi polovina pacientů s AIM má postižení jediné koronární tepny. Příkladem je pacient s akutním uzávěrem ramus circumflexus, u kterého byla provedena primární perkutánní koronární intervence (PCI) se zavedením koronárního stentu. Tím ale jeho ošetření nekončí. Pacient má před sebou dlouhodobou následnou péči vzhledem k dobré prognóze a je třeba zajistit mu dobrou kvalitu života. Zde již hraje zásadní roli pacient.

Příkladem postižení více koronárních tepen, což je stav postihující druhou zhruba polovinu pacientů s AIM, je 56letý muž s obliterací 3 koronárních tepen. Po týdnu dušnosti a dalších příznaků, kdy zůstal doma a čekal na zlepšení stavu, byl přijat do nemocnice v kardiogenním šoku vyžadujícím resuscitaci. Zjištěn byl akutní uzávěr ramus circumflexus a chronický uzávěr kmene pravé věnčité tepny s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí (EFLK) 15 %. Byla nutná umělá plicní ventilace, mechanická srdeční podpora, mimotělní oběh s kontrapulzací. Po stabilizaci byla provedena koronární intervence – PCI se zavedením stent v ramus circumflexus, poté v kmeni pravé koronární tepny a v ramus interventricularis anterior. Stav byl komplikován SIRS (systémová zánětová odpověď

organismu), bronchopnemonií, anémií, trombem v levé komoře a organickým psychosyndromem. Pacient byl 5x hospitalizován po 18 měsících podstoupil úspěšnou transplantaci srdce s dobrým následným průběhem.

Koncept funkční revaskularizace

Úkolem intervenčního kardiologa je provést funkční revaskularizaci myokardu. Ošetřeny by měly být stenózy, které jsou příčinou funkční ischemie. Nelze tedy vycházet jen z anatomického pohledu na koronární systém. Provádějí se ošetření lézí, která povedou ke zlepšení prognózy a kvality života pacienta (6). Tento koncept funkční revaskularizace vyžaduje posouzení funkční významnosti obstrukce koronárních tepen podle frakční průtokové rezervy (FFR), intravaskulární ultrasonografie či optické koherentní tomografie. Jde o zásadní pomocné metody v katetrizační laboratoři, které rovněž umožňují posoudit možnosti zlepšení prognózy pacienta po intervenčním zákroku. Počty těchto výkonů narůstají.

Pětileté sledování pacientů ve studii FAME 2, které se zúčastnila i česká pracoviště, ukázalo přínos PCI prováděné dle FFR oproti farmakoterapii (7). Riziko výskytu primárního sledovaného parametru zahrnujícího úmrtí, AIM nebo akutní revaskularizaci bylo u pacientů s takto vedenou PCI o 54 % nižší než při farmakoterapii (HR = 0,46, 95% CI 0,34–0,63, $p < 0,001$). Analýza jednotlivých složek primárního sledovaného parametru ukázala, že tento rozdíl byl dán významně nižším rizikem akutní revaskularizace myokardu (7).

Příkladem přístupu k léčbě AIM dle konceptu funkční revaskularizace je 70letý pacient s AIM bez elevace úseku ST s nízkým rizikem. Tento pacient má hypertenzi, dyslipidemii, diabetes 2. typu a BMI 30 kg/m². Bylo u něj zjištěno difúzní neobstruktivní koronární postižení s patrným zpomaleným plněním koronárního řečiště. Funkční vyšetření celého koronárního řečiště včetně mikrocirkulace ukázalo normální FFR, hraniční hodnota koronární průtokové rezervy a těžké postižení mikrocirkulace. Jde o častý nález u pacientů s diabetem. Tento pacient jednoznačně potřebuje léčbu, ale nikoliv intervenční revaskularizaci. Základem je u něj sekundární prevence.

Riziko opakovaného infarktu myokardu

ČR patří v Evropě mezi země s vysokým KV rizikem (8). Současně je třeba myslet na to, že po akutním ošetření AIM není riziko opakovaného infarktu vůbec zanedbatelné. Podle amerického registru CRUSADE zahrnujícího téměř 20 tisíc pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) starších 65 let se i přes předepsanou léčbu objeví AIM znovu během 1 roku u 12 %, během 2 let u 17 % a během 5 let u 26 % nemocných (9). Data z reálné praxe také ukazují, že pacienti po AIM mají 2x vyšší KV mortalitu i přes předepsanou sekundárně preventivní léčbu a tato zvýšená mortalita přetrvává i u revaskularizovaných nemocných. Průměrná délka přežití pacientů ve věku 65–69 let po AIM byla v této analýze 8,3 roku v porovnání s 18,7 roku u kontrolní skupiny bez AIM (10). V ČR bylo v roce 2021 hospitalizováno s AIM téměř 14 000 osob, tj. 0,1 % populace. Ve věkové kategorii nad 65 let jde již o 0,4 % a tento podíl s věkem dále stoupá.

Adherence k sekundární KV prevenci po AIM

V sekundární KV prevenci po AIM má nejsilnější doporučení úprava životního stylu. Lze ji podpořit pomocí kognitivní behaviorální terapie, multidisciplinární kardiiovaskulární rehabilitace při zapojení multidisciplinárních zdravotnických týmů. Málo využívané jsou pravidelné psychologické intervence, lépe je dodržováno doporučení očkování proti chřipce.

Základem medikace je antitrombotická terapie. Při její volbě je nutné postupovat individuálně a posoudit riziko ischemie i krvácivých komplikací. Dále jsou doporučena hypolipidemika, ACEI nebo sartany, β -blokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů podle stavu hemodynamické funkce a stavu funkce levé komory.

Adherence pacientů po AIM k této terapii ale časem klesá. Za 2 roky po AIM neužívá β -blokátory a ACEI polovina pacientů. Nedostatečná adherence k těmto třídám léků přitom významně zhoršuje prognózu pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Jak bylo doloženo u téměř 16 tisíc pacientů během 4 let, nízká adherence k užívání β -blokátorů je spojena s nárůstem celkové mortality o 50 % a rizika koronární revaskularizace o 15 %, nízká adherence k užívání ACEI s nárůstem celkové mortality o 74 % a koronární revaskularizace o 32 % (12, 13). Pozornost je třeba věnovat i výběru ACEI. Jedinými látkami mezi ACEI s doloženým snížením rizika infarktu myokardu v monoterapii jsou ramipril a perindopril, přičemž relativní přínos perindoprilu je o 44 % větší než u ramiprilu (14, 15).

Negativní dopad vysazení sekundárně preventivní léčby u pacientů po AIM dokládají i další práce. Sledování 1521 pacientů ukázalo, že vysazení 1 z léků předepsaných v sekundární prevenci během 1 měsíce po AIM je spojeno s nárůstem roční mortality o 9 % (16) (Obr. 2).

Velmi příznivý dopad má v této souvislosti využívání fixních kombinací. Nedávno publikovaná studie SECURE prokázala, že fixní kombinace kyseliny acetylsalicylové, ACEI a statinu v 1 tabletě u 2499 pacientů do 6 měsíců po AIM vede v porovnání s volnou kombinací léků ke snížení rizika primárního sledovaného parametru během 3 let o 33 %. Tento primární sledovaný parametr zahrnoval KV mortalitu, nefatální IM, nefatální CMP a revaskularizace. Jeho výskyt činil 9,5 % ve skupině s fixní kombinací a 12,7 % s volnou kombinací léků. Zjištěna byla vyšší adherence k léčbě u pacientů s fixní kombinací (5) (Obr. 3). V sekundární KV prevenci je důležitá také korekce dyslipidemie, kdy dnes můžeme využít vysoce účinnou biologickou léčbu (inhibitory PCSK9).

Závěr

Při léčbě pacienta s AIM je důležitý komplexní pohled na nemocného a jeho koronární postižení. Revaskularizace by měla být vedena na základě funkčního konceptu po posouzení mikrocirkulace a přítomnosti nestabilních plátů. V následné péči je zcela zásadní úprava životního stylu a kombinovaná farmakoterapie zaměřená na snížení rizik spojených s AIM a aterosklerózou. Dlouhodobě je nutná pravidelná pečlivá kontrola rizikových faktorů s účelným využíváním fixních lékových kombinací, které zvyšují adherenci k léčbě. Péče o pacienta po AIM stojí na vzájemné spolupráci mezi intervenčním kardiologem, ambulantním specialistou, praktickým lékařem a pacientem (Obr. 4).

Obr. 2. Roční KV mortalita při vysazení sekundárně preventivní léčby během 1. měsíce po AIM

- Zařazeno 1 521 pacientů po IM
- Po dobu 1 roku sledována adherence k sekundárně preventivní léčbě (BB, aspirin, statin) a vliv počtu užívaných léků na mortalitu
- **Vysazení sekundárně preventivních léků během prvního měsíce po AKS vedlo k nárůstu 1 roční mortality o 9%**

Ho PM, et al. Arch Intern Med. 2006;166:1842-1847

Vliv počtu užívaných léků na mortalitu pacientů po IM

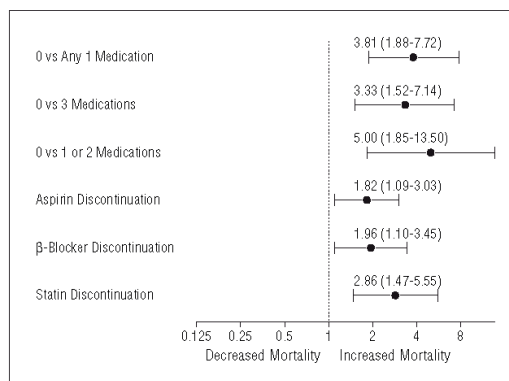


Figure 3. Adjusted (for all Table 1 variables) hazards ratios for patient subgroups. Statins include 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor medications. Error bars indicate 95% confidence intervals.

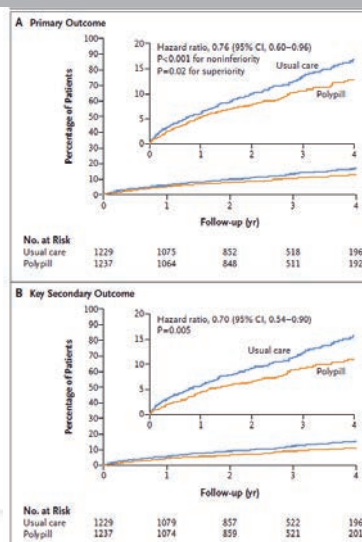
Obr. 3. Podávání fixní kombinace u pacientů po IM významně zlepšuje prognózu pacientů oproti volné kombinaci léků

- 2 499 pacientů s infarktem myokardu během předchozích 6 měsíců randomizováno na léčbu polypilem (ACEi, statin, aspirin) nebo volná kombinace léků
- Doba sledování 36- měsíců
- Primárním složeným end-point: KV mortalita, nefatální IM, nefatální ischemická CMP, revaskularizace.

Výsledky:

- **pokles primárního end-pointu o 33%** (9.5% ve skupině s polypilem vs. 12,7% s volnou kombinací léků)
- adherence k medikaci byla vyšší ve skupině s polypilem vs. volné kombinace léků
- nežádoucí účinky byly mezi skupinami podobné

N Engl J Med 2022;387:967-77.

**Obr. 4.** Jak zlepšit prognózu pacienta po IM – souhrn

1. Komplexní pohled na pacienta a jeho koronární postižení -optimálně vedená revaskularizace, posouzení mikrocirkulace a přítomnosti nestabilních plátů aj.
2. Úprava životního stylu a kombinovaná farmakoterapie zaměřená na snížení rizik spojených s IM a aterosklerózou.
3. Pečlivá kontrola rizikových faktorů s účelným využíváním fixních lékových kombinací zvyšujících adherenci k léčbě .
4. **Spolupráce!**



Pohled ambulantního kardiologa

Přednášel: MUDr. Jiří Veselý

EDUMED, s. r. o., Broumov

Návaznost ambulantní péče po hospitalizaci pro AIM

Díky intervenční kardiologii dosahujeme v léčbě pacientů s AIM výborných výsledků. Tyto výsledky by ale mohly být z dlouhodobého hlediska mnohem příznivější. Vývoj mortality po AIM, ať už během hospitalizace, 30 dnů, 90 dnů nebo 12 měsíců po příhodě od roku 2010 stagnuje. Cesty ke zlepšení je možné hledat v sekundární prevenci, konkrétněji ve 4 pilířích, na kterých stojí. Velkým přínosem pro běžnou praxi je text Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu aktualizovaný v lednu 2022 (3). Po propuštění pacienta po AIM z nemocnice by měl další péči řídit kardiolog, v případě jeho horší dostupnosti či přítomnosti více komorbidit u daného pacienta internista. Časový odstup první návštěvy u tohoto specialisty po propuštění z nemocnice po AIM se řídí mírou oběhové stability nemocného a závažností jeho onemocnění. Ani u zcela stabilních pacientů by ale neměl překročit 30 dnů (3).

Potřeba zvýšení dostupnosti léčby

Ne všechna léčba uvedená v doporučeních pro léčbu pacientů po AIM a ověřená ve velkých kontrolovaných studiích je v reálné praxi snadno dostupná. V rámci antitrombotické léčby je u většiny pacientů doporučen ticagrelor nebo prasugrel, ovšem úhradové podmínky nenabízejí snadnou dostupnost těchto léků u všech pacientů. Plátcem farmakoterapie se tak mnohdy stává pacient.

A týká se to i léčby dyslipidemie. Podle stávajících doporučení je cílovou hladina LDL cholesterolu $< 1,4$ mmol/mol, u extrémně rizikových pacientů dokonce pod $1,0$ mmol/l (2). Podle observační studie DA VINCI provedené napříč evropskými státy dosahovali pacienti léčení hypolipidemiky v primární nebo sekundární KV prevenci cílových hodnot lipidů pouze ve 39 % případů podle doporučení z roku 2016 a pouze v 18 % podle doporučení z roku 2019 (17). Léčení byli převážně monoterapií v podobě vysoce nebo středně dávkovaného statinu. Jak naznačují poslední práce, u pacientů po AIM by mohlo být vhodné nasadit ještě během hospitalizace kombinovanou léčbu zahrnující statin + ezetimib a u pacientů s extrémním rizikem dokonce trojkombinaci statin + ezetimib + inhibitor PCSK9 (18). I na této léčbě se ale v současných podmínkách úhrady v ČR bude muset finančně podílet pacient.

Další důležitou terapeutickou volbou je u pacientů po AIM, kteří mají současně diabetes 2. typu, antidiabetikum. Tito nemocní by měli dostávat buď agonistu GLP-1 nebo inhibitor SGLT2 (8). Pokud nejde o inhibitor SGLT2 indikovaný v léčbě srdečního selhání, jsou tato antidiabetika s prokázaným KV přínosem hrazena až u pacientů s poměrně vysokou hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA1c). Léčbu, která může být pro diabetiky po AIM největším přínosem, si také mnohdy musí hradit pacient sám.

U pacientů po AIM bychom neměli otálet ani s léčbou obezity a s podporou odvykání kouření. To si hrádí pacient sám. Finanční výdaje na medikaci doporučenou v sekundární KV prevenci mohou být tedy značné a jde přitom o dlouhodobou terapii.

Volba antihypertenzní léčby u pacientů po AIM

Naopak pro sekundární prevenci další účinnou a snadno dostupnou léčbou u pacientů po AIM jsou přípravky pro kompenzaci hypertenze, a to včetně přípravků s prokázaným kardioprotektivním účinkem. Cílovou hodnotou je u většiny těchto nemocných STK < 130 mm Hg (8). Podle studie EUROASPIRE V nemá v ČR 60 % pacientů s AIM v anamnéze kompenzovaný krevní tlak, což nejsou příznivé výsledky absolutně, ani v rámci Evropy. Navíc nejsou pacienti vždy léčeni vhodnými antihypertenzivy. V 1. a 2. kroku léčby hypertenze je doporučována postupně dvoj- a trojkombinace ACEI/sartan + blokátor Ca kanálu anebo diuretikum. Antihypertenziva by měla být podávána preferenčně ve fixní kombinaci v 1 tabletě. U pacientů po AIM je vhodné zvážit podávání β -blokátoru (8). Doporučovanou kombinací antihypertenziv u pacientů po AIM jsou ACEI a β -blokátory, samozřejmě se zohledněním typu infarktu a přetrvávajícího poškození systolické funkce. Vyplývá to i z jejich mechanismu účinku. Beta-blokátory snižují srdeční výdej, vyplavování reninu a spotřebu kyslíku myokardem, ACEI snižují cévní rezistenci, zvyšují vazodilataci a diurézu, potlačují zánět a dysfunkci endotelu (19–21).

Porovnání ACEI (150 000 pacientů ze 39 studií) a sartanů (55 000 pacientů z 11 studií) v primární KV prevenci ukázalo pokles rizika IM při podávání ACEI o 14 % v porovnání s nárůstem o 8 % u pacientů se sartany. ACEI snížily v této studii více také celkovou a KV mortalitu (22). Podobné výsledky byly zjištěny u nemocných s ICHS. Metaanalýza 15 studií se 78 000 pacienty a mediánem sledování 3 roky ukázala pokles rizika AIM při léčbě ACEI o 17 % v porovnání s nevýznamnou změnou při léčbě sartany. Rovněž celková a KV mortalita zůstaly při léčbě sartany bez významné změny, při léčbě ACEI klesly o 14 %, resp. 17 % (23). A přínos ACEI v porovnání se sartany na KV mortalitu byl pozorován i u pacientů po AIM, a to nezávisle na typu infarktu, na ejekční frakci, přítomnosti diabetu nebo hodnotě glomerulární filtrace (24).

