

ISBN 978-80-7471-505-1

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

D

2025
ROČNÍK 71

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SUPPLEMENTUM

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

3.–6. května 2025 (Brno)

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

XXXIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti v květnu letošního roku přinesl řadu podnětů, které reflektují současné trendy i praktické výzvy v kardiologii a interní medicíně.

Z několika sympozií, která na něm zazněla, přinášíme přehledná shrnutí. Poslední příspěvek vychází též z květnového sympozia, ovšem na XIX. jarní interaktivní konferenci SVL ČLS JEP v Praze.

První text se věnuje **genderovým rozdílům v léčbě hypertenze**. U žen je nástup onemocnění pozdější, avšak častěji dochází k výraznějšímu vzestupu krevního tlaku, horší kompenzaci a vyšší mortalitě. Nová doporučení ESC 2024 proto zdůrazňují nutnost zohlednit specifické faktory, včetně gynekologické anamnézy, a stanovují cílové hodnoty STK 120–129 mm Hg již u pacientů se zvýšeným tlakem (120–139/70–89 mm Hg).

Významným tématem, které zpracovává další z textů, je **transthyretinová amyloidóza s kardiomyopatií**. Moderní diagnostické přístupy umožňují neinvazivní záchyt onemocnění a včasné nasazení tafamidisu zásadně mění prognózu nemocných, snižuje mortalitu a oddaluje rozvoj symptomů.

Další text popisuje **význam očkování proti chřipce u pacientů po infarktu myokardu**, které významně redukuje riziko úmrtí, reinfarktu či trombózy stentu. Očkování je doporučeno s nejvyšší úrovní důkazů a představuje jednoduchý, přitom vysoce účinný preventivní zásah.

Na sjezdu byla diskutována i **role zánětu v patogenezi aterosklerózy a chronického žilního onemocnění**. Přestože výsledky studií s antizánětlivými léky zatím nejsou jednoznačné, v léčbě žilních onemocnění zůstává klíčová kombinace režimových opatření, kompresní terapie a venofarmak.

Aktuální data a nové informace ohledně **hypertrofické kardiomyopatie**, zejména obstrukční formy, shrnuje další z textů. Zásadní změnu léčby přináší nový myosinový inhibitor mavakamten, který dokáže u části pacientů nahradit invazivní zákroky a zlepšit kvalitu života.

V neposlední řadě byla znovu potvrzena role **kyseliny acetylsalicylové v sekundární prevenci**. Přestože u diabetiků je třeba individuálně zvažovat riziko krvácení, ASA zůstává základním pilířem dlouhodobé antitrombotické léčby.

Toto supplementum časopisu Vnitřní lékařství přináší souhrn některých nejnovějších poznatků představených na XXXIII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti. Nové doporučené postupy, diagnostické možnosti i terapeutické strategie představují cenný zdroj informací pro lékaře v nemocniční i ambulantní praxi. Věříme, že jejich implementace do každodenní péče přispěje k dalšímu zlepšení prognózy pacientů.

O těchto i dalších aktuálních tématech získáte pravidelné aktuální informace na stránkách časopisu Vnitřní lékařství – články můžete číst také on-line na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz.

Redakce časopisu Vnitřní lékařství

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Obsah

Od genderových rozdílů k individualizaci léčby hypertenze - - - - -	4
Specifická léčba ATTR kardiomyopatie mění osudy pacientů - - - - -	15
Proč očkovat pacienty po infarktu myokardu proti chřipce? - - - - -	29
Kardiovaskulární prevence a zánět - - - - -	37
Cesta pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií a její možná úskalí - - - - -	44
Protidestičková léčba ve světle současných důkazů a doporučení – zaostřeno na kyselinu acetylsalicylovou a pacienty s diabetem - - - - -	54

Zaznělo na XXXIII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2025 3.–6. 5. 2025 (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 978-80-7471-550-1

Distribuce: Solen, s. r. o., 2025

Počet stran: 64

Citační zkratka: Vnitř Lék. 2025;71(Suppl. D)

Vychází jako supplementum D časopisu Vnitřní lékařství

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



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Od genderových rozdílů k individualizaci léčby hypertenze

Aktuálním a dříve málo informačně pokrytým oblastem léčby hypertenze – konkrétně rozdílům v terapii u žen a u mužů a léčbě zvýšeného krevního tlaku – bylo věnováno sympozium společnosti Servier.