Výsledky naznačují, že čím těžší je KV poškození pacienta, tím je přínos ACEI výraznější a jeho podávání důležitější. Studie s perindopilem např. ukazují pokles celkové mortality pacientů s hypertenzí o 13 %, pokles rizika AIM u pacientů s vysokým KV rizikem o 28 % a pokles 5leté mortality u pacientů po AKS o 30 % (14, 25, 26). Z hlediska snížení rizika AIM je perindopril významně účinnější než průměrný ACEI. V metaanalýze 26 studií s 108 000 pacientů s vysokým KV rizikem bez srdečního selhání snížil perindopril riziko AIM o 28 %, ACEI průměrně o 19 % a sartany o 10 % (14). Jedním z důvodů takového přínosu perindoprilu je kontrola krevního tlaku po celých 24 hodin včetně ranní rizikové fáze (27). Další vysvětlení nabízí silný účinek perindoprilu na zvýšení bradykininu, který má významné kardioprotektivní účinky (28, 29). Perindopril prokázal také účinek na snížení hypertrofie levé komory po AIM, což působí preventivně proti vzniku fibrilace síní (30).

Kombinace ACEI s β -blokátorem je u pacientů po AIM dlouhodobě dobře snášena a je spojena s nižším rizikem vzniku diabetu než kombinace jiných tříd antihypertenziv s β -blokátory (31). V porovnání s kombinací β -blokátor + sartan byla kombinace β -blokátor + ACEI u 13 873 pacientů po úspěšné akutní revaskularizaci spojena s nižší celkovou mortalitou, KV mortalitou i počtem revaskularizací (32). Subanalýza studie EUROPA, která zahrnovala 12 218 pacientů se stabilní ICHS, ukázala, že přidání perindoprilu k β -blokátoru vede k 24% snížení rizika

primárního sledovaného parametru zahrnujícího KV mortalitu, nefatální AIM a resuscitovanou zástavu srdce, k 28% snížení rizika fatálního či nefatálního AIM a 45% snížení rizika hospitalizace z důvodu srdečního selhání (33). Kardioprotektivní účinky perindoprilu v kombinaci s β -blokátozem byly prokázány i u populace s hypertenzí v běžné praxi včetně starších nemocných, pacientů s diabetem či po CMP (34).

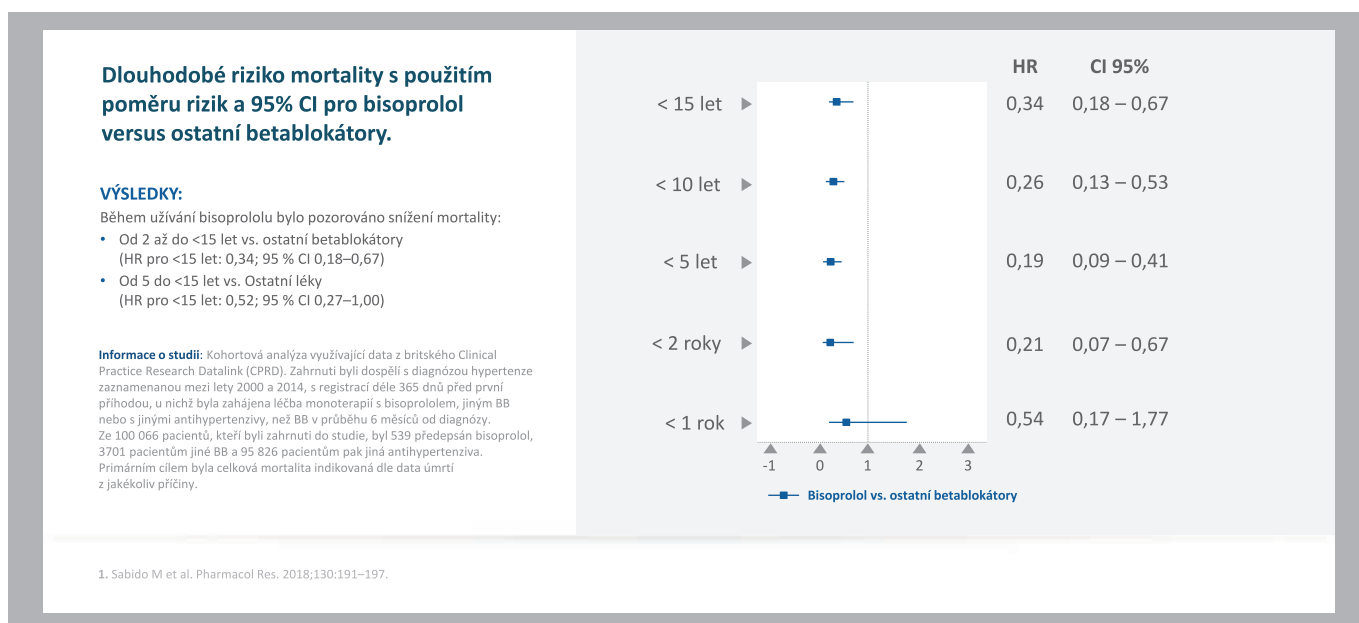
U pacientů špatně adherujících k léčbě vede změna na fixní kombinaci bisoprololu a perindoprilu k vyšší účinnosti, konkrétně bylo doloženo snížení STK o 30 mm Hg, DTK o 10 mm Hg a tepové frekvence o 14/min (35).

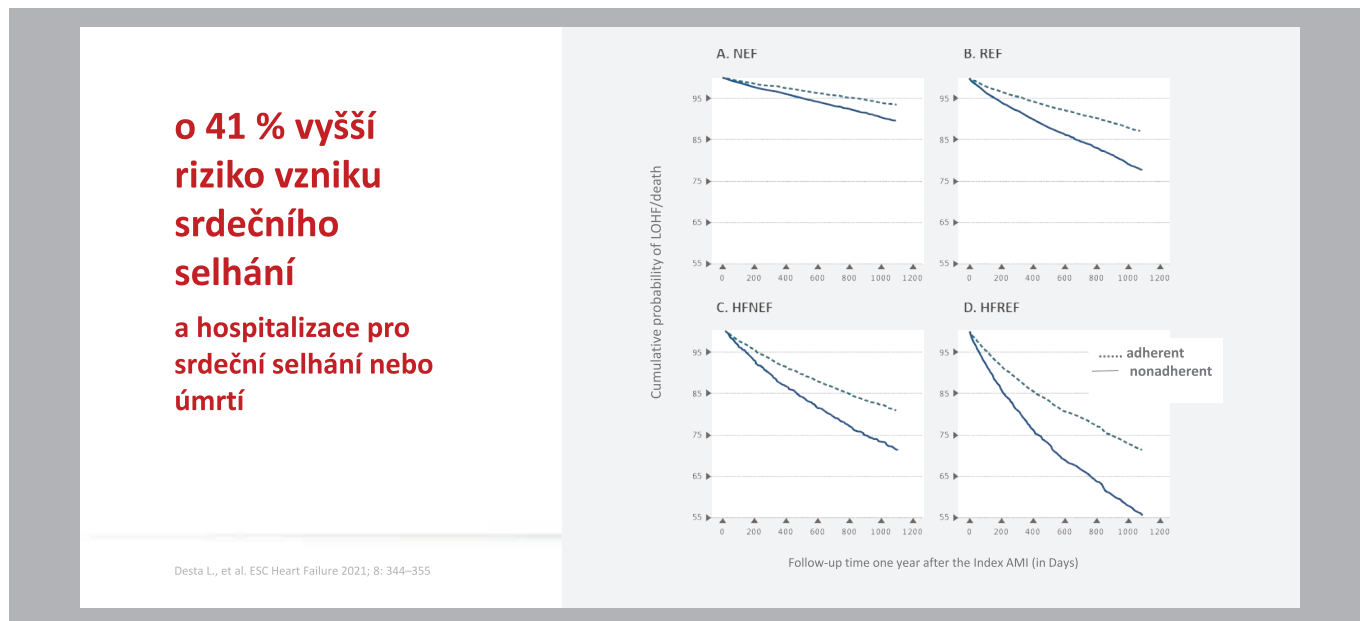
Na srdeční frekvenci nelze u pacientů po AIM zapomínat. Zvýšená klidová tepová frekvence (TF) je u běžné populace spojena s nepříznivou KV prognózou. Klidová TF ≥ 75 /min v porovnání s TF < 55 /min znamená dvojnásobně vyšší celkovou mortalitu, výskyt KV onemocnění a ICHS (36). Její stoupající hodnota během času souvisí s nárůstem rizika KV příhod (36). U pacientů s ICHS i po AIM je nižší klidová TF spojena s delším přežitím (37). To je jedním z důvodů, proč jsou u této populace doporučovány β -blokátozy. Bylo doloženo, že u pacientů po AIM bez dysfunkce levé komory snižují časné nasazené β -blokátozy celkovou mortalitu (38). Podle evropských doporučení pro léčbu chronických koronárních syndromů z roku 2019 je optimální hodnota TK u pacientů s ICHS 120–130/70–80 mm Hg. Beta-blokátory jsou doporučeny v 1. linii léčby ICHS k dosažení kontroly tepové frekvence a příznaků onemocnění. Dávka β -blokátoru by měla být upravena tak, aby bylo dosaženo klidové TF 55–60/min (39). Z β -blokátorů lze vyzdvihnout bisoprolol, jehož výhodou je vysoká kardioselektivita a metabolická neutralita, a proto i nižší výskyt nežádoucích účinků (40–42). Díky jeho 24hodinovému účinku je možné podávání 1x denně. Navíc prokázal snížení rizika náhlého úmrtí u pacientů se srdečním selháním ve studii CIBIS III o 46 % (43). Má také nejsilnější důkazy o snížení dlouhodobé mortality mezi β -blokátozy (44) (Obr. 5).

Fixní kombinace pro zvýšení adherence k sekundární KV prevenci

Průměrný počet tablet, které denně užívají čeští pacienti po AIM, je 6,3. Beta-blokátory užívá asi 80 % z nich, ACEI o něco málo víc než polovina. Přesto má 44 % pacientů léčených těmito 2 antihypertenzivy TK $> 140/90$ mm Hg a 33 % TF > 80 /min (45). Mnohdy je léčba po AIM nasazována u pacientů, kteří dosud žádné léky neužívali. To má nepříznivý dopad na užívání předepsané medikace. Mnohem snáze dodržuje pacient léčbu, pokud jde léčebný režim prodiskutovaný s lékařem a společně zvolený, než když se pouze podvolí rozhodnutí lékaře. Při společné volbě terapie by se měl lékař s pacientem dohodnout na denní době užívání léků, která je pro něj nejlepší. Výhodné je také snížit počet tablet, protože jen malá část pacientů je ochotná užívat každodenně velké množství pilulek. K tomu lze využít fixní kombinace, které doporučují i evropské standardy pro léčbu hypertenze již od roku 2018. Adherence je pro výsledky sekundární KV prevence rozhodující. Bylo doloženo, že non-adherence k léčbě β -blokátozem po AIM zvyšuje mortalitu, výskyt srdečního selhání (46) (Obr. 6), KV příhod a revaskularizací (47). Problémem přitom je i částečná non-adherence. Existují důkazy, že pouhé použití fixní kombinace antihypertenziv v primární KV prevenci zvyšuje adherence o 54 % oproti volné kombinaci. Při užívání fixní kombinace stoupá perzistence na léčbě a zlepšuje se prognóza pacientů (48). Pro pacienta je u fixních kombinací jednodušší a příjemnější nejen nižší počet tablet denně, ale i například jednodušší doplňování zásob léků, zejm. při odlišném počtu tablet v balení jednotlivých antihypertenziv. Podávání medikace ve fixních kombinacích je velmi jednoduchou intervencí ze strany lékaře, která může v sekundární KV prevenci snížit riziko velkých KV příhod o třetinu. U pacientů po AIM by měla být fixní kombinace využita co nejdříve, jelikož následná titrace je možná i s využitím fixních kombinací dostupných v různých dávkách účinných látek (5).

Obr. 5. Porovnání beta-blokátorů na dlouhodobé riziko mortality



Obř. 6. Zvýšené riziko vzniku srdečního selhání u pacientů po IM při nízké adherenci k léčbě beta-blokátory


Závěr

Pacient hospitalizovaný pro AIM by měl být po propuštění z nemocnice vyšetřen nejpozději do 30 dnů u ambulantního kardiologa nebo internisty. Jeho léčbu lze vést podle Stručného souhrnu doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu aktualizovaného v lednu 2022. Doporučená antitrombotická, hypolipidemická a antidiabetická léčba není ve všech případech hrazena a spolu s výdaji za léčbu obezity nebo odvykání kouření může představovat značnou finanční zátěž pro pacienta a překážku účinné sekundární KV prevence. Naopak

doporučená antihypertenzní léčba s doloženou kardioprotektivitou u pacientů po AIM je plně hrazená, snadno dostupná a tvoří základ léčby každého pacienta po IM. Vhodnou kombinací u pacientů po AIM jsou β -blokátory s ACEI. Překážkou účinné sekundární KV prevence může být také non-adherence k léčbě. V boji s non-adherencí je nutná dobrá spolupráce lékaře s pacientem a spoluterapie o léčbě. Využit lze také fixní kombinace účinných látek, ideálně co nejdříve. Tato velmi snadná intervence dokáže zvýšit adherenci a zlepšit prognózu nemocných.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Hess CN, Clare RM, Neely ML, et al. Differential occurrence, profile, and impact of first recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2017 May; 187:194-203.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2020;41:111-188.
- Ošťádal P, Táborský M, Linhart A, et al. 2022 Summary of recommendations for long-term secondary prevention after myocardial infarction. *Cor et Vasa* 2022, 64(Suppl. 1): 7-28.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012 Sep;125(9):882-7.e1.
- Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):967-977.
- 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.
- Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al; FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med.* 2018 Jul 19;379(3):250-259.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
- Kochar A, Chen A, Sharma P, et al. Incidence of recurrent myocardial infarction among older adults in u.s. community practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar, 69(11_Supplement) 183.
- Kochar A, Chen AY, Sharma PP, et al. Long-Term Mortality of Older Patients With Acute Myocardial Infarction Treated in US Clinical Practice. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 30; 7(13):e007230.
- 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.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2008 Apr;155(4):772-779.
- Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Aug 12;64(6):613-621.
- 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.
- 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.
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25; 166(17): 1842-1847.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen et al; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Sep 20;28(11):1279-1289.
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J.* 2022 Feb 22;43(8):830-833.
- Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc, Dis.* 2004 Jul-Aug;47(1):11-33.
- Taddei S. RAS inhibitors' dose-dependent efficacy: myth or reality? *Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1245-1256.
- 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.
- Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation.* 2006 Aug 22;114(8):838-854.
- Hoang V, Alam M, Addison D, et al. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in Coronary Artery Disease without Heart Failure.

re in the Modern Statin Era: a Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Apr;30(2):189-98.

24. Choi IS, Park IB, Lee K, et al; Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health (KAMIR-NIH) investigators. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Provide Better Long-Term Survival Benefits to Patients With AMI Than Angiotensin II Receptor Blockers After Survival Hospital Discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 Aug 21;1074248418795897.

25. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(16):2088-2097.

26. Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. OACIS Investigators. Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *Am J Cardiol.* 2014 Jul 1;114(1):1-8.

27. SPC Triplixam. www.sukl.cz

28. Ancion A, Tridetti J, Nguyen Trung ML, et al. A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril. *Cardiol Ther.* 2019 Dec;8(2):179-191.

29. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol.* 2007 Dec 22;577(1-3):1-6.

30. Ferrari R; Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006 Mar 27;166(6):659-666.

31. Liou YS, Ma T, Tien L, et al. The relationship between antihypertensive combination therapies comprising diuretics and/or beta-blockers and the risk of new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Hypertens Res.* 2009 Jun;32(6):496-499.

32. 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.

33. 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.

34. Brugts JJ, Bertrand M, Remme W, et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(4):391-400.

35. Korennova OYu, Turusheva EA, Podolnaya SP, et al. Efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization for acute coronary syndrome. „Arterial'naya Gipertenziya“ („Arterial Hypertension“). 2019;25(3):295-306. (In Russ.)

36. Chen XJ, Barywani SB, Hansson PO, et al. Impact of changes in heart rate with age on all-cause death and cardiovascular events in 50-year-old men from the general population. *Open Heart.* 2019 Apr 15;6(1):e000856.

37. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005 May;26(10):967-974.

38. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez 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.

39. 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.

40. Wellstein A, Palm D, Belz GG. Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8 Suppl 11:S36-S40.

41. Wellstein A, Palm D, Belz GG, et al. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J.* 1987 Dec;8 Suppl M:3-8.

42. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16 Suppl 5:S76-80.

43. 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.

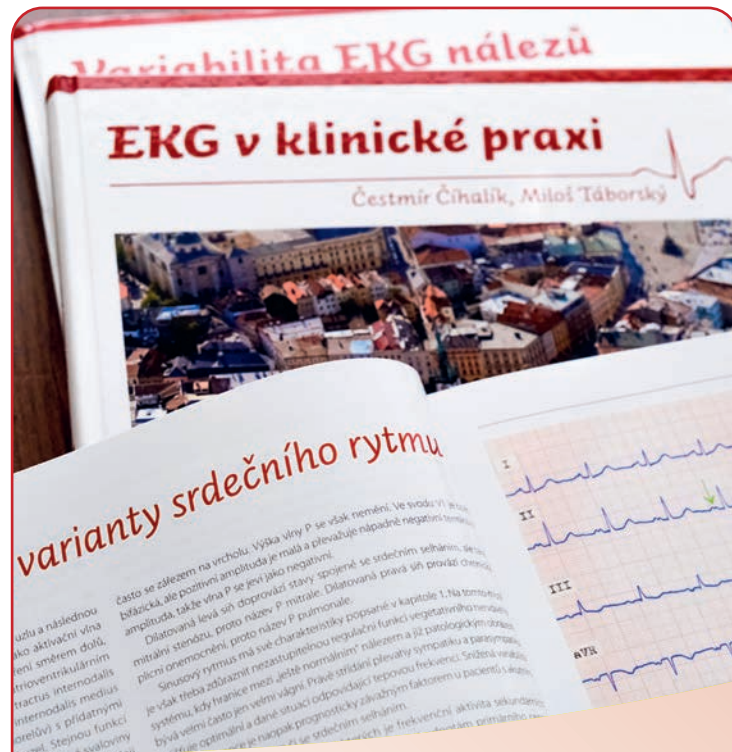
44. Sabidó M, Hohenberger T, Grassi G. Pharmacological intervention in hypertension using beta-blockers: Real-world evidence for long-term effectiveness. *Pharmacol Res.* 2018 Apr;130:191-197.

45. Hradec J. Klinické charakteristiky a farmakoterapie nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční v České republice v roce 2018 – výsledky průřezového průzkumu. *Medicína pro promoci* 2019;20:225-231.

46. 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.

47. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J.* 2014 Jan;167(1):51-58.e5.

48. 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.



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

Komunikujeme
s lékaři všemi
směry

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ
ON-LINE

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY



Tipy a triky v léčbě hypertenze

Symposium společnosti PRO.MED.CS na XXXI. sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2023 bylo zaměřeno na léčbu různých typů pacientů s hypertenzí, konkrétně na hypertoniky s obezitou, s fibrilací síní a s rezistentní hypertenzí. MUDr. Vysočanová rozebrala specifika léčby obézního pacienta s hypertenzí. Poukázala na patofyziologické mechanismy zodpovědné za vznik hypertenze u obézních, které zahrnují zvýšenou aktivitu systému renin-angiotenzin (RAS) a sympatiku s následnou retencí vody a sodíku. Na ty je třeba se zaměřit při volbě antihypertenziva, upřednostňovat blokátory RAS a diuretika. Dávku antihypertenziv není vhodné u obézních zvyšovat, zato si zaslouží farmakologickou léčbu obezity, popř. bariatrickou operaci. Pozornost je třeba věnovat nefarmakologické léčbě, tj. dietě a pravidelnému pohybu, které mají u obézních hypertoniků zásadní přínos. V neposlední řadě je třeba myslet na správný výběr manžety dle obvodu paže pacienta při měření krevního tlaku (TK) v ambulanci, ale i při ambulantním nebo domácím monitorování (HPBM, ABPM). K dispozici jsou i validované přístroje pro měření TK na zápěstí nebo na předloktí. MUDr. Kociánová připomněla častý současný výskyt hypertenze a fibrilace síní. Na 3 kazuistkách demonstrovala potřebu adekvátní kompenzace hypertenze u pacientů s fibrilací síní (FS), která je prevencí recidivy FS po radiofrekvenční ablacii, prevencí hemoragických cévních mozkových příhod (CMP) při antikoagulační léčbě a ischemických CMP při nezjištěné FS. Poukázala na význam HPBM, ABPM a provádění EKG a echokardiografie u hypertoniků. Prof. Václavík se ve své přednášce zabýval diagnostikou a léčbou farmakorezistentní hypertenze. Zdůraznil, že při vyšetření pacientů se suspektní rezistentní hypertenzí je nejprve třeba ověřit správnost diagnózy pomocí řádného měření TK v ordinaci a HBPM/ABPM. Měl by být vyloučen vliv užívané medikace, ověřena adherence k léčbě (pomocí tepové frekvence při léčbě β -blokátorem, ABPM po kontrolovaném podání léků či stanovení hladin antihypertenziv v séru či v moči) a proveden screening sekundárních příčin hypertenze. Z nefarmakologické léčby je u rezistentní hypertenze třeba využít redukci příjmu soli a tělesné hmotnosti a zvýšení pohybové aktivity. Ve farmakoterapii je vhodné používat fixní kombinace. K inhibitoru RAS, blokátoru Ca kanálů a diuretik, které tvoří pro většinu pacientů základ léčby, se jako čtvrté antihypertenzivum zpravidla přidává spironolakton, β -blokátor anebo α -blokátor.

Pacient obézní

Přednášela: MUDr. Petra Vysočanová

Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice

Souvislost obezity s hypertenzí

Téma obezity se stále častěji objevuje i na kardiologických kongresech. Nadváhu nebo obezitu má 60 % českých mužů. Řadí se tak na přední příčky v Evropě. Studie MONICA ukázala vzestup prevalence obezity u českých mužů ve věku 25–64 let mezi roky 1985 a 2016 ze 17,7 % na 37,7 % (1). Podíl obézních osob ale stoupá celosvětově (2).

Nejčastější komorbiditou obezity je hypertenze. Vyskytuje se u 50 % obézních jedinců. Vztah mezi stoupajícím BMI a výskytem hypertenze u mužů i žen je dobře znám. Současný výskyt obezity a hypertenze znamená dvojnásobně vyšší riziko smrti z kardiovaskulárních (KV) příčin v následujících 10 letech (3).

Praktické problémy spojené s obezitou u pacientů s hypertenzí

U obézních pacientů je třeba řešit problémy znesnadňující diagnostiku i léčbu hypertenze. Patří sem velikost manžety a kónický tvar paže při měření TK, výskyt komorbidit a polypragmazie, nezdravý životní styl s nedostatkem pohybu a vysokým příjmem soli a také problematika

metabolismu léků z důvodu velkého distribučního objemu, častého výskytu hepatopatie, renální insuficience a NAFLD (nealkoholické tukové jaterní onemocnění).

Je třeba mít na paměti, že při vzestupu BMI o 2,1 kg/m² stoupne TK o 2,2 mm Hg a naopak při poklesu hmotnosti o 1 kg klesne TK o 1 mm Hg. Změny tělesné hmotnosti tak ovlivňují výsledky antihypertenzní léčby. U pacienta, který redukuje tělesnou hmotnost, je mnohdy nutné antihypertenzní medikaci snížit, naopak ztráta kompenzace TK může být dána nárůstem tělesné hmotnosti. Při kontrolách je spolehlivější pacienty vážit, nikoliv pracovat s tělesnou hmotností, kterou sami uvedou.

Patofyziologie hypertenze při obezitě

Z KV hlediska není tolik důležitý podkožní tuk jako tuk viscerální. Nadměrné množství viscerálního tuku vyvolává zánět, snižuje inzulinovou senzitivitu, zhoršuje prokrvení svalů. Je také příčinou komprese ledvin tukovou tkání a zvyšuje aktivitu RAS a aktivitu sympatiku, což jsou faktory vedoucí k retenci vody a sodíku. Rozvíjí se arteriální hypertenze, která spolu s hyperglykemií, dyslipidemií, zánětem a aterosklerózou vede k poškození KV systému a ledvin (4–7). Je doloženo, že současný výskyt hypertenze a obezity významně zvyšuje riziko ischemické choroby srdeční a infarktu myokardu (8–10). Kompenzace hypertenze je u pacientů s nadváhou nebo obezitou horší než u pacientů s normální

hmotností. Zatímco u hypertoniků s normální hmotností je dosahováno kompenzace TK v 51,5 %, u obézních hypertoniků pouze ve 34,7 %. U jedinců s obezitou se často setkáváme s rezistentní hypertenzí.

Měření TK

Při měření TK se volí velikost manžety podle obvodu paže. Velikosti manžet končí u čísla 41, přičemž průměrný obvod paže u skupiny pacientů podstupujících bariatrickou operaci byl v americké práci 43 cm. Použití příliš malé manžety vede k nadhodnocení naměřeného TK. U obézních jedinců proto mnohdy nelze správně stanovit diagnózu hypertenze a není možné jim ani doporučit standardní tonometry pro domácí monitorování TK. Alternativou je používat certifikované přístroje pro měření TK na zápěstí. Je ale zcela nezbytné pacienta naučit správně toto měření provádět. V nemocnici a na JIP je možné měřit TK u obézních jedinců na předloktí. Při velikosti manžety odpovídající obvodu předloktí, správné poloze přístroje a horní končetiny je tato metoda dostatečně spolehlivá (11).

Nefarmakologická léčba

V léčbě hypertenze je u obézních pacientů velmi přínosný pravidelný pohyb a dieta, které vedou ke snížení tělesné hmotnosti. Nutný je individuální přístup, protože bylo doloženo, že u některých jedinců je účinnější zařazení pohybu a u jiných má větší efekt úprava stravy (12). Pacient by se měl rozhodnout pro typ pohybu, který ho baví. Při kompenzaci hypertenze u obézních lze využít také řadu digitálních technologií (13).

Dalším tipem pro zlepšení kompenzace hypertenze u obézních může být dostatek spánku. Bylo zjištěno, že obézní snížili energetický příjem o 150 kcal/den, pokud spali o 2 hodiny denně déle (14).

Pokud se týká stravy, jednoznačná data o příznivém vlivu na snížení TK má dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Řada pacientů se ale pod tlakem reklamy rozhodne pro nízkosacharidovou dietu nebo tzv. ketodietu. Je záhodno od pacienta informaci o dodržování takové diety získat. Při těchto dietách dochází v prvních 3 měsících k rychlému poklesu tělesné hmotnosti, který je provázen ztrátou tekutiny, Mg, K a Na. Mohou se objevit svalové křeče a hypokalemie. Je proto potřebné vysadit nebo výrazně snížit dávku diuretika. Klinické kontroly by měly probíhat dle váhového úbytku, ke zvážení jsou kontroly minerálů po každých 10 kg úbytku hmotnosti a nezbytné je domácí měření TK (15). Hodnota TK také úzce souvisí s příjmem karbohydrátů (16). Je proto třeba počítat s nárůstem TK po ukončení nízkosacharidové diety.

K poklesu TK u obézních vedou také bariatrické výkony. Největší efekt je pozorován v 1. roce po operaci, po 3 letech ale téměř vymizí (17). Tyto zákroky jsou ovšem provázeny vysokým rizikem komplikací a opakovaných hospitalizací.

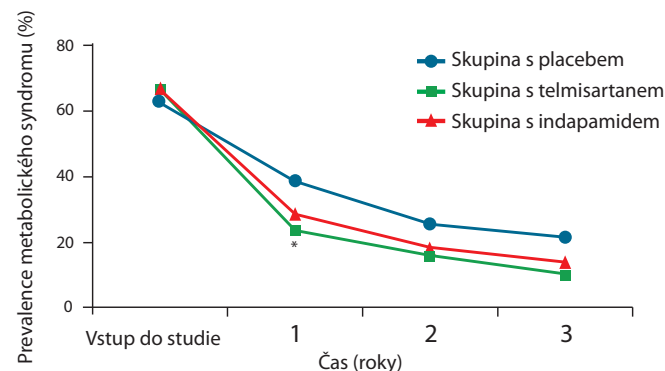
Farmakologická léčba

U obézních hypertoniků by měla farmakologická léčba zahrnovat antihypertenziva a antiobezitika. Nová antiobezitika mají doložený příznivý vliv nejen na tělesnou hmotnost, ale i na TK. Jde především o GLP-1 agonisty semaglutid a liraglutid (18). U pacientů na této léčbě je třeba častěji kontrolovat TK a upravovat antihypertenzní medikaci.

Při výběru antihypertenzní medikace je na místě zohlednit příčiny vedoucí ke zvýšení TK při obezitě. Znamená to potlačit zvýšenou aktivitu RAS a upravit metabolický profil. Lékem první volby tedy bude ACEI nebo sartan, které kromě snížení TK potlačením aktivity RAS zlepšují inzulinovou senzitivitu. Protože u naprosté většiny obézních hypertoniků je nutné zahájit léčbu dvojkombinací antihypertenziv, budeme do kombinace volit podle doporučení blokátor Ca kanálu (BKK) nebo diuretikum (19). BKK jsou sice metabolicky neutrální, ale mnohdy způsobují otoky dolních končetin. U obézních pacientů, kteří mají tendenci k těmto otokům z důvodu retence sodíku a jeho přesunu ze svalů do kůže, je proto výhodnější diuretikum (chlorthalidon, indapamid, spironolakton), i když může mít méně příznivé metabolické účinky než BKK (20–23). Práce, která porovnávala vliv telmisartanu a indapamidu na metabolický syndrom, nicméně ukázala u obou látek srovnatelné snížení jeho prevalence v porovnání s placebem (Obr. 1) (24). Kombinace těchto léků navíc vede k vyvážení nežádoucích účinků, tj. sklonu k hyperkalemii při podávání telmisartanu a k hypokalemii při léčbě indapamidem. Beta-blokátory jsou v léčbě hypertenze u obézních pacientů na místě v případě další komorbidit, která jejich podávání vyžaduje, jinak ale zhoršují hubnutí, protože snižují ochotu k pravidelné fyzické aktivitě, mohou zvyšovat únavu a depresivní ladění.

Zvýšené dávkování antihypertenziv není u obézních pacientů doporučeno. Zatímco funkce ledvin je u obezity zvýšená, funkce jater je naopak nižší. Farmakokinetika antihypertenziv je množstvím tukové tkáně a přítomností obezity ovlivněna minimálně (25, 26).

Obr. 1. Snížení prevalence metabolického syndromu při léčbě telmisartanem nebo indapamidem v porovnání s placebem (24)



Závěr

Základem úspěchu léčby hypertenze u obézních pacientů je včasný záchyt, správná diagnostika a vhodná léčba. Při fyzikálním vyšetření je třeba se zaměřit na pravidelné vážení pacienta a měření obvodu pasu a na správné měření TK s použitím vhodné manžety včetně ambulantního a domácího monitorování TK. Nelze opomíjet laboratorní a další vyšetření, která umožňují odhalit sekundární hypertenzi, posoudit orgánové poškození a zjistit přítomnost dalších KV rizikových faktorů, jako je dyslipidemie či prediabetes. Je třeba trpělivosti pro opakovanou edukaci s důrazem na nefarmakologická opatření, jako je správná strava a pravidelný pohyb.

Hypertenze a fibrilace síní – tři scénáře (a souvislosti) ze života

Přednášela: MUDr. Eva Kociánová

I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc

Hypertenze a fibrilace síní spolu úzce souvisí. Hypertenze vede k hypertrofii levé komory zvyšuje aktivaci sympatického nervového systému, dochází k elevaci plicních tlaků, k diastolické dysfunkci a levá síň reaguje zvětšením objemu, fibrózou a remodelací. Rozvíjí se fibrilace síní, kterou je třeba považovat za možnou ireverzibilní fázi hypertenzní kardiomyopatie (Obr. 2). A naopak, hypertenze je jedna z hlavních příčin zvýšení rizika hemoragické i ischemické CMP u pacientů, kteří již FS mají (27). Následující tři případy ukazují tři modelové situace, které se vyskytly v blízkém okolí dr. Kociánové.

Kazuistika 1 – Pacient léčený katetrizační ablací FS

67letý muž se dostavil k transezofageální echokardiografii před reabací paroxysmální FS. K recidivě došlo 2 roky po předešlém zákroku. Léčil se pro arteriální hypertenzi a diabetes mellitus 2. typu. V dokumentaci měl BMI 32,5 kg/m², tepovou frekvenci 72/min a krevní tlak 148/96 mm Hg. Somatický nálezn byl normální. Užíval 3 antihypertenziva – fixní kombinaci losartan/hydrochlorothiazid v dávce 50/12,5 mg 1x denně ráno a moxonidin 0,3 mg 2x denně, v antikoagulační léčbě dabigatran a v léčbě diabetu metformin 500 mg 2x denně.

Echokardiografie vyloučila přítomnost trombu v oušku levé síně. Ejekční frakce činila 65 %. Patrná ale byla mírná hypertrofie levé komory, vyklenuté interatriální septum doprava, dilatace levé síně, drobné patentní foramen ovale s kontinuálním levo-pravým tokem a střední middiastolický blok, který ukazuje na zvýšení plicních tlaků v levých oddílech srdce. Při vyšetření byl krevní tlak 178/100 mm Hg. Pacient uváděl, že ráno neužil léky, protože přišel nalačno.

Vyvstala otázka kompenzace hypertenze. Pacient si doma krevní tlak (TK) nemonitoroval, ambulantní monitorování TK (ABMP) nikdy neabsolvoval, prováděl pouze náhodná domácí měření TK. Doplněné ABMP ukázalo průměrnou 24hodinovou hodnotu TK 146/96 mm Hg. Cílová hodnota průměru 24hodinové monitorace je do 130/80 mm Hg.

Souběh diagnóz arteriální hypertenze a fibrilace síní není nic neobvyklého, protože 80–90 % pacientů s FS má také hypertenzi a hypertenze je u těchto pacientů nejčastější komorbiditou (28). Je také doloženo, že recidiva FS po radiofrekvenční ablací (RFA) je častější u pacientů s nespokojivou kontrolou krevního tlaku. Adekvátní kontrola hypertenze by proto měla být nedílnou součástí léčby (27, 29, 30). Pokud pacient podstupuje nákladnou léčbu FS, je potřeba nejprve zajistit dostatečnou kompenzaci TK podle doporučení.