MUDr. Vysočanová se zaměřila na krevní tlak (TK) u žen. Připomněla, že hypertenze postihuje srovnatelný počet českých mužů i žen. I když je nástup hypertenze u žen pozdější, jsou vystaveny výraznějšímu zvýšení TK. Léčbu hypertenze u žen nelze podceňovat, protože i přes lepší povědomí a častější léčbu u nich není hypertenze dostatečně kompenzovaná a ženy tvoří 62 % populace, která na hypertenzi zemře. U žen jsou navíc v porovnání s muži méně využívány kombinace antihypertenziv a doporučené třídy léků (ACEI a blokátory Ca kanálů). Rozdíly mezi muži a ženami lze nalézt i v patofyziologii hypertenze. Např. hypertrofie levé komory vzniká u žen s hypertenzí časněji než u mužů a hypertenze je u žen významný a často podceňovaný rizikový faktor infarktu myokardu. Faktem také je, že ve většině studií s hodnocením antihypertenzní léčby bylo zařazeno méně žen. Při posuzování KV rizika je u žen třeba zohlednit gynekologickou anamnézu včetně gestační hypertenze, gestačního diabetu, preeklampsie, nepříznivých výsledků těhotenství, syndromu polycystických ovarií a předčasných menopauz. Pozornost je u žen s hypertenzí nutné věnovat volbě antikoncepce a hormonální substituční léčby. V závěru své přednášky MUDr. Vysočanová zmínila projekt časného zachytu hypertenze a dyslipidemie nazvaný Srdce v hlavě. Prof. Václavík upozornil na novou kategorii zvýšeného TK v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC). Je definována hodnotami TK naměřeného v ordinaci 120–139/70–89 mm Hg. Bylo doloženo, že riziko kardiovaskulární (KV) příhody je v porovnání s jedinci se systolickým tlakem krve (STK) <110 mm Hg u osob s STK 120–139 více než dvojnásobné. Data také ukazují, že u pacientů v primární prevenci s STK 130–139 mm Hg vede jeho farmakologické snížení o 5 mm Hg ke snížení rizika KV příhod o 11 % a ke snížení rizika cévní mozkové příhody (CMP) o 27 %. Analýza podskupin ukázala přínos intenzivní léčby ve všech tercilech vstupní hodnoty STK. Z důvodu vyššího rizika některých nežádoucích příhod při intenzivní léčbě je ale intenzivní snižování TK přínosem jen u pacientů s vysokým KV rizikem (>18 %). Nové práce dokládají, že intenzivní antihypertenzní léčba k cílovým hodnotám STK <130 mm Hg v porovnání se standardní léčbou k cíli <140 mm Hg významně snižuje riziko KV příhod i mortalitu, a to u pacientů s STK >130 mm Hg se zvýšeným KV rizikem bez diabetu (studie SPRINT), u pacientů ve věku 60–80 let s STK >140 mm Hg (studie STEP), u pacientů starších 50 let vysokým KV rizikem (studie ESPRIT) a u pacientů s diabetem 2. typu starších 50 let se zvýšeným KV rizikem (studie BROAD). Výskyt nežádoucích příhod spojených s intenzivní antihypertenzní léčbou (např. hypotenze, synkopa) byl velmi nízký. Nová doporučení uvádějí také postup rozhodování o antihypertenzní farmakoterapii u jedinců se zvýšeným TK. Ukazuje potřebu zhodnocení přítomnosti kardiometabolických onemocnění, poškození cílových orgánů hypertenze, stanovení 10letého KV rizika a zohlednění modifikátorů rizika. U rizikových pacientů je pak doporučeno po neúspěšném pokusu o snížení TK po 3měsíční nefarmakologické intervenci zahájit antihypertenzní monoterapii. Pokud není dosaženo kompenzace, léčbu je doporučeno eskalovat na dvojkombinaci a poté trojkombinaci v nízkých dávkách.

Genderová nerovnováha v léčbě hypertenze a její dopady na KV zdraví

Přednášela MUDr. Petra Vysočanová

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Rozdíly v epidemiologii hypertenze a její léčby mezi ženami a muži

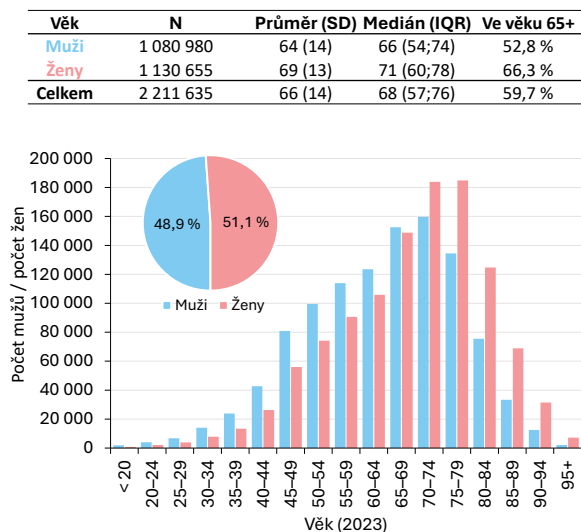
Přestože se dnes považuje za korektní pohlížet na všechny lidi jako na rovnocenné, v medicíně je potřebný personalizovaný přístup k léčbě. Platí to i pro terapii hypertenze, kde je nutno mimo jiné zohledňovat také rozdíly mezi pohlavími. Ženy jsou od menarche po menopauzu

vystaveny řadě specifických fyziologických i patofyziologických faktorů ovlivňujících krevní tlak (TK). Patří mezi ně menstruační cyklus a jeho poruchy, užívání hormonální antikoncepce, syndrom polycystických ovarií (PCOS), asistovaná reprodukce, těhotenství, porod, kojení, symptomy provázející menopauzu či substituční hormonální léčba (HRT) (1).

V ČR postihuje hypertenze rovným dílem muže i ženy, i když nástup hypertenze je u žen pozdější (Obr. 1). V produktivním věku (20–64 let) je 40 % českých pacientů s hypertenzí a asi 110 000 žen s hypertenzí je ve fertilním věku (2). Odlišnosti hypertenze u žen zahrnují kromě pozdějšího věku nástupu významnější vzestup hodnot TK, a to systolického i pulzního (3).

Obr. 1. Demografická struktura pacientů s hypertenzí v ČR v roce 2023 (2)

(2023): N = 2 211 635



Povědomí o hypertenzi a její léčba je u žen o něco vyšší. Kompenzace TK je ale i u žen stále nedostatečná, hlavně v mladších věkových skupinách (4). Důvodem může být podceňování hypertenze u ženských pacientek ze strany lékařů. U žen je patrně nižší využití kombinované léčby hypertenze: monoterapii užívá v ČR 43 % žen a 33,8 % mužů s tímto onemocněním (4). Podobný rozdíl byl zjištěn např. ve Švédsku, kde ženy i přes vyšší hodnoty TK užívají méně tablet. Data ze Švédska také ukazují, že s přibývajícím věkem se u mužů kompenzace TK zlepšuje, zatímco u žen je tomu naopak (Obr. 2 A) (5). Po 70. roce věku je tak kompenzace TK u žen horší než u mužů. Rovněž ve využívání jednotlivých tříd antihypertenziv jsou ženy znevýhodněny. Ačkoliv ve věku 70 let již není dávno třeba zohledňovat žádná reprodukční rizika, preskripce ACEi a blokátorů kalciových kanálů (BKK) je u žen výrazně nižší než u mužů (Obr. 2 B) (5). Recentní česká data dokládají, že hypertenze pro ženy nebez-

pečná je. V roce 2023 byla příčinou úmrtí u 1 997 osob, z nichž ženy tvořily 62,1 % (6).