Kazuistika 2 – Hypertonik s antikoagulační léčbou

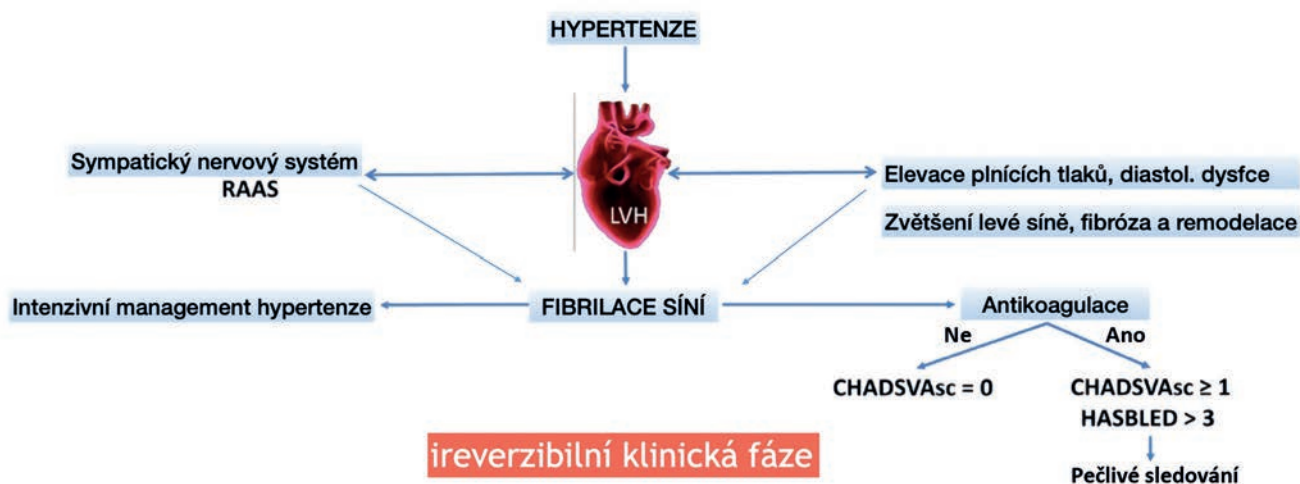
Babička dětí dr. Kociánové, zdravotní sestra ve starobním důchodu, se léčila pro arteriální hypertenzi a FS. Užívala warfarin se vzorným cílovým INR. ABPM ale neabsolvovala již několik let, náhodné domácí měření TK ukazovalo hodnoty kolem 150 mm Hg. V ranních hodinách se u této 70leté ženy objevila hemoragická CMP s krvácením do komor s následnou kvadruplegií a afázií inkontinencí. Pacientka zemřela po 1 roce v domácí péči.

Hypertenze je zásadní rizikový faktor krvácivých komplikací pacientů na antikoagulaci. Skóre HAS BLED pro stanovení rizika hemoragické CMP zahrnuje hypertenzi jako jeden z rizikových faktorů. Svůj vliv má ale i tíže hypertenze, riziko intrakraniálního krvácení totiž stoupá lineárně s hodnotou krevního tlaku. Hraniční hodnota TK pro predikci hemoragické CMP je velmi nízká, dle studie z roku 2010 činí 131/80 mm Hg. Zvýšení TKs o pouhých 10 mm Hg zvyšuje riziko intrakraniálního krvácení o 45 % (31). U pacientů s hypertenzí, kteří z důvodu FS užívají také antikoagulační léčbu, je potřeba TK velmi dobře kompenzovat. Pokud jsou zjištěny zvýšené plicní tlaky, pacient je starší 65 let, má orgánové poškození (hypertrofie levé komory, albuminurie nebo pokles glomerulární filtrace) či nemá optimálně kompenzovaný TK, je vhodné provést ABMP nebo domácí monitorování TK (HBPM) (27). Důležitá je kontrola kompenzace krevního tlaku na konci dávkovacího období léčby, protože nejčastější výskyt CMP spadá do ranních a dopoledních hodin.

Kazuistika 3 – Hypertonik bez diagnostikované FS

Dědeček dětí dr. Kociánové, vášnivý klarinetista, se léčil pro arteriální hypertenzi. Užíval ramipril v dávce 5 mg. Další komorbidity neměl.

Obr. 2. Vztah fibrilace síní a hypertenze (27)



Nikdy nepodstoupil ABMP, ani doma neměl tonometr a na kontrolách u praktického lékaře se jeho TK pohyboval vždy okolo 140/90 mm Hg. Ve věku 71 se u něj rozvinula nezjištěná FS, na kterou v ranních hodinách nasedla ischemická CMP a pacient do 24 hodin zemřel.

Hypertenze patří mezi rizikové faktory ischemické CMP zařazené do skóre CHA2DS2-VASc. Toto skóre se ale používá jen u pacientů s již diagnostikovanou FS. Hypertenze je přitom rizikovým faktorem CMP sama o sobě. Její přítomnost zvyšuje riziko FS až o 73 %, zvláště v přítomnosti hypertrofie levé komory. S nejnižším rizikem FS je spojen TK 120–130/60–69 mm Hg (32, 33). Post-hoc analýzy studií RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE a SPORTIF ukázaly, že každé zvýšení systolického tlaku krve (STK) o 10 mm Hg je spojeno s nárůstem rizika ischemické CMP o 6–7 % (34–36).

V prevenci orgánového poškození je důležitá konzistentní kontrola hypertenze. Studie TITRE, která hodnotila procento času s kompenzovaným TK na riziko smrti a KV onemocnění, ukázala, že hypertenici, kteří stráví 9–12 měsíců v roce s kompenzovaným krevním tlakem, mají o 74 % nižší riziko úmrtí z KV příčin, infarktu myokardu a CMP (37). Pouhé měření TK v ordinaci není ideálním vodítkem pro vedení léčby hypertenze. Potřebné je také provádění ABPM, s cílovou průměrnou hodnotou <135/85 a HBPM s cílovými hodnotami <130/80 mm Hg (38).

Rutinní screening FS není u pacientů s hypertenzí doporučen. Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti může být zvážen u pacientů starších 75 let nebo s vysokým rizikem CMP. Doporučení pro léčbu hypertenze vůbec skupinu pacientů vhodnou ke screeningu FS nedefinují. Podle provedených výzkumů profitují ze screeningové dlouhodobé monitorace EKG pacienti s hypertenzí, kteří mají zvýšený indexovaný objem levé síně, věk nad 60 let nebo anamnézu palpitaací (27). Měření indexovaného objemu levé síně (LAVI) při echokardiografii je časově nenáročný výkon, který trvá 30 s až 1 minutu. Objem levé síně > 34 ml/m² je přitom nezávislým prediktorem nejen FS a ischemické CMP, ale i úmrtí a srdečního selhání (39, 40).

Závěr

Pro prevenci CMP u pacientů s hypertenzí a s fibrilací síní je nutná konzistentní kompenzace krevního tlaku 24 hodin denně. Antihypertenzní léčba by měla být titrována nikoliv podle taku naměřeného v ordinaci, ale podle ABMP/HBPM. U pacientů s hypertenzí je na místě echokardiografie s měřením indexovaného objemu levé síně. Přínosem je také aktivní vyhledávání FS u pacientů s hypertenzí a důsledná kompenzace hypertenze u pacientů s FS.

Pacient s rezistentní hypertenzí

Přednášel: prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Interní a kardiologická klinika FN Ostrava a LF OU

Definice a prevalence rezistentní hypertenze

Jako rezistentní hypertenze je označován stav, kdy je TK vyšší než 140/90 mm Hg při pravidelném užívání plných nebo maximálně tolerovaných dávek nejméně 3 antihypertenziv, včetně diuretika. Podle definice Americké společnosti pro hypertenzi jde o dosažení cílových hodnot TK, které vyžaduje podávání 4 nebo více antihypertenziv (41). Prevalence rezistentní hypertenze dosahuje v USA podle registru

NHANES 8,9 % všech dospělých pacientů s hypertenzí, v Německu 11,6 %, dle španělského registru ABPM 14,8 % a podle studie BP-CARE provedené ve střední a východní Evropě dokonce 19,4 % (42–45). Při prevalenci hypertenze v dospělé populaci České republiky 40,5 % je v ČR asi 3,5 milionu pacientů s hypertenzí. Lze odhadnout, že při střízlivějších hodnotách prevalence kolem 9 % má v ČR rezistentní hypertenzi asi 316 000 pacientů (46, 47).

Měření krevního tlaku

V managementu pacienta s rezistentní hypertenzí je v první řadě na místě otázka, zda jde skutečně o rezistentní hypertenzi. Prvním krokem při vyšetřování musí být správné měření TK. V ordinaci by měření TK mělo probíhat podle aktuálních doporučení: pacient musí být před měřením 3–5 minut v klidu, v tiché místnosti s přiměřenou teplotou, při měření má sedět opřený s nezkříženými nohama a nemluvit, provádějí se 3 měření a zaznamenává se průměr posledních 2 měření (48).

Dále je třeba vyloučit fenomén bílého pláště pomocí domácího nebo ambulantního monitorování TK (HBPM/ABPM). V kohortě 68 000 španělských pacientů mělo 12,2 % rezistentní hypertenzi podle měření TK v ordinaci, ovšem ABPM ukázalo, že v 37,5 % se jedná o hypertenzi bílého pláště (44).

Adherence k léčbě

Druhou otázkou je adherence pacienta k antihypertenzní léčbě. U 84 pacientů s rezistentní hypertenzí byly vyšetřeny sérové hladiny užívaných antihypertenziv. Výsledky ukázaly, že zhruba třetina z nich užívala všechny léky, třetina jen část léků a třetina neužívala žádné antihypertenzivum (49). K podobným zjištěním došla i další práce, ve které byla stanovena antihypertenziva a jejich metabolity v moči u pacientů, kteří tvrdili, že léky užívají. Non-adherence k léčbě byla zjištěna u 53 % pacientů, přičemž častější byla nonadherence částečná (70 %) než kompletní (30 %) (50). Analýza řady studií, které hodnotily adherenci k léčbě antihypertenzivy u pacientů s rezistentní hypertenzí, ukázala prevalenci kompletní non-adherence 5–35 % a částečné non-adherence 10–66 % (51).

V roce 2018 byla proto upravena definice rezistentní hypertenze. Vyžaduje provedení APBM nebo HBPM a potvrzení adherence k léčbě (48).

V běžné praxi je zlatým standardem zjištění adherence stanovení antihypertenziv nebo jejich metabolitů v séru nebo v moči. V ČR je toto vyšetření dostupné na několika pracovištích, většinou ve fakultních nemocnicích, kam lze odeslat vzorky k analýze i z menších nemocnic. Stanovení je vhodné provést u suspektní rezistentní hypertenze a také u pacientů, u nichž po přidání druhého antihypertenziva neklesne TK aspoň o 10 mm Hg (52). Nelze zapomínat, že hladinu léků v plazmě mohou ovlivňovat poruchy absorpce, zvýšený distribuční objem, rychlá metabolizace nebo i artefakty při analýze (25). Bylo doloženo, že informování pacientů o výsledcích vyšetření hladin léků zlepšuje kontrolu rezistentní hypertenze. Zjištěn byl pokles TK o 46/26 mm Hg u non-adherentních pacientů, ale také o 12/7 mm Hg u adherentních pacientů (53).

Ke kontrole adherence k léčbě lze využít také sdílený lékový záznam pacienta, který umožňuje nahlížet do údajů o předepsaných a vydaných

léčivých přípravcích pro konkrétního pacienta vedených v Centrálním úložišti elektronických receptů.

Další možností je tzv. přímo observovaná terapie. Pacient je pozván ráno nalačno se svými běžně užívanými léky, které užije pod dohledem zdravotní sestry, a následně je mu nasazen přístroj k ABPM. Srovnání hodnot ABPM při běžném monitorování a následně v den, kdy byly pacientům pod kontrolou sestry podány všechny užívané léky, ukázalo 50 % pacientů s non-adherencí definovanou jako pokles TK o > 5 % v porovnání s běžným monitorováním. Průměrně klesl u non-adherentních pacientů 24hodinový TK v této studii o 19,5/9,4 mm Hg ($p < 0,001$) (54).

Adherenci k léčbě β -blokátorem lze hodnotit také podle tepové frekvence. U 106 pacientů s rezistentní hypertenzí byla v české studii zjištěna nižší průměrná tepová frekvence (66,6/min), pokud měli sérovou hladinu β -blokátoru v terapeutickém rozmezí, v porovnání s non-adherentními pacienty (80,9/min) (55). Pro non-adherenci svědčila s vysokou pravděpodobností tepová frekvence při léčbě β -blokátorem $> 75,5$ /min (u pacientů s neivololem 81,5/min) (56).

Sekundární hypertenze

V diagnostice rezistentní hypertenze je také třeba vyloučit sekundární hypertenzi. Nacházíme ji u 5–10 % hypertenziků. U těžších nebo rezistentních forem hypertenze bývá sekundární příčina častější. Studie ASPIRANT ukázala její výskyt ve 27 %, v Centru pro hypertenzi ve FN Olomouc tvořili pacienti se sekundární hypertenzí 31 % (47). Nejčastější příčinou sekundární hypertenze byl primární aldosteronismus (63 %), dále renovaskulární hypertenze (15,6 %), renoparenchymatózní hypertenze (14,8 %), obstrukční spánková apnoe (14,7 %), ale také poléková hypertenze. Mezi méně časté příčiny patří feochromocytom, hyperkortizolismus, hyperrenismus, hyperparathyreóza a koarktace aorty. Z látek, které mohou zvyšovat krevní tlak, je třeba zkontrolovat zejména užívání nesteroidních antirevmatik, hormonální antikoncepce a hormonů, imunosupresiv, antiobezitik a antiparkinsonik, krevní tlak může zvyšovat chemoterapie, některá antidepresiva, ale také energetické nápoje obsahující kofein (také RedBull), stimulantia (kokain, pseudoefedrin, nikotin, marihuana) či lékořice (47).

Algoritmus vyšetření pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí

Při vyšetření pacientů s rezistentní hypertenzí je tedy nejprve třeba ověřit správnost diagnózy hypertenze (správné měření TK v ordinaci, ABPM, HBPM), poté pátrat po příznacích sekundární hypertenze, vyloučit vliv užívané medikace a provést základní laboratorní (glykemie, lipidy, krevní obraz, ionty, renální funkce) a zobrazovací vyšetření (EKG, echokardiografie, ultrasonografie karotických tepen, oční pozadí). Následovat by mělo ověření adherence k léčbě (tepová frekvence při léčbě β -blokátorem, ABPM po kontrolovaném podání léků, stanovení hladin antihypertenziv a jejich metabolitů v séru či v moči) a screening sekundárních příčin hypertenze (aldosteron, metanefriny, TSH, kalcemie, kortizol, CT nadledvin, spánkové vyšetření, TK na horních a dolních končetinách).

Nefarmakologická léčba rezistentní hypertenze

V nefarmakologické léčbě rezistentní hypertenze je velmi významná redukce tělesné hmotnosti u pacientů s nadváhou/obezitou. Na každý 1 kg poklesu hmotnosti lze očekávat pokles systolického TK o 1,05 mm Hg a diastolického TK o 0,92 mm Hg. Účinek snížení hmotnosti na TK je výraznější u pacientů, kteří užívají antihypertenziva, než u neléčených pacientů (56). Dalším potřebným opatřením je snížení příjmu soli. U rezistentních hypertenziků vedla výrazná restrikce příjmu soli pod 2,9 g/den po dobu 7 dní k poklesu TK o 23/9 mm Hg (průměrná spotřeba soli v ČR je 13,4 g/den) (57). Pacientům by měla být doporučena fyzická aktivita, nejlépe vrátit se ke sportu, kterému se dříve věnovali. U rezistentních hypertenziků bylo po programu zahrnujícím cvičení na běhátku 3x týdně po dobu 8–12 týdnů pozorováno významné snížení průměrného denního TK při ABPM o 5,9/3,3 mm Hg. Také pravidelné cvičení v bazénu s vyhřívanou vodou (30–32°) 3x týdně bylo po 12 týdnech spojeno s významným poklesem TK v ordinaci o 36,5/11,9 mm Hg a poklesem 24hodinového průměrného TK při ABPM o 19,5/11,1 mm Hg (58).