Fyziologické a patofyziologické odlišnosti regulace krevního tlaku u žen a mužů

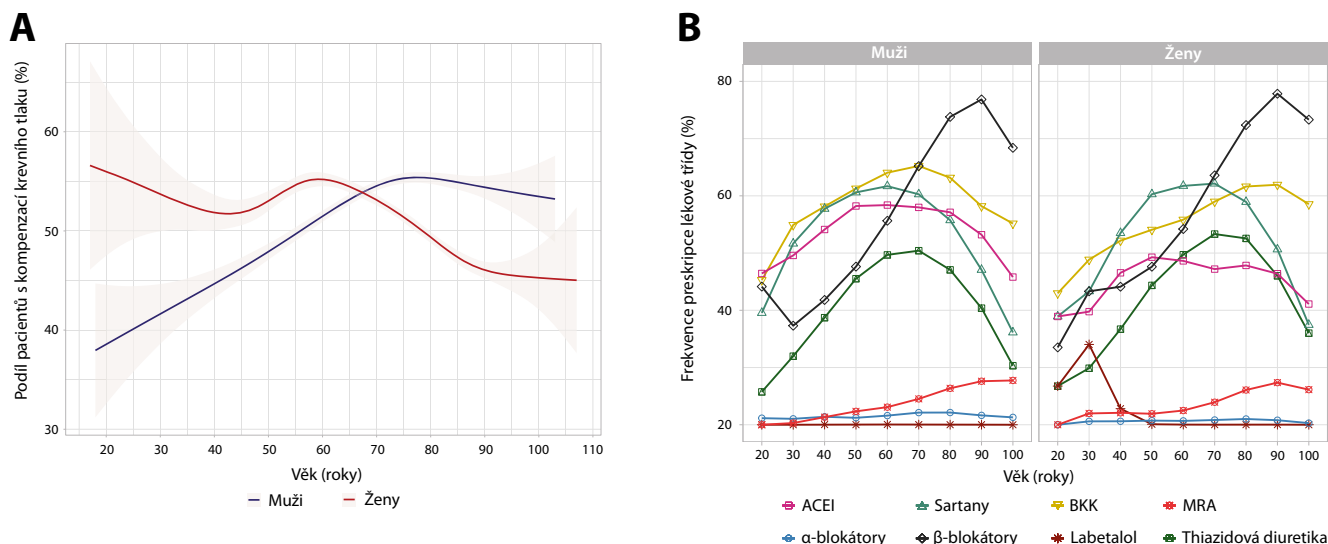
Vývoj TK a KV onemocnění má u žen svá specifika. S nástupem puberty u žen TK klesá a začíná se zvyšovat až ve 3. dekádě, přičemž hypertenze se objevuje nejčastěji až po 60. roce věku. TK ve fertilním věku žen je ovlivněn vyšší prevalencí obezity, reprodukčními funkcemi, ale i výskytem některých gynekologických onemocnění, jako je např. PCOS. Ženy ve fertilním věku jsou náchylnější k hypertrofii levé komory, zhoršení její diastolické funkce a k dilataci levé síně než muži. Po menopauze u žen stoupá KV riziko při nižších hodnotách TK než u mužů a jsou více ohroženy fibrilací síní a srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (7).

Rozdíly mezi muži a ženami lze nalézt i v patofyziologii hypertenze. Ženy mají nižší senzitivitu baroreflexu a variabilitu tepové frekvence. Estrogen snižuje množství reninu a angiotenzin konvertujícího enzymu a vede ke zvýšení hladiny angiotenzinu, aldosteronu a retenci sodíku. Progesteron je antagonist aldosteronu, snižuje tedy retenci sodíku. U obézních a starších žen více stoupá aktivita sympatického nervového systému. Po menopauze se zvyšuje senzitivita na sodík a snižuje dostupnost NO v cévách. Stoupá také syntéza vazokonstrikčních látek, jako je angiotenzin II, endotelin I a katecholaminy (7).

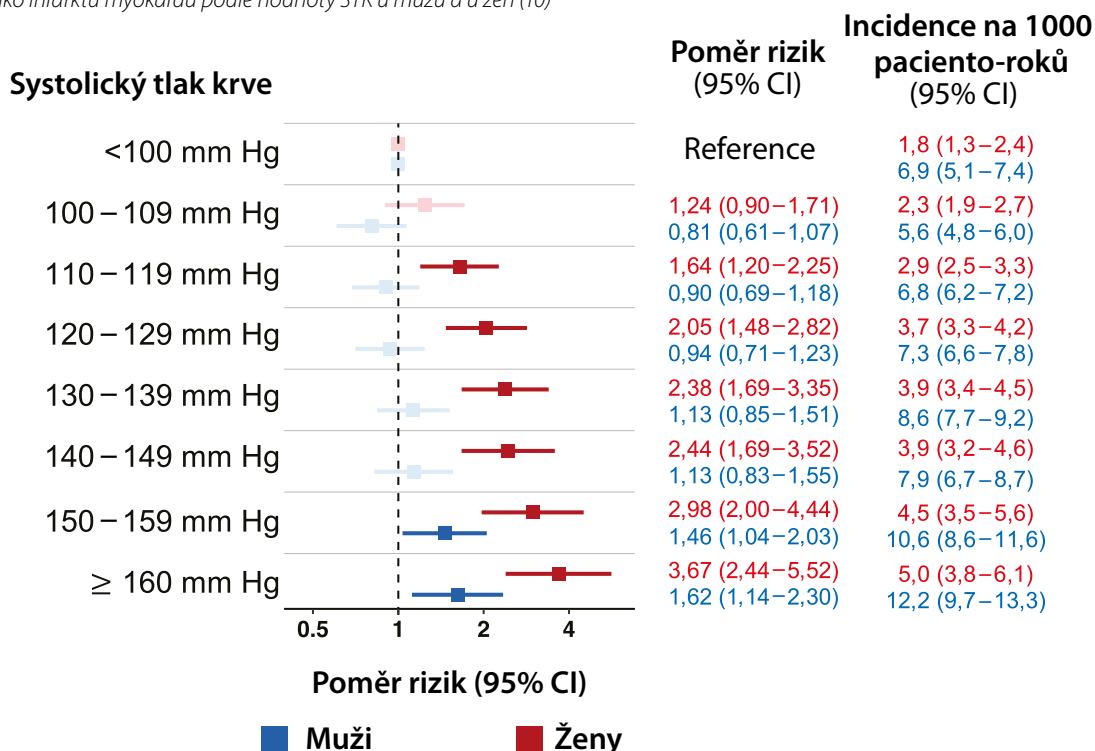
Komplikace hypertenze vznikají u žen dříve. Bylo doloženo, že hypertrofie levé komory vzniká u žen s hypertenzí časněji, přičemž platí, že ženy s hypertrofií levé komory mají stejné KV riziko jako muži (8).

Hypertenze je u žen významný a často podceňovaný rizikový faktor infarktu myokardu (IM). Ženy s hypertenzí mají o 80 % vyšší riziko IM než muži. Kouření přitom zvyšuje riziko IM 2x (9). Riziko IM u žen navíc stoupá už při nižších hodnotách TK než u mužů (Obr. 3) (10).

U žen častěji nacházíme zvýšení pulzního tlaku a izolovanou systolickou hypertenzi. Vzestup pulzního tlaku u žen je multifaktoriální. Nejde jen o vliv poklesu estrogenu po menopauze. Roli hraje i menší průměr

Obr. 2. Podíl pacientů s kompenzovaným TK (A) a preskripce jednotlivých tříd antihypertenziv (B) dle pohlaví a věku (5)


Obr. 3. Riziko infarktu myokardu podle hodnoty STK u mužů a u žen (10)



aorty a větší zdravotní dopad psycho-sociálních rizik. Ženy jsou citlivější k rizikovým faktorům životního stylu, které u nich vedou k rychlejšímu stárnutí cév (11). Pulzní tlak vyšší než 60 mm Hg u žen zvyšuje riziko vzniku fibrilace síní až 2,8krát. U mužů nebyl vztah mezi pulzním TK a fibrilací síní prokázán (12).