Farmakoterapie rezistentní hypertenze

Podle současných doporučení (48) je v léčbě rezistentní hypertenze na místě trojkombinace antihypertenziv s přidáním spironolaktonu nebo jiného léčiva (diuretikum, β -blokátor nebo α -blokátor). Vzhledem k vysokému počtu léků je vhodné zjednodušení léčby fixními kombinacemi. V české studii u 194 pacientů s rezistentní hypertenzí vedlo zjednodušení léčby s nasazením fixních kombinací při snížení průměrného počtu tablet za den z 5,2 na 3,3 k poklesu průměrného TK ze 153,7/87,5 na 133,9/77,6 mm Hg (Obr. 3) (59). U pacientů s rezistentní hypertenzí je nutná dostatečná dávka diuretika. Data ukazují, že vhodnější je použít vyšší dávky hydrochlorthiazidu (50 mg denně), případně jeho fixní kombinaci s amiloridem, nebo chlortalidon, který má silnější antihypertenzní účinek než hydrochlorothiazid (v randomizovaném srovnání vedla dávka 25 mg chlortalidonu k výraznějšímu poklesu systolického tlaku při ABPM než 50 mg hydrochlorothiazidu). Indapamid působí kromě saluretického účinku také vazodilatačně – snižuje periferní vaskulární rezistenci, a účinkuje proto i u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí (60). Přínos spironolaktonu v porovnání s placebem prokázala česká studie ASPIRANT z roku 2014 (61). V roce 2015 potvrdila tyto výsledky britská studie PATHWAY 2 s rotační léčbou spironolaktonem, doxazosinem, bisoprololem a placebem, kdy bylo největšího poklesu TK dosaženo se spironolaktonem (62). Další analýza ukázala, že navýšení dávky spironolaktonu na 50 mg/den vede ještě k dalšímu poklesu TK, zatímco navýšení dávky ostatních hodnocených antihypertenziv nikoliv. Odpověď na spironolakton je možné predikovat. Podle výsledků české práce vykazují lepší odpověď na spironolakton pacienti s kalemii $< 4,1$ mmol/l nebo s poměrem aldosteron : renin > 17 (63). Studie PATHWAY2 potvrdila, že pacienti s vyšší hladinou reninu vykazují lepší odpověď na bisoprolol (β -blokátory).

Rozhodování při volbě ≥ 4 . antihypertenziva

Při rozhodování o přidání čtvrtého nebo pátého antihypertenziva u pacientů s rezistentní hypertenzí je vhodné upřednostnit u pacientů s vysokým příjmem sodíku, s nadváhou/obezitou, starších 60 let, s chronickým onemocněním ledvin, nízkou plazmatickou aktivitou

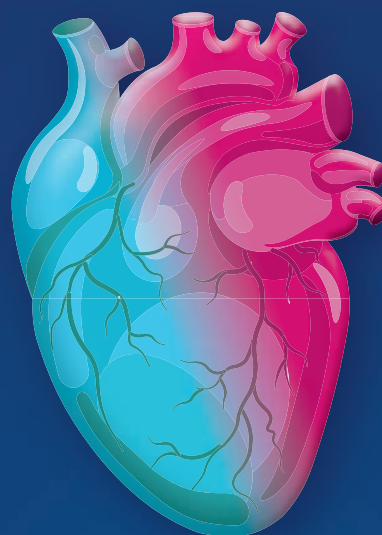
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**. **Složení:** Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně 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. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem 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, závrať, 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 draslíkem 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, tetraksoaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně 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 potencionována 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. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirkózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoké 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 hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat 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. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. 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^{1,2}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,3,4}



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

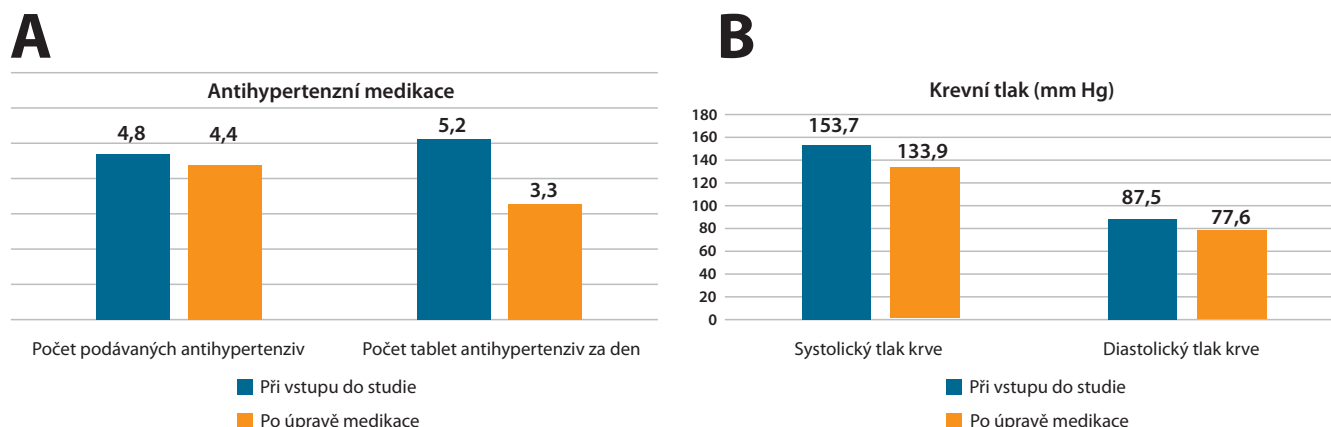
Reference: 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. 2. Grassi G., et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66–74. 3. Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51–83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. 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. Leonetti G., et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild- to moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59–64. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529–532.

0112012634

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promedcs.com

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

Obr. 3. Pokles krevního tlaku při zjednodušení antihypertenzení léčby (snížení počtu užívaných tablet) díky využití fixních kombinací (59)

reninu nebo nízkou kalemii posílení diuretického režimu, naopak u pacientů s vyšší klidovou tepovou frekvencí, labilní nebo paroxysmální hypertenzí, úzkostným habitem, se zvýšenou aktivitou sympatiku, vyšší plazmatickou aktivitou reninu nebo hyperkinetickou cirkulací posílení inhibice sympatického nervového systému (47).

Jako čtvrté antihypertenzivum bývá do kombinace při rezistentní hypertenzi většinou přidán spironolakton, jako páté β -blokátor (případně v opačném pořadí dle charakteristik a komorbidit daného pacienta). Jako šesté antihypertenzivum se zpravidla přidává α 1-blokátor. V ČR je dostupný doxazosin. Retardované lékové formy doxazosinu zpomalují jeho vstřebávání z gastrointestinálního traktu a snižují kolísání hladin, a tím i riziko ortostatické hypotenze. Doxazosin je vhodné podávat ve večerních hodinách, protože jeho antihypertenzení účinnost a kontrola 24hodinového TK je tak výrazně vyšší než při ranním podání. V léčbě rezistentní hypertenze jsou s doxazosinem lepší zkušenosti než s centrálně působícími antihypertenzivy.

LITERATURA

1. Cifková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985-2016/17. *PLoS One*. 2020 May 11;15(5):e0232845.
2. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022 Feb;23(2):120-133.
3. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jan;15(1):14-33.
4. Svačina Š. Hypertenze při obezitě a diabetu. Triton Praha, 2007:134 s.
5. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 1;57(5):590-600.
6. MRFIT investigators. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1990 Nov;82(5):1616-1628.
7. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011 Apr;57(4):689-694.
8. Mouton AJ, Flynn ER, Moak SP, et al. Interaction of Obesity and Hypertension on Cardiac Metabolic Remodeling and Survival Following Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021 Mar 16;10(6):e018212.
9. Choi S, Kim K, Kim SM, et al. Association of Obesity or Weight Change With Coronary Heart Disease Among Young Adults in South Korea. *JAMA Intern Med*. 2018 Aug 1;178(8):1060-1068.
10. Wienbergen H, Boakye D, Günther K, et al. Lifestyle and metabolic risk factors in patients with early-onset myocardial infarction: a case-control study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Nov 15;29(16):2076-2087.

Závěr

V diagnostice rezistentní hypertenze je nezbytné správné měření TK včetně ověření diagnózy 24hodinovým ABPM a ověření adherence pacienta k léčbě. Je nutné vyloučit sekundární příčiny hypertenze, zejména primární hyperaldosteronismus. Prakticky všechna screenin- gová vyšetření sekundární hypertenze je možné provádět ambulantně, v případě positivity pacienty referovat k došetření do Centra pro hypertenzi. Z nefarmakologické léčby je třeba využít redukci příjmu soli, snížení tělesné hmotnosti a zvýšení pohybové aktivity. Ve farmakoterapii rezistentní hypertenze je žádoucí použití fixních kombinací, základem léčby je pro většinu pacientů inhibitor systému renin-angiotenzin (ACEI nebo santon), dihydropyridinový blokátor Ca kanálů a diuretikum. Nutná je dostatečná dávka diuretika a plné dávky ostatních antihypertenziv. Jako čtvrté antihypertenzivum se zpravidla přidává spironolakton, dále β -blokátor a α -blokátor.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

11. Leblanc MÈ, Auclair A, Leclerc J, et al. Blood Pressure Measurement in Severely Obese Patients: Validation of the Forearm Approach in Different Arm Positions. *Am J Hypertens*. 2019 Jan 15;32(2):175-185.
12. Pileggi CA, Blondin DP, Hooks BG, et al. Exercise training enhances muscle mitochondrial metabolism in diet-resistant obesity. *EBioMedicine*. 2022 Sep;83:104192.
13. Kario K, Nomura A, Harada N, et al. A multicenter clinical trial to assess the efficacy of the digital therapeutics for essential hypertension: Rationale and design of the HERB-DH1 trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Sep;22(9):1713-1722.
14. Tasali E, Wroblewski K, Kahn E, et al. Effect of Sleep Extension on Objectively Assessed Energy Intake Among Adults With Overweight in Real-life Settings: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Apr 1;182(4):365-374.
15. Li Q, Liu C, Zhang S, et al. Dietary Carbohydrate Intake and New-Onset Hypertension: A Nationwide Cohort Study in China. *Hypertension*. 2021 Aug;78(2):422-430.
16. Unwin DJ, Tobin SD, Murray SW, et al. Substantial and Sustained Improvements in Blood Pressure, Weight and Lipid Profiles from a Carbohydrate Restricted Diet: An Observational Study of Insulin Resistant Patients in Primary Care. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jul 26;16(15):2680.
17. El-Zawawy HT, El-Aghoury AA, Katri KM, et al. Cortisol/DHEA ratio in morbidly obese patients before and after bariatric surgery: Relation to metabolic parameters and cardiovascular performance. *Int J Obes (Lond)*. 2022 Feb;46(2):381-392.
18. Napoli R, Avogaro A, Formoso G, et al. Beneficial effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on glucose control, cardiovascular risk profile, and non-alcoholic fatty liver disease. An expert opinion of the Italian diabetes society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Nov 29;31(12):3257-3270.

19. 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.
20. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):982-1004.
21. Widimský J J, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČHS 2017. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence* 2018;7(suppl):1-20.
22. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens*. 2011 Nov;24(11):1164-80.
23. Roth S, Markó L, Birukov A, et al. Tissue Sodium Content and Arterial Hypertension in Obese Adolescents. *J Clin Med*. 2019 Nov 21;8(12):2036.
24. Peng J, Zhao Y, Zhang H, et al. Prevention of metabolic disorders with telmisartan and indapamide in a Chinese population with high-normal blood pressure. *Hypertens Res*. 2015 Feb;38(2):123-131.
25. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Mar;14(3):275-285.
26. May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Jan 22;11:2042018819897527.
27. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res*. 2018 Feb;128:322-326.
28. Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, et al. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013 Nov;31(11):2109-2117.
29. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-1678.
30. Tada H, Shiffman D, Smith JG, et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke*. 2014 Oct; 45(10):2856-2862.
31. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1440-1444.
32. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1807-1824.
33. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*. 2008 Oct; 21(10): 1111-1116.
34. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Results from the ROCKET AF Trial. *Am Heart J*. 2016 Aug;178:74-84.
35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-992.
36. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, et al; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Steering Committee and Investigators. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2015 Dec 1;4(12):e002015.
37. Chung SC, Pujades-Rodriguez M, Duyx B, et al. Time spent at blood pressure target and the risk of death and cardiovascular diseases. *PLoS One*. 2018 Sep 5;13(9):e0202359.
38. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
39. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10(2):165-193.
40. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 4;45(1):87-92.
41. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-1357.
42. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1076-1080.
43. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, et al. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):501-507.
44. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011 May;57(5):898-902.
45. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens*. 2013 Oct;31(10):2018-2024.
46. Cifková R, Bruthans J, Adámková V, et al. The prevalence of major cardiovascular risk factors in the Czech population in 2006-2009. The Czech post-MONICA study. *Cor Vasa* 2011; 53:220-229.
47. Václavík J. Obtižně léčitelná hypertenze. *Mladá Fronta*. 1. vydání 2015,134 s.
48. 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.
49. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011 Jan;34(1):87-90.
50. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013 Apr;31(4):766-774.
51. Berra E, Azizi M, Capron A, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016 Aug; 68(2):297-306.
52. Lane D, Lawson A, Burns A, et al. Endorsed by the European Society of Hypertension (ESH) Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Adherence. Nonadherence in Hypertension: How to Develop and Implement Chemical Adherence Testing. *Hypertension*. 2022 Jan;79(1):12-23.
53. Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4;63(8):834-835.
54. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, et al. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens*. 2016 Feb;30(2):83-89.
55. Kociánová E, Václavík J, Tomková J, et al. Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. *Blood Press*. 2017 Oct;26(5):311-318.
56. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003 Nov;42(5):878-884.
57. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009 Sep; 54(3): 475-481.
58. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, et al. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEX trial). *Int J Cardiol*. 2014 Mar 15; 172(2):434-441.
59. Václavík J, et al. *J Hypertension* 2017. 36:e103.
60. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 1;57(5):590-600.
61. Václavík J, Sedlák R, Jarkovský J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec; 93(27):e162.
62. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2059-2068.
63. Václavík J, Sedlák R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1069-1075.

Klíčové body v diagnostice a léčbě transthyretinové amyloidové kardiomyopatie (ATTR-CM)

Symposium společnosti Pfizer, které proběhlo pod předsednictvím prof. Linharta na XXXI. sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2023, vyzdvihlo potřebu časně a přesné diagnostiky ATTR-CM z důvodu brzké dostupnosti specifické léčby tafamidisem, která je indikována pouze u pacientů s méně pokročilými symptomy srdečního selhání. MUDr. Aiglová přednesla, že transthyretinová amyloidóza, která byla dříve považována za vzácné onemocnění, je často přehlíženou příčinou srdečního selhání. Vzhledem ke špatné prognóze pacientů a dostupnosti specifické léčby je potřebná včasná diagnostika tohoto strádavého onemocnění. Suspektní je zejm. postižení více orgánových systémů za přítomnosti tzv. „red flags“ zahrnujících oční postižení, kardiovaskulární manifestace, syndrom karpálního tunelu, spinální stenózu, nefropatie, gastrointestinální projevy, autonomní neuropatii a periferní senzomotorickou neuropatii. Klinickou manifestaci vedoucí k záchytu ATTR-CM demonstrovala i na kazuistice 78letého pacienta. Prof. Paleček shrnul obraz srdeční amyloidózy na echokardiografickém a EKG vyšetření. Na echokardiografii je patrné zesílení stěn levé komory, které může být symetrické i asymetrické, snížená longitudinální kontrakce levé komory a relativně zachovaná deformace hrotu. Na EKG je nápadná normální či nízká voltáž QRS komplexu v porovnání se zesílením stěn levé komory, často jsou přítomny převodní poruchy, fibrilace síní a obraz pseudoinfarktu. MUDr. Kubánek se věnoval zobrazení ATTR-CM pomocí magnetické rezonance srdce (CMR) a kostní scintigrafie. Jak uvedl, CMR umožňuje zobrazit expanzi extracelulární tekutiny při srdeční amyloidóze buď pomocí pozdního syčení gadoliniem, nebo metodou T1-mapování, která má vyšší senzitivitu. MRC lze indikovat v případě klinického podezření na srdeční amyloidózu a hraničního nálezu na echokardiografii nebo po provedené scintigrafii a testování paraproteinu. V diferenciální diagnostice ATTR-CM má největší význam scintigrafie s osteotropním radiofarmakem. Při pozitivní scintigrafii a negativitě paraproteinu lze stanovit diagnózu ATTR-CM neinvazivně, v ostatních případech je nutná endokardiální biopsie. Prof. Krejčí rozebral možnosti léčby ATTR-CM. Nespecifická léčba, která je stejná u všech amyloidóz srdce/myokardu, se zaměřuje na řešení příznaků srdečního selhání. Možností specifické léčby ATTR-CM bude v brzké době v ČR tafamidis, jediný lék s doloženým přínosem v této indikaci. Na základě výsledků studie ATTRACT a z ní vycházejících evropských doporučení by měl být tafamidis podáván u pacientů s geneticky prokázanou hereditární ATTR-CM nebo s ATTR-CM divokého typu a třídou NYHA I/II ke zpomalení progresu onemocnění, snížení rizika hospitalizace z KV příčin a mortality. V ČR vznikla kritéria pro zahájení a ukončení hrazené léčby tafamidisem. Prof. Linhart v závěru vysvětlil, že vzhledem k vzácnosti ATTR-CM je potřebná centrová diagnostika a léčba. V ČR již existují 4 centra pro ATTR a srdeční amyloidózu se zkušenostmi s léčbou tafamidisem z klinických studií, kam je třeba pacienty se suspektním nálezem referovat.

Diagnostika ATTR-CM: Klinické obrazy

Přednášela: MUDr. Renáta Aiglová, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc

Transthyretinová amyloidóza

Transthyretinová amyloidóza (ATTR) je progresivní strádavé onemocnění. Dříve byla považována za vzácné onemocnění, nyní se ale ukazuje, že jde o často přehlíženou příčinu srdečního selhání. Rozlišujeme senilní transthyretinovou amyloidózu (ATTRwt), která je charakterizována akumulací „wild-type“ transthyretinu, a hereditární transthyretinovou amyloidózu (ATTRh, ATTRv), jež je dána patogenní mutací transthyretinu (1).

Transthyretin je transportní protein pro thyroxin a retinol. Je produkován v játrech a v krevním řečišti cirkuluje ve formě tetrameru. U ATTR

dochází k jeho rozpadu na monomery a akumulaci těchto amyloidních fibril v tkáních (2).

Poddiagnostikovaná transthyretinová kardiomyopatie

ATTR kardiomyopatie (ATTR-CM) je dána depozicí amyloidních fibril transthyretinu v myokardu s jeho následným strukturálním a funkčním postižením (3–7). Poslední data ukazují, že jde spíše o poddiagnostikovanou než o vzácné onemocnění. U více než 57 % pacientů s hATTR a 39 % pacientů s wtATTR bývá stanovena špatná diagnóza jako dilatační kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF), aortální stenóza aj. (8). Od roku 2008 dochází k markantnímu vzestupu prevalence ATTR-CM, který je dán zlepšením diagnostiky (9). Alarmující je

nepříznivá prognóza pacientů s ATTR-CM. Medián přežití dosahuje u jedinců v I. stadiu onemocnění 6 let, ve II. stadiu 4 roky, v III. stadiu 2 roky. Včasné stanovení diagnózy tedy významně ovlivňuje prognózu pacientů (8). Důvody chybně stanovené diagnózy zahrnují nízké povědomí o tomto onemocnění, nekoncepčnost ve stanovení diagnózy a používání nedostatečně senzitivních testů, ale také fakt, že jde o méně časté onemocnění s pozdním nástupem příznaků a heterogenním fenotypem s postižením řady orgánů (10).

Kdy pomýšlet na ATTR kardiomyopatii

Pro záchyt ATTR jsou důležité tzv. „red flags“ v klinickém obraze. Jde o oční manifestace, kardiovaskulární manifestace, syndrom karpálního tunelu, spinální stenózu, nefropatie, gastrointestinální manifestace, autonomní neuropatii a periferní senzomotorickou neuropatii (Obr. 1).

Kardiální manifestace zahrnují známky srdečního selhání a restriktivní kardiomyopatie, synkopy a presynkopy. Na EKG lze najít fibrilace síní, převodní poruchy či obraz pseudoinfarktu, při echokardiografickém vyšetření obraz (pseudo)hypertrofie myokardu, diastolickou dysfunkci, perikardiální výpotek a tzv. apical sparing při 2D zátěžové analýze. Postižení srdce probíhá pod obrazem restriktivní kardiomyopatie. V počátečních stádiích se manifestuje jako HFpEF s progresí a zhoršováním systolické funkce levé komory, objevují se otoky, dušnost, slabost a nevykonnost (11).

Neuropatie probíhá pod obrazem polyneuropatie nebo autonomní neuropatie, která se projevuje jako posturální hypotenze, porucha evakuace žaludku, erektilní dysfunkce nebo močová retence, nebo pod obrazem symetrické senzomotorické periferní polyneuropatie dolních končetin.

Renální manifestace zahrnují asymptomatickou proteinurii, nefrotický syndrom a renální selhání (8, 12). Z očních manifestací je třeba jmenovat zákaly sklivce, infiltrace rohovky a glaukom, v gastrointestinálním traktu se ATTR projevuje jako nechutenství provázené ztrátou tělesné hmotnosti, průjem, zácpa nebo hepatomegalie (8, 12, 13). Mezi další manifestace amyloidózy se řadí makroglosie, ruptura šlachy m. biceps

brachii, periobritální purpura a krvácivé diatézy. Častý je oboustranný syndrom karpálního tunelu (8).

Laboratorně lze zachytit zvýšení natriuretických peptidů, které neodpovídá klinickému obrazu, zvýšení troponinů, renální insuficienci, hepatopatii. V diferenciální diagnostice je důležité provést elektroforézu bílkovin s imunofixací v séru i v moči s vyšetřením poměru volných lehkých řetězců kappa a lambda (8, 12, 13).

Kazuistika

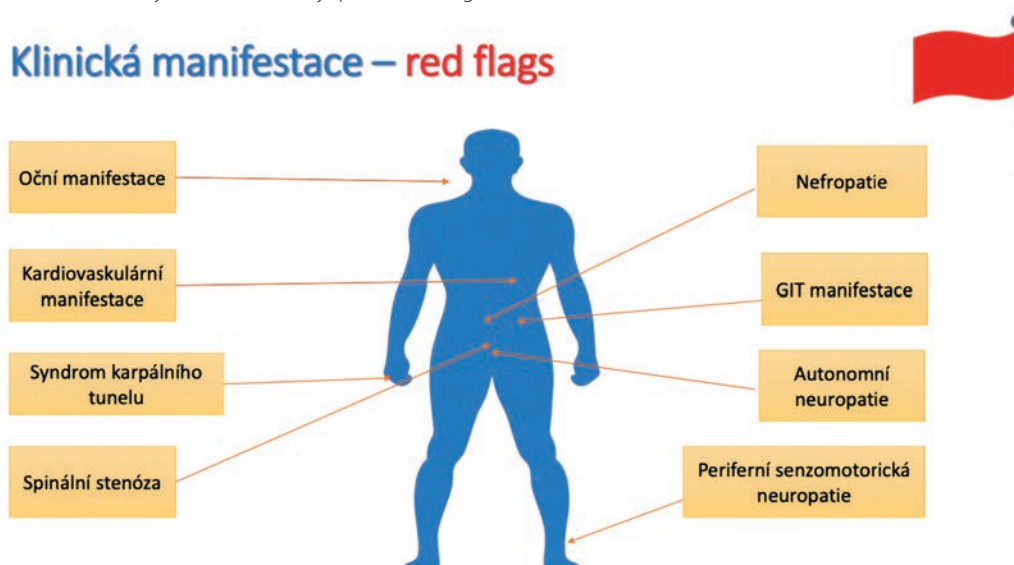
Osmasedmdesátiletý muž byl vyšetřen pro námahovou dušnost a otoky dolních končetin. V anamnéze měl sick sinus syndrom (tachy-brady formu), měl implantovaný kardiostimulátor, léčil se pro arteriální hypertenzi, dyslipidemii, periferní senzomotorickou neuropatii dolních končetin a glaukom a prodělal 2 operace pro oboustranný syndrom karpálního tunelu. EKG ukázalo sinusový rytmus a obraz pseudoinfarktu. Laboratorně byly zvýšeny NT-proBNP (5 745 ng/l) a troponin I (76 ng/l), hladina kreatininu byla 144 $\mu\text{mol/l}$ a eGFR 1,2 ml/s/1,73 m². Poměr kappa/lambda řetězců v plazmě byl v normě (1,25). Při echokardiografickém vyšetření byla patrná hypertrofie myokardu s EF LK 50–55 %, ale s diastolickou dysfunkcí III. stupně. Scintigrafie ukázala prognostický stupeň 3 dle Perugini.

U tohoto pacienta s ATTR-CM tedy bylo v klinickém obraze před stanovením diagnózy přítomno 5 „red flags“: oční manifestace, kardiovaskulární manifestace, syndrom karpálního tunelu, nefropatie a periferní senzomotorická nefropatie. Podezření na ATTR by měla vzbudit právě kombinace těchto projevů.

Závěr

Srdeční amyloidóza je poměrně častou, ale velmi málo diagnostikovanou příčinou srdečního selhání. Diagnostiku ztěžuje široké spektrum symptomů postihujících různé orgánové systémy. Pozornost lékaře by měla vzbudit zejm. kombinace tzv. „red flags“. Pro prognózu pacientů je důležitá včasná diagnostika a indikace specifické terapie.

Obr. 1. Klinické manifestace transthyretinové kardiomyopatie – red flags



Diagnostika ATTR kardiomyopatie: echokardiografie, EKG

Přednášel: prof. MUDr. Tomáš Palček, Ph.D.

Centrum pro choroby myokardu a perikardu II. interní kliniky – kliniky kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Echokardiografie v diagnostice srdeční amyloidózy

Zásadní zobrazovací metodou v diagnostice ATTR-CM je echokardiografie. Obvykle jako první přinese podezření na srdeční amyloidózu a poté následují další vyšetření, která přítomnost amyloidové kardiomyopatie potvrdí, nebo vyloučí. Zásadní echokardiografickou známkou srdeční amyloidózy je zesílení stěn levé komory s tloušťkou mezikomorového septa > 12 mm. Historicky bylo za známku srdeční amyloidózy považováno symetrické, koncentrické zesílení stěn levé komory. Nicméně práce španělských autorů publikovaná v roce 2017, která analyzovala echokardiografické nálezy u 108 pacientů s wtATTR, ale ukázala, že 23 % nemocných má asymetrické zesílení stěn levé komory (8). Současný koncept tedy uznává symetrické i asymetrické zesílení stěn levé komory jako známku ATTR-CM (Obr. 2). Ejekční frakce levé komory může být u ATTR-CM zachovaná, hraniční nebo snižená. Relativně typickou známkou srdeční amyloidózy je snížená longitudinální kontrakce levé komory, která je přítomna již u pacientů se zachovanou ejekční frakcí. Lze ji i kvantifikovat podle poklesu MAPSE (amplitudy systolické exkurze mitrálního anulu), snížení myokardiálních rychlostí měřených pomocí PW-TDE (pulzní tkáňová dopplerovská echokardiografie) pod 5 cm/s, nebo nejmodernější metodou hodnocení globálního longitudinálního strainu (GLS), který je typicky < 15 %. Dalším parametrem, podle kterého je možné se orientovat při diagnostice ATTR-CM, je poměr ejekční frakce a GLS, který je u pacientů s tímto onemocněním $> 4,1$ (senzitivita 89,7 %, specifita 91,7 %) (14). U ATTR-CM zůstává relativně zachovaná deformace hrotu v porovnání s bazálními a středními segmenty levé komory. Jde o fenomén „relative apical sparing“ (RAS). Pokud je RAS > 1 , je specifita tohoto fenoménu pro ATTR-CM 82 % a senzitivita 92 % (15). Jako zjednodušení lze použít poměr deformace hrotu a báze septa komor, který svědčí pro ATTR-CM při hodnotě $> 2,1$ (15).

Pokud se týká diastolické dysfunkce levé komory, je důležité vědět, že absence přítomnosti restriktivního plnění nevylučuje srdeční amyloidózu. Restriktivní plnění levé komory je přítomno jen v pokročilých stádiích srdeční amyloidózy. Zjištěno bylo u 35 % nemocných s wtATTR (8). U amyloidové kardiomyopatie se mohou vyskytovat všechny stupně diastolické dysfunkce (I až III-IV). Poměr E/é (indikátor plicních tlaků levé komory) bývá však obvykle zvýšen i v přítomnosti diastolické dysfunkce stupně I (tzv. poruchy relaxace). Další echokardiografické známky amyloidové kardiomyopatie zahrnují dilataci levé síně, popř. obou síní, zesílení stěny pravé komory, zachovanou nebo sníženou systolickou funkci pravé komory, zvýšený tlak v pravé síni, zesílení septa síní a cípů chlopní a perikardiální výpotek, který bývá obvykle malý. Echokardiografie ovšem nedokáže odlišit jednotlivé typy srdeční amyloidózy.

Známky srdeční amyloidózy na EKG

EKG je stále důležitou metodou v diagnostice ATTR-CM. U tohoto onemocnění může být vyjádřena nízká voltáž v končetinových svodech ≤ 5 mm, která je ale přítomna jen u 25–40 % pacientů, a obraz pseudoinfarktu myokardu v hrudních svodech, který nacházíme asi u poloviny nemocných. Pro záchyt onemocnění je důležitá diskrepance mezi nízkou či normální voltáží QRS komplexu v porovnání s nálezem zesílení stěn levé komory při echokardiografii. Velmi důležité je, že u wtATTR jsou časté převodní poruchy: AV blokády či raménkové blokády (především levý přední hemiblok). U 35–50 % pacientů je při iniciační diagnóze již přítomna AV blokáda I. stupně a u řady pacientů s wtATTR je nutné v následném sledování implantovat trvalý kardiostimulátor pro pokročilou AV blokádu. Velmi častá je již v době stanovení diagnózy u nemocných s wtATTR také fibrilace síní, k jejímuž vývoji pak v dlouhodobém sledování dochází u valné většiny postižených jedinců.

Závěr

Je možné shrnout, že prototypem pacienta s wtATTR je jedinec starší 60 let věku, velmi často po operaci karpálního tunelu před několika lety, se symetrickým nebo asymetrickým zesílením stěn levé komory na echokardiografii a absencí zvýšené voltáže levé komory na EKG, resp. často s převodní poruchou nejruznějšího typu (AV blokáda, raménková blokáda) nebo fibrilací síní.

Obr. 2. Symetrické i asymetrické zesílení stěn levé komory jako známka srdeční amyloidózy



Význam magnetické rezonance srdce a scintigrafie pro diagnostiku transthyretinové kardiomyopatie

Přednášel: MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

V histologickém obraze je srdeční amyloidóza charakterizována infiltrací intersticia amyloidovými fibrilami, edémem myokardu, zpočátku hypertrofií kardiomyocytů, později jejich atrofií a deplecí. Výsledkem je nárůst objemu mezibuněčné hmoty (ECV). Pomocí zobrazovacích metod nacházíme ztlustění stěn srdečních oddílů, poruchu longitudinálního strainu, diastolickou a později systolickou dysfunkci srdečních komor (16).

Magnetická rezonance srdce v diagnostice TTR kardiomyopatie

Magnetická rezonance srdce (CMR) vyniká proti echokardiografii prostorovým rozlišením a vysokým kontrastem tkání, což umožňuje přesné vyšetření srdeční funkce a morfologie bez ohledu na dostupnost oken pro zobrazení a tělesný habitus. Zásadním přínosem CMR je možnost hodnocení tkáňových charakteristik, u srdeční amyloidózy tedy expanze ECV. Tu lze zobrazit pomocí pozdního syčení gadoliniem (LGE) a T1-mapování. Na CMR nacházíme stejný obraz u TTR i primární systémové (AL) amyloidózy (17).

S využitím T1 mapování lze objem ECV odhadnout podle hodnoty nativního a postkontrastního T1 signálu při znalosti hematokritu. Hodnota nativního T1 signálu je zvýšená při edému myokardu u pacientů s akutním infarktem myokardu nebo s myokarditidou nebo v případě expanze intersticia u pacientů s fibrózou nebo amyloidózou. Normální hodnoty ECV jsou $25,3 \pm 3,5 \%$ (1,5 T přístroj), střádání amyloidu je suspekt při $ECV \geq 40 \%$ (18). Nedávno byla publikována metaanalýza studií, které porovnávaly diagnostický význam LGE, nativního T1 a ECV pro diagnostiku srdeční amyloidózy. Ukázala senzitivitu LGE 84 % a ECV 93 % (19). Mapování ECV by tak mohlo být doplňkovou metodou při vyšetření srdeční amyloidózy.

Pro odlišení AL a TTR amyloidózy je pak potřeba scintigrafie s osteotropními radiofarmaky a podrobné laboratorní vyšetření s imunofixací a kvantifikací volných řetězců. V případě absence monoklonálního paraproteinu a normálního poměru volných řetězců umožňuje pozitivní scintigrafie myokardu s osteotropním radiofarmakem prokázat srdeční amyloidózu neinvazivně, zatímco v ostatních případech je nutné provést endomyokardiální biopsii.

V diagnostice srdeční amyloidózy lze CMR indikovat na začátku diagnostického procesu v případě klinického podezření a hraničního nálezu na echokardiografii. Dále lze CMR použít u pacientů po provedené scintigrafii a testování paraproteinu v následujících klinických situacích. Prvním takovým případem je pacient s negativním výsledkem scintigrafie s osteotropním radiofarmakem vyšetření paraproteinu, u nějž podezření na srdeční amyloidózu přetrvává. To může nastat u některých vzácných hereditárních forem TTR amyloidózy či non-AL non-TTR amyloidózy. CMR v těchto případech potvrdí podezření na amyloidózu a následně je možné indikovat další vyšetření, jako je

endomyokardiální biopsie anebo cílené genetické vyšetření. Dalším případem využití CMR po provedené scintigrafii a testování paraproteinu je pacient s negativním výsledkem scintigrafie, ale pozitivním nálezem paraproteinu. Zde negativní nález na CMR může pomoci vyloučit srdeční amyloidózu, naopak při pozitivním nálezů je indikována biopsie (20).

Kostní scintigrafie v diagnostice TTR kardiomyopatie

Kostní scintigrafie zaujímá zásadní místo v algoritmu diagnostiky srdečních amyloidóz. Senzitivita scintigrafie s osteotropním radiofarmakem pro diagnózu ATTR-CM se blíží 100 %, specifita je ale nedostatečná, pohybuje se mezi 80 a 85 %. Může být falešně pozitivní u AL amyloidózy a falešně negativní u některých variant hereditární ATTR (20). Nedávno publikovaná práce ukázala, že příčinou afinity osteotropního radiofarmaka je přítomnost mikrokalcifikací v myokardu postiženém aTTR. Ty se ale vyskytují nejen v oblastech s amyloidem, ale i ve fibrotické tkáni (21).

Scintigrafie se hodnotí kvalitativně, pomocí Perugini skóre, kdy se při planární scintigrafii nebo SPECT porovnává akumulace izotopu v myokardu s akumulací v okolním skeletu. Hodnotí se stupněm 0–3 (žádná / nižší / stejná / vyšší akumulace). Pro diagnózu TTR amyloidózy svědčí stupně 2 a 3. Dále je možné semikvantitativní srovnání, kdy se provádí kvantifikace aktivity izotopu v oblasti srdečního stínu a porovnává se s kontralaterální oblastí hrudníku. Diagnostická hodnota tohoto poměru (H/CL) je 1,5 po 1 hodině od aplikace izotopu (22).