Ženy v klinických studiích s antihypertenzivy

Kromě těchto fyziologických a patofyziologických rozdílů je také faktem, že ve většině studií s hodnocením antihypertenzní léčby bylo zařazeno méně žen. Např. studie SPRINT, která porovnávala standardní a intenzivní léčbu hypertenze, zařadila 64 % mužů (13). Otázkou zůstává, zda je důvodem neochota žen zapojit se do studie, nebo nevhodně nastavená zařazovací kritéria. A současně chybí jednoznačná odpověď na otázku, zda platí výsledky studie SPRINT i pro ženy (Obr. 4) (13).

Údaje týkající se porovnání účinnosti antihypertenziv u mužů a u žen přinesla metaanalýza 33 studií zmíněných v doporučeních ESH/ESC z roku 2018, z nichž byly v 11 studiích primární výsledky hodnoceny i podle pohlaví a v dalších 10 studiích bylo toto hodnocení doplněno v subanalýzách. U mužů byla zjištěna větší statistická významnost poklesu TK při antihypertenzní léčbě než u žen (14). Ve studii VALUE byl zjištěn statisticky významný přínos amlodipinu při snižování TK u žen, nikoliv u mužů. Další práce ale ukazují, že tomu tak vždy není a tento rozdíl nebyl u BKK obecně zjištěn ani v monoterapii (15, 16).

Rozdíly v léčbě hypertenze mezi ženami a muži

Doporučení pro antihypertenzní farmakoterapii jsou shodná u mužů i u žen. U většiny pacientů je třeba zahájit léčbu dvojkombinací antihypertenziv, přičemž upřednostňovanými třídami jsou ACEI/ARB

+ BKK/diuretika (Obr. 5 A). U žen, které plánují i přípoustějí možnost otěhotnění, je vhodné volit BKK namísto blokátoru RAS. U žen v období menopauzy lze s výhodou použít diuretika, která mohou příznivě ovlivnit příznaky spojené s menopauzou (17).