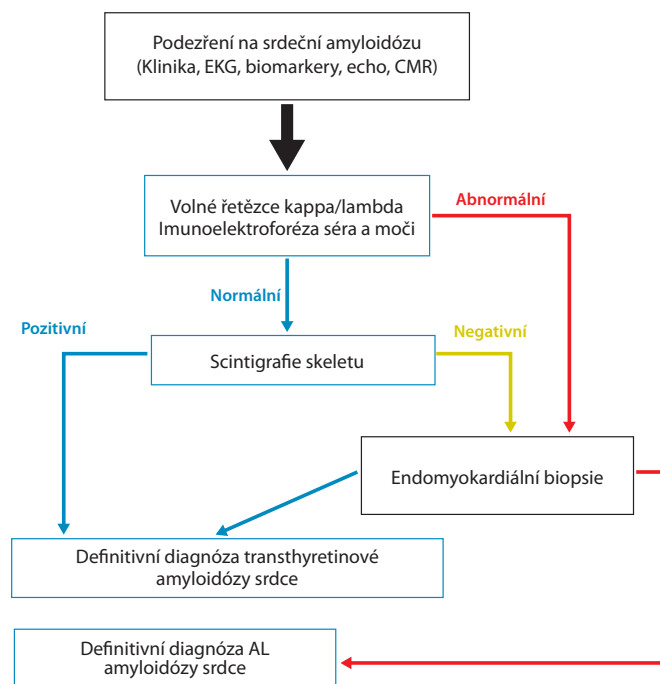
Nová studie validovala nebiopické diagnostické metody ATTR-CM s novými hraničními hodnotami pro poměr volných řetězců adaptovaný na aktuální renální funkci (dle eGFR). U pacientů s renální insuficiencí totiž poměr kappa a lambda řetězců fyziologicky stoupá. Do studie bylo zařazeno 3 354 pacientů. Autoři používali hraniční hodnotu poměru řetězců kappa/lambda 1,65 při eGFR > 90 ml/min, 2,0 při eGFR 60–90 ml/min, 2,5 při eGFR 30–60 ml/min a 3,1 při eGFR < 30 ml/min. Prokázali dostatečnou specifitu (97 %) a senzitivitu tohoto postupu. Díky vysokému počtu účastníků studie bylo možné porovnat i přežití pacientů s biopicky verifikovanou a biopicky neverifikovanou ATTR-CM. Výsledky ukázaly, že toto přežití je stejné, což svědčí pro spolehlivost popsaného postupu v klinické praxi. Podobně autoři této práce analyzovali přežití pacientů s ATTR-CM s přítomností nebo absencí paraproteinu a i zde zjistili srovnatelné výsledky (23). Nebiopickou diagnostiku ATTR-CM lze tedy považovat za dostatečně validovanou včetně hraničních hodnot.

Závěr

Typickým nálezem na CMR je u pacientů se srdeční amyloidózou difúzní subendokardiální nebo transmuralní pozdní syčení gadoliniem. Novější diagnostickou metodou je T1 mapování, kde je nejužitečnější hodnocení ECV (pro amyloidózu $\geq 40 \%$). CMR nedokáže určit typ srdeční amyloidózy. V diferenciální diagnostice tohoto onemocnění má největší význam scintigrafie s osteotropním radiofarmakem. Při pozitivní scintigrafii a negativním testu na monoklonální gamapatii můžeme stanovit diagnózu ATTR-CM neinvazivně. V ostatních případech je nutná endokardiální biopsie (Obr. 3). U pacientů s renální insuficiencí stoupá fyziologicky poměr kappa a lambda řetězců. Nedávno publikovaná studie valido-

vala nebiopické diagnostické metody ATTR-CM s využitím hraničních hodnot poměru volných řetězců kappa/lambda podle eGFR až do 3,1.

Obr. 3. Schéma pro diagnostiku srdeční amyloidózy



Léčba a terapeutická doporučení u ATTR-CM

Přednášel: prof. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.

Interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU Brno

Léčbu ATTR-CM lze rozdělit na podpůrnou/paliativní, tedy nespecifickou, která je stejná u všech amyloidóz srdce, ale liší se od běžné léčby srdečního selhání, a kauzální neboli specifickou dle typu srdeční amyloidózy, kde hraje zásadní roli diferenciální diagnóza srdečních amyloidóz (24).

Nespecifická léčba srdečních amyloidóz

Nespecifická léčba srdečních amyloidóz zahrnuje zmírnění příznaků srdečního selhání (u ATTR-CM zpočátku se zachovanou ejekční frakcí). Nejúčinnějším postupem je podávání kličkových diuretik a antagonistů aldosteronu. Dávkování diuretik musí být ale obezřetné z důvodu úzkého rozmezí optimálních plicních tlaků levé komory u pacientů s diastolickou dysfunkcí. Pacienti se srdeční amyloidózou mají navíc často hypotenzi a poruchy vedení vzruchu, což limituje použití standardní léčby srdečního selhání, jako jsou inhibitory RAAS a β -blokátory. Tato léčba nemá žádná data o možném prognostickém přínosu u nemocných se srdeční amyloidózou, ani při poklesu funkce levé komory. U digoxinu hrozí riziko tkáňové toxicity vzhledem k jeho vazbě na amyloidní fibrily v myokardu i při terapeutických sérových hladinách. U srdečních amyloidóz se digoxin proto používá jen výjimečně u pacientů, u nichž je potřeba snížit srdeční frekvenci při fibrilaci síní a není možné podávat β -blokátory. Další součástí léčby srdečních amyloidóz je antikoagulace v případě fibrilace síní. Individuálně je třeba rozhodnout o implantaci kardiostimulátoru nebo kardioverter-defibrilátoru (ICD) či o indikaci srdeční resynchronizační

léčby (CRT). Další možnosti léčby u ATTR-CM zahrnují transplantaci srdce a jater (24).

Možnosti specifické léčby transthyretinové srdeční amyloidózy

Specifická kauzální léčba se zásadně liší u jednotlivých typů amyloidóz. U ATTR-CM připadá v úvahu inhibice syntézy transthyretinu, odstranění depozit TTR amyloidu, odstranění špatně složeného transthyretinu nebo stabilizace jeho tetramerů.

Jedinou léčbou ATTR-CM, která má v současné době doložený přínos, je stabilizace tetrameru transthyretinu pomocí tafamidisu. Výsledky studie ATTR-CT s tafamidisem se odrazily i v amerických a evropských doporučeních pro léčbu transthyretinové srdeční amyloidózy. Podle amerických doporučení je tafamidis indikován u vybraných pacientů s ATTR-CM se srdečním selháním třídy NYHA I až III ke snížení kardiovaskulární (KV) morbidity a mortality (25). Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2021 by měl být tafamidis podáván u pacientů s geneticky prokázanou hereditární ATTR-CM nebo s ATTR-CM divokého typu a ve stadiu funkční třídy NYHA I nebo II k redukci příznaků, rizika hospitalizace z KV příčin a mortality (26).

Studie ATTR-CT – tafamidis v léčbě ATTR-CM

ATTR-CT (27) byla multicentrická dvojitě zaslepená placebem kontrovaná studie fáze III, ve které bylo randomizováno 441 pacientů s ATTR-CM k podávání tafamidisu 80 mg, tafamidisu 20 mg nebo placebo po dobu 30 měsíců. Téměř čtvrtina zařazených měla hereditární ATTR-CM. U většiny pacientů byla popsána funkční třída NYHA I nebo II, ale téměř třetina měla třídu NYHA III.

Výsledky byly velmi příznivé. Léčba tafamidisem (sdužená data u obou dávek) vedla k 30% snížení mortality (Obr. 4) a 32% snížení rizika hospitalizace z KV příčin. Křivky přežití se začaly oddělovat po 18 měsících léčby. Kromě toho léčba tafamidisem významně zpomalila zhoršování výkonnostního stavu, tj. zhoršování výsledku 6minutového testu chůze, a pokles kvality života hodnocené pomocí dotazníku KCCQ-OS (Obr. 5).

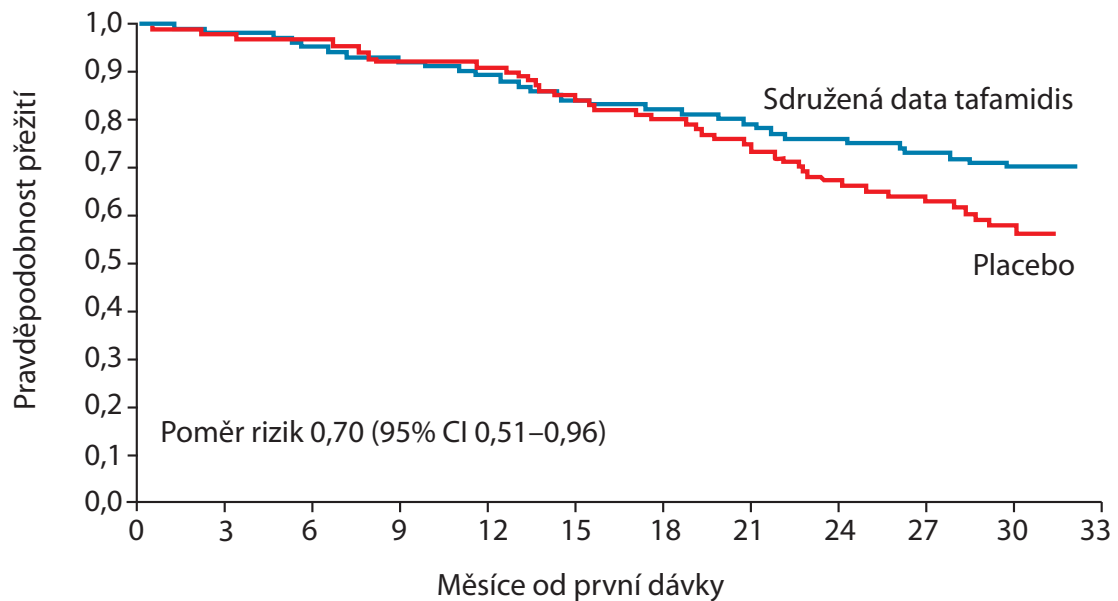
Analýza podskupin ukázala přínos tafamidisu na snížení mortality nezávisle na genotypu onemocnění, dávce léku a třídě NYHA. Snížení rizika hospitalizací z KV příčin při léčbě tafamidisem bylo také nezávislé na genotypu a dávce léku, ale zatímco u pacientů ve funkční třídě NYHA I a II došlo při léčbě tafamidisem k významnému snížení rizika KV hospitalizací, u pacientů ve třídě NYHA III bylo riziko hospitalizací při léčbě tafamidisem vyšší než při podávání placeba. Nicméně tento efekt může být paradoxně spojen s delším přežíváním nemocných v pokročilých stádiích onemocnění, kdy dochází k více hospitalizacím. Ovšem tyto nejasnosti jsou zřejmě důvodem odlišné indikace amerických a evropských doporučení pro léčbu tafamidisem.

Kritéria pro nasazení léčby ATTR-CM tafamidisem v ČR

Protože se blíží doba, kdy bude tafamidis dostupný pro léčbu ATTR-CM v České republice, vypracovala Česká kardiologická společnost kritéria pro nasazení a ukončení této léčby. Tafamidis bude v ČR hrazen u pacientů s jednoznačným průkazem ATTR-CM divokého typu

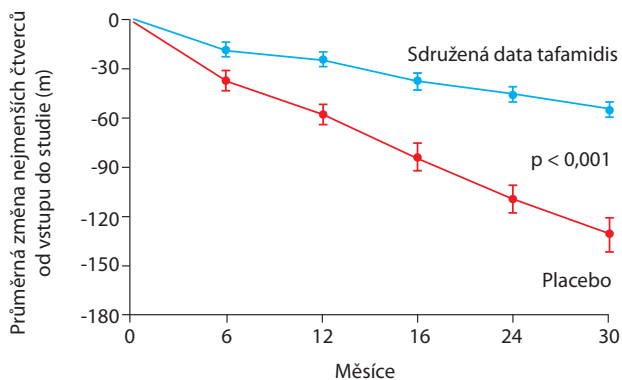
Obr. 4. Snížení celkové mortality pacientů s ATTR-CM při léčbě tafamidisem (27)

Analýza celkové mortality

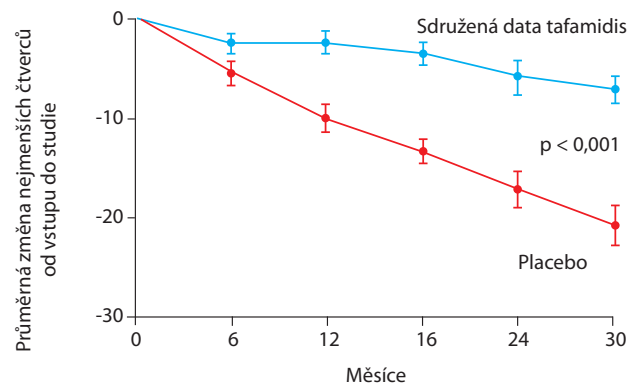


Obr. 5. Zpomalení zhoršování výkonnostního stavu (dle 6minutového testu chůze) a kvality života (dle KCCQ-OS) u pacientů s ATTR-CM při léčbě tafamidisem (27)

Změna výsledku 6minutového testu chůze oproti vstupu do studie



Změna výsledku KCCQ-OS oproti vstupu do studie



(ATTRwt), kteří mají symptomy srdečního selhání ve funkční třídě NYHA I a II, $\text{eGFR} \geq 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, nemají významné multiorgánové postižení (např. významnou hepatopatii, neovlivnitelnou těžkou malnutrici), jiné závažné onemocnění s životní prognózou do 12 měsíců, těžkou demencí či jiné devastující neurologické onemocnění a mají zachovanou dobrou kvalitu života. Léčba tafamidisem nebude dále hrazena u pacientů s progresí symptomů srdečního selhání do funkční třídy NYHA IV, s poklesem eGFR pod $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, s progredující těžkou hepatopatií či malnutricí, po rozvoji jiného závažného onemocnění s životní prognózou do 12 měsíců nebo těžké demence/devastujícího neurologického onemocnění, dále v případě závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou a také na přání pacienta.

Diskuze byla vedena ohledně přínosu tafamidisu u pacientů ATTR-CM ve funkční třídě NYHA III. V analýze podskupin studie ATTR-CT nebyl shledán statisticky významný efekt léčby tafamidisem na primární kombinovaný sledovaný parametr zahrnující celkovou mortalitu a výskyt

hospitalizací z KV příčin u pacientů s výchozí klasifikací NYHA třídy III ($p = 0,7819$). Celkovou mortalitu ale tafamidis významně snížil i u pacientů ve třídě NYHA III. Celkové nevýznamné snížení rizika složeného sledovaného parametru bylo u této skupiny nemocných dáno vyšší mírou hospitalizací pro srdeční selhání, což lze vysvětlit delším přežitím těchto nemocných s pokročilým fenotypem léčených tafamidisem.

Závěr

Stojíme na prahu revoluční možnosti léčby nemocných s ATTR-CM, která má potenciál snížit jejich mortalitu i morbiditu. Prvním přípravkem, u něhož máme k dispozici přesvědčivá data o pozitivním efektu léčby u ATTR-CM, je tafamidis. Brzká dostupnost této léčby podtrhuje potřebu vyvinout maximální úsilí a včas a přesně diagnostikovat ATTR-CM, protože úhradové podmínky (v souladu s doporučením Evropské kardiologické společnosti) umožňují nasazení léčby pouze u nemocných s méně pokročilými symptomy srdečního selhání.

Zásadní doporučení pro klinickou praxi a organizaci péče ve specializovaných centrech

Přednášel: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

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

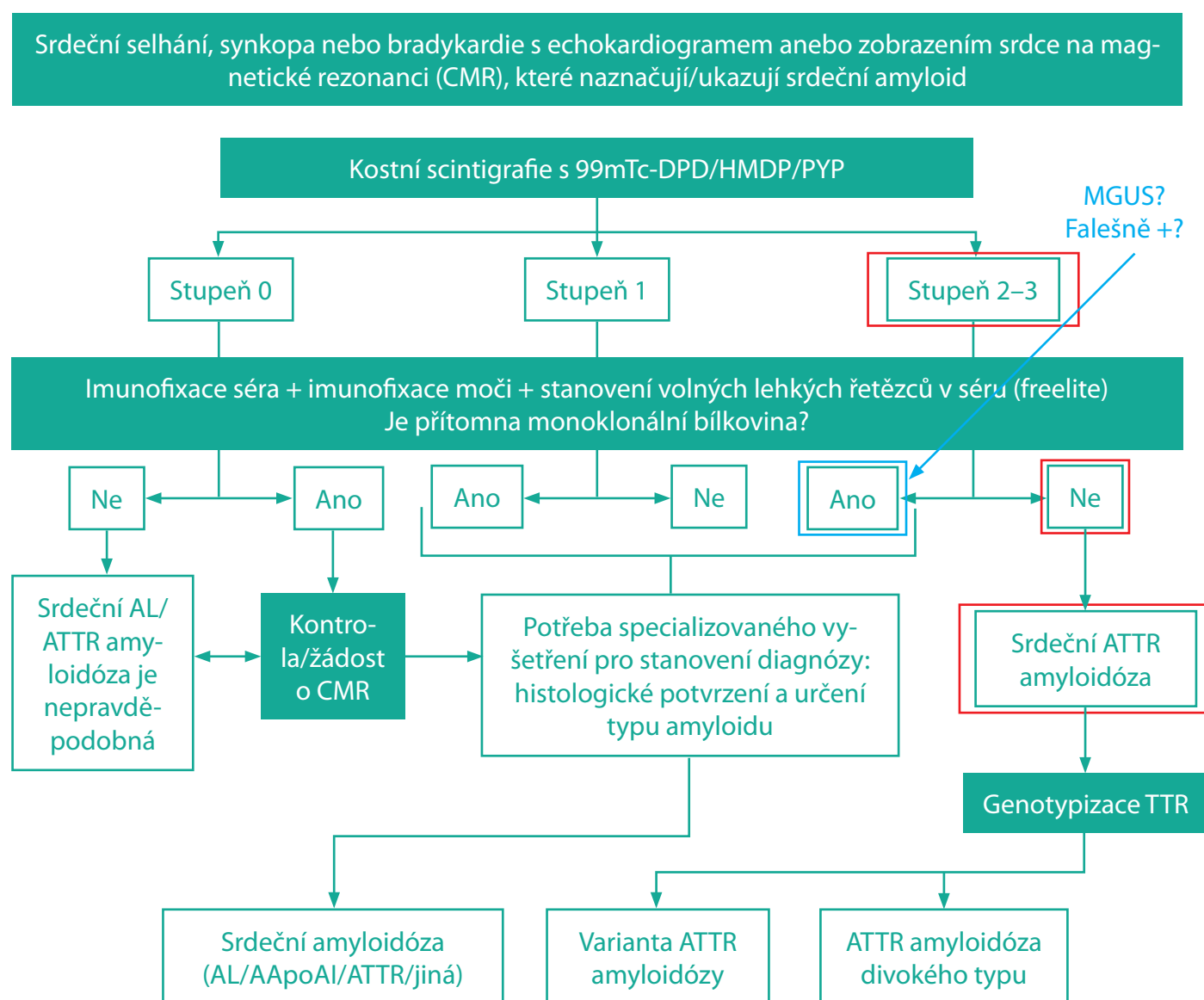
Rozlišujeme několik typů amyloidóz a vzhledem k dostupné specifické léčbě ATTR-CM je potřebná expertíza k jejich rozlišení. Přestože by léčba tafamidisem měla být podávána ve specializovaných centrech, cesta k diagnóze správného typu amyloidózy začíná pro pacienta mnohem dříve. Je třeba odlišit senilní ATTR divokého typu, která vede k postižení srdce u 25–36 % nemocných, od hereditární ATTR s familiárním výskytem, postižením srdce asi ve 36 % a s častým výskytem periferní neuropatie, která je spojena s odlišnou prognózou a léčena jinou terapií, ovšem i zde s možností využití tafamidisu. Odlišit je třeba také AL amyloidózu, která se manifestuje postižením srdce v 90 % a zasahuje také ledviny, gastrointestinální trakt, játra, nervový systém a měkké tkáně, dále sekundární amyloidózu se stádáním amyloidu A, která srdce zasahu-

je jen vzácně, a izolovanou atriální amyloidózu s depozicí atriálního natriuretického peptidu.

V diagnostice ATTR-CM lze využít řadu neinvazivních metod. Při klinickém podezření na srdeční amyloidózu má být pacient odeslán na kostní scintigrafii. Dále je potřebné stanovení volných lehkých řetězců paraproteinu pro vyloučení AL amyloidózy (Obr. 6) (28). Je třeba si uvědomit, že vyšetření lehkých řetězců může být mnohdy falešně pozitivní a že i pacienti s Perugini skóre 2 nebo 3 při kostní scintigrafii a pozitivitou paraproteinu ještě mohou mít ATTR. Zde lze využít stále validní diagnostiku AL amyloidózy z biopsie tukové tkáně (29, 30). Nelze také zapomínat na to, že pacienti s myelomem potřebují návaznou hematologickou péči.

Posouzení přítomnosti ATTR-CM pomocí zobrazovacích metod vyžaduje značnou zkušenost lékaře, což je jedním z důvodů centrové péče o tyto nemocné. U části pacientů je nutná endokardiální biopsie. I ta vyžaduje zkušeného kardiologa při odběru (pro křehkost myokardu u amyloidóz) a expertní histopatologický odečet. V centrech musí být také dostupná genetická diagnostika (31–33), i když v ČR jsou hereditární formy ATTR spíše vzácností.

Obr. 6. Schéma postupu diagnostiky Srdeční amyloidózy (28)



ApoAI – amyloidóza z apolipoproteinu AI, AL – primární amyloidóza, ATTR – transthyretinová amyloidóza, CMR – magnetická rezonance srdce, TTR – transthyretin

V ČR existují 4 centra pro ATTR. Jedná se o pracoviště, která se dlouhodobě o problematiku ATTR srdeční amyloidózy zajímají a účastnila se studií se specifickou léčbou ATTR a mají proto již potřebné zkušenosti, ačkoliv tafamidis teprve přichází na český trh jako centrová hrazená terapie. Významným aspektem péče o nemocné se srdeční amyloidózou je také odlišný přístup k léčbě srdečního selhání. Navíc i u pacientů s ATTR-CM léčených specifickou léčbou onemocnění progreduje. U starších pacientů, kteří nesplňují kritéria pro podávání tafamidisu, je nutné zajistit paliativní péči a co nejlepší kvalitu života.

Dostupnost specifické léčby ATTR-CM si vyžádala vznik specializovaných kardiologických center pro komplexní diagnostiku a léčbu nejen ATTR. Vypracována byla kritéria pro zahájení a ukončení specifické léčby tafamidisem. Potřeba je proto kultivovat návaznost péče. Plánován je registr pacientů s tímto onemocněním a analýza shromážděných dat s následnou publikací a využití výsledků. Tafamidis představuje nákladnou terapii, jejíž preskripce musí být centralizována, aby byla zajištěna dostupnost pro co největší počet vhodných pacientů.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017 Dec;84(12 Suppl 3):12-26.
- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 11;73(22):2872-2891.
- Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol*. 2018 Sep;33(5):571-579.
- Stewart M, Shaffer S, Murphy B, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):349-364.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017 Apr 4;135(14):1357-1377.
- Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016 Jan 19;133(3):282-290.
- Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1014-1020.
- González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017 Jun 21;38(24):1895-1904.
- Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):16-26.
- Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015 Mar;20(2):117-124.
- Lairez O. Early diagnosis and treatment of ATTR-CM: Why is it so important? Prezentováno na kongresu ESC 2021.
- Adam Z, Krejčí M, Simonides J. Diseases caused by deposition of monoclonal immunoglobulin. *Postgraduální medicína* 2011;9:1009-1017.
- Ryšavá R. Postižení gastrointestinálního traktu amyloidózou – kdy na ni myslet a jak diagnostikovat. *Gastroent Hepatol*. 2019;73(2):154-162.
- Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar;10(3):e005588.
- Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012 Oct;98(19):1442-1448.
- Fontana M, Chacko LA, Martinez-Naharro A. Detailed Understating of Cardiac Amyloidosis by CMR: Towards Personalized Medicine. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun;13(6):1311-1313.
- Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015 Oct 20;132(16):1570-1579.
- Haaf P, Garg P, Messroghli DR, et al. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Nov 30;18(1):89.
- Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 Mapping, Extracellular Volume Mapping, and Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun;13(6):1299-1310.
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568.
- Thelander U, Westermark GT, Antoni G, et al. Cardiac microcalcifications in transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2022 Apr 1;352:84-91.
- Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 9;75(22):2851-2862.
- Dorbala S. Expanding indications for non-biopsy diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2023 Jun 7;ead281.
- Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, et al. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Apr 23;21(5):36.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2404-12.
- Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017 Jun 21;38(24):1905-1908.
- Shidham VB, Hunt B, Jardeh SS, et al. Performing and processing FNA of anterior fat pad for amyloid. *J Vis Exp*. 2010 Oct 30;(44):1747.
- Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(7):520-528.
- Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jan;29(1):63-76.
- Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131.

On-line kurz Kardiologie

PŘEDNÁŠKY

- Co je u nových tabulek SCORE opravdu důležité? Modelové situace v ordinaci a jak je řešit – MUDr. Jaromír Ožana, MUDr. Michal Mačák
- Speciality v léčbě hypertenze – doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.
- Aktuality a praktické tipy v léčbě dyslipidemie – MUDr. Eva Tůmová, Ph.D.
- Co (ne)budeme potřebovat od biochemické laboratoře pro stanovení kardiovaskulárního rizika? – prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

ODBOBNÝ GARANT:

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

září 2023
až srpen 2024
dostupný na
online.solen.cz

PARTNER

SERVIER
moved by you



ON-LINE KURZ

Nové trendy v léčbě migrény a jiné bolesti

PŘEDNÁŠKY

- Úvod – MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
- Migréna u praktického lékaře – MUDr. Irena Novotná
- Bolest dolní končetiny, (pseudo)radikulární syndrom – MUDr. Luboš Dušek
- Bolest zad – klinický algoritmus, možnosti intervenční léčby – MUDr. Michal Adam
- Bolest hlavy – jde opravdu o migrénu? – MUDr. Irena Novotná

ODBOBNÝ GARANT

MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice Praha

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

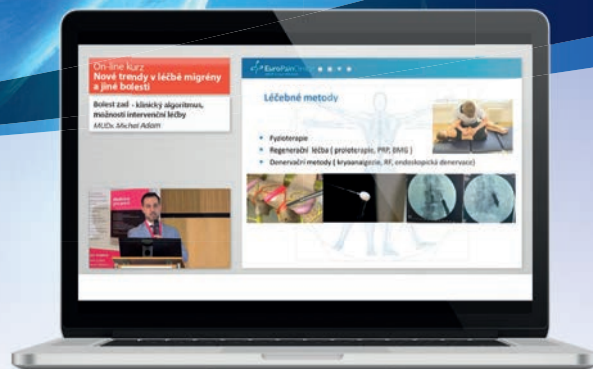
TERMÍN

duben 2023
až březen 2024
dostupný na
online.solen.cz

MEDIÁLNÍ
PARTNER

Medicina
pro praxi

Vnitřní
lékařství



SOLEN

25 let s vámi

5% SLEVA

Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO
15. 12. 2023

~~1 950 Kč~~

VAŠE CENA

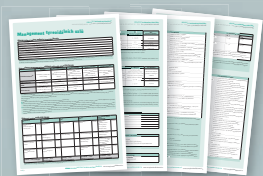
1 463 Kč

**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

8 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

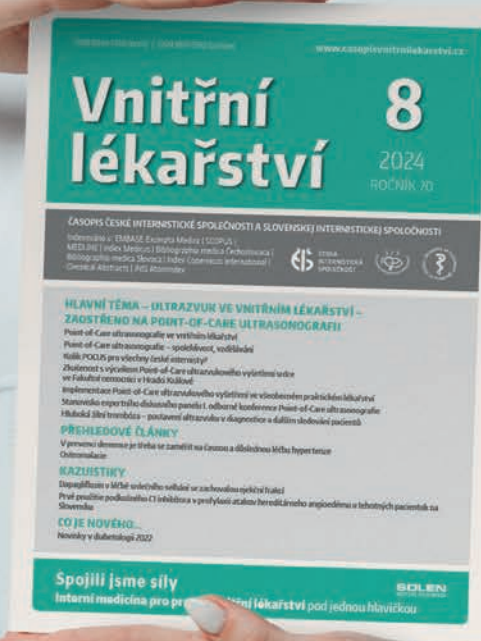
**Přístup k archivu PDF
s praktickými tabulkami
pro internisty**



OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

predplatne@solen.cz, 585 204 335



COSYREL®

bisoprolol fumarát + perindopril arginin

Spojení silných molekul pro kardioprotekci vašich pacientů

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 5 mg bisoprolol fumarátu (bis) / 5 mg perindopril-argininu (per), 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 perindopilem podávanými současně ve stejné dávce. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem. Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindopilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Fxni 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. **Průchla funkce ledvin**: Doporučené dávkování podle clearance kreatininu: 5 mg/5 mg: $Cl_{cr} \geq 60$ (ml/min): 1 tableta; $30 < Cl_{cr} < 60$: tablety; $Cl_{cr} < 30$: přípravek není vhodný, doporučená titrace dávky za použití jednotlivých složek samostatně, 5 mg/10 mg: $Cl_{cr} \geq 60$: tablety; $Cl_{cr} < 60$: přípravek není vhodný, 10 mg/5 mg: $Cl_{cr} \geq 60$: 1 tableta; $Cl_{cr} < 60$: přípravek není vhodný, 10 mg/10 mg: přípravek není vhodný. **Průchla 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 obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF 60 ml/min/1,73 m²) (viz body Upozornění* a Interakce*); 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 funkční 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. Náhle hypotenze odpovídá není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, krmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém**: vysadí a zahájí monitorování až do úplného vymizení symptomů. Léčba betablokátorem 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 perindopilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s rasekadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) 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 rasekadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Selhání jater**: závažné byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a postupuje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Cenašská populace**: perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neproduktivní kašel**: Hypertenze: 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 diuretik. draslíkových doplňků. náhrad soli s obsahem draslíku, léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzájemné zvýšení koncentrací draslíku a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalam šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s lithiem**, s draslíkovéčinnými diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami soli obsahujícími draslík, kalciemými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy: se obecně nedoporučuje. **Dualní blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**: současné užívání inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Dualní 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 betablokátorem. 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. **Prizmetolova angina**: byly pozorovány případy koronárního vazospazmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit zachvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetolovou anginou. **Paroucha funkce ledvin**: denní dávka má být upravena na základě clearance kreatininu. Monitorování draslíku a kreatininu. U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny může dojít ke zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze je riziko těžké hypotenze a renální insuficience zvýšené. **Renovaskulární hypertenze**: Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod Kontraindikace). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového angiotenzinu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Transplantace ledvin, srdeční selhání s inzulin dependentním diabetem mellitem (typ II), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restrikční kardiomyopatie, vrozený srdeční onemocnění, hemodynamicky významným organickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících**: nejsou zkušenosti s podáváním. **Anafylaktoidní reakce během atery z nížoderenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu**: závažné se vyskytl život ohrožující anafylaktoidní reakce. Je předtížit důstojným vysazením léčby inhibitory ACE před každou alterací. **Anafylaktoidní reakce během desazabilizace**: dotáčné vysadí léčbu před vyšetřením. Tto reakce se zjovu objevily po náhodném opětovném podání. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergickým i závažnost anafylaktoidních reakcí. **Neuropenie/agenuloctyza/trombocytopenie/anemie**: extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou agoruporem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest)**: souběžné podávání bronchodilatační terapie. **Anestezie**: pokud je nutné betablokátory vysadit, je třeba to provést postupně a ukončit 48 hodin před anestézií. **Psořazá**: podání po zvržení přinosa a rizika. **Feochromocytom**: podávání bisoprololu vždy s blokátorem alfa-receptorů. **Jyreotizkóza**: 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 sodku. **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, flekainid, propafenon); antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře diltiazem; aliskiren a blokátory receptorů pro angiotenzin II; estramustin, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), draslík šetřící diuretika (triamteron, amilorid), draslík (solí); lithium. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost**: antiaritmika (inzulin, perorální antiaritmika); nesteroidní antiinfektika (NSAD) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den; antihypertenziva a vazodilatační; tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika; sympatimimetika; antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (felodipin, amlodipin); antiarytmika třídy II (amiodaron); parasympatimimetika; lokální betablokátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu); digitalisové glykosidy; bakterien; draslík šetřící diuretika; draslík šetřící diuretika (epidoren, sprindolaktón); rasekadotriem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost**: melicholin, inhibitory monoaminooxidázy (kromě inhibitorů MAO-B), dáto. **Léky vyvolávající hyperkalemii**: aliskiren, draslé soli, draslík-šetřící, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAD, 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 zneklidivý končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče, astenie, únava. Méně časté: ezozinfilie, hypoglykemie, hyperkalemie, hyponatremie, změny nádey, poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpitace, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vaskulitida, bronchospasmus, suchá v ústech, angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kognitivní, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, hyperhidróza, svalová slabost, artralgie, myalgie, renální insuficience, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácné**: mrtlita, noční můry, halucinace, snížená tvorba šedé poruchy sluchu, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (svědění, zčervnění, vyrážka a angioedém**); zhoršení posrůzy, erukční dysfunkce, vzrůst jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů, syndrom neřízeného sekrece antidiabetického hormonu (SIADH), akutní renální selhání, anurie/oligurie, zčervnění, zhoršení selhání. **Velmi vzácné**: agranuloctyóza, 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 hypotenzii u vysoké rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, parkritie, erythema multiforme, alopecie, betablokátory mohou způsobit nebo zhoršit posrůzu nebo způsobit vyrážku připomínající posrůzu, snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit. **Není známo**: Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***: VLASTNOSTI*: Bisoprolol je vysoké beta-selektivní blokátory adrenergických receptorů bez vnitřní sympatimimetické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstrikční angiotenzin II (ACE). **BALEMI***: BALEMI 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávaní**: Zdrné zvláštní podmínky uchovávaní ani zacházení. **Držitel rozhodnutí o registraci**: LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/563-566/15-6. Datum poslední revize textu: 17.2.2023. 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-pdu-hrazenych-z-zdrav-pojseni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz * pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Cosyrel

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

SERVIER
moved by you