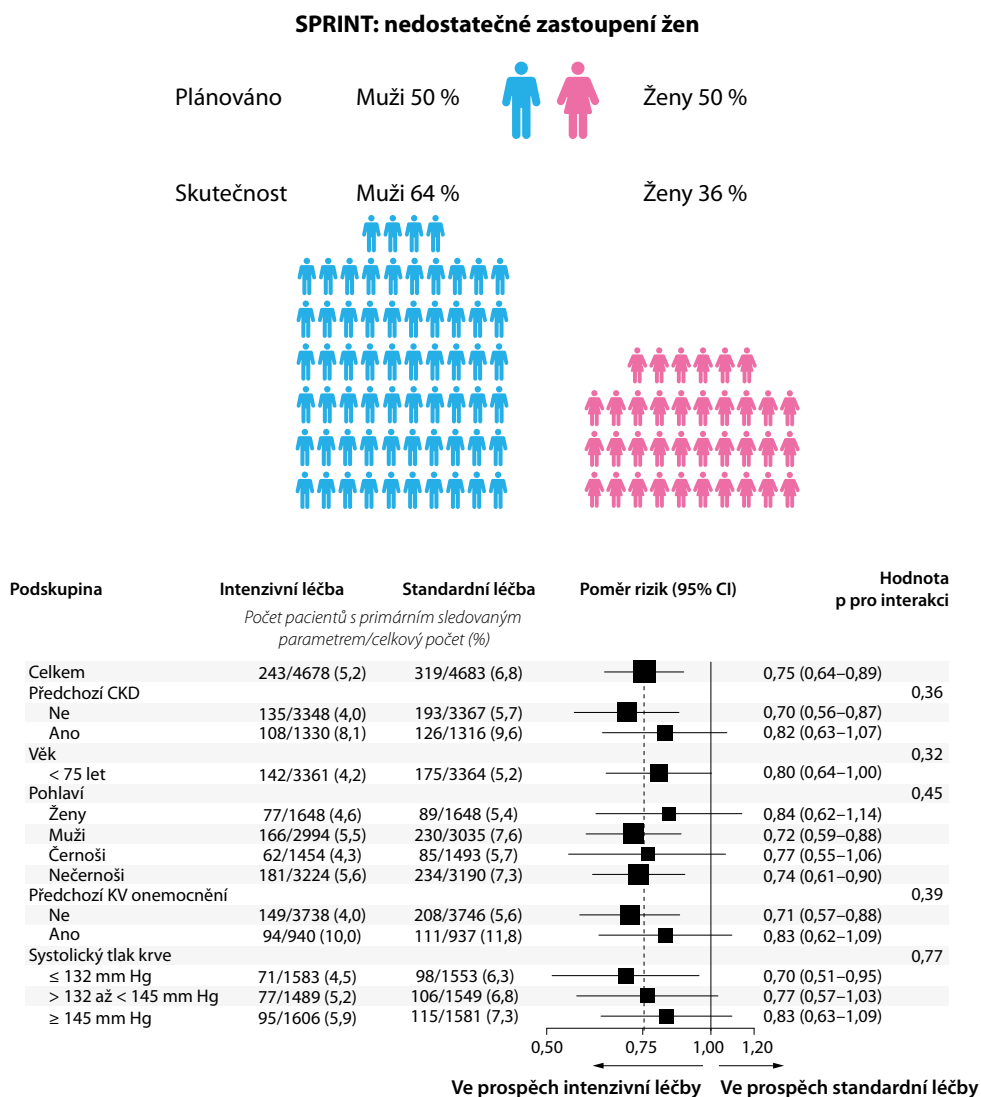
Reálná data z Holandska ale ukazují, že ve volbě tříd antihypertenziv jsou mezi muži a ženami rozdíly. Zatímco u mužů jsou častěji předepisovány ACEI a BKK, ženy mají častěji předepsaná diuretika a β -blokátory (Obr. 5 B) (18), což je volba preferovaná pouze u pacientek plánujících/připoustějících graviditu. Vyrovnávání těchto rozdílů v preskripci jednotlivých tříd antihypertenziv mezi muži a ženami s přibývajícím věkem je patrně zhruba o 10 let později, než by bylo z pohledu fertility žen na místě. Adherence k užívání jednotlivých tříd antihypertenziv je přitom u mužů i žen srovnatelná (19).

Ženy představují problematickou skupinu pacientů s hypertenzí také z důvodu bezpečnosti léčby. Mají 1,7× vyšší riziko nežádoucích účinků antihypertenziv. Diuretika u nich častěji vedou k rozvoji hyponatremie a hypokalemie, podávání BKK je u žen častěji spojeno se vznikem otoků, při léčbě β -blokátory lze u žen očekávat až o 50–80 % vyšší expozici, častější nežádoucí účinky a lékové interakce a při léčbě blokátory RAS významné zvýšení hladiny kreatininu (7).

Význam gynekologické anamnézy pro KV onemocnění ve vyšším věku

V doporučeních ESC pro léčbu hypertenze z roku 2024 se objevily pohlavně specifické modifikátory KV rizika. Odrážejí fakt, že anamnéza ženy v průběhu fertilního období ovlivní její KV zdraví ve vyšším věku. Mezi specifické modifikátory KV rizika u žen patří faktory spojené s těhotenstvím, jako je gestační hypertenze, gestační diabetes, preeklampsie, předčasný porod, porod mrtvého plodu a opakovaný spontánní

Obr. 4. Ve většině studií s antihypertenzivy je méně žen. Otázkou pak zůstává, zda výsledky platí i pro ženské pohlaví (13)



potrat, ale také PCOS, předčasná menopauza a nepříznivé výsledky těhotenství obecně (20).

Spolu se zvyšujícím se věkem rodiček v ČR stoupá také prevalence hypertenze v těhotenství. Ta dnes dosahuje 6 %. Hypertenzi má každá 5. těhotná starší 35 let, 41,2 % těhotných s BMI >40 kg/m² a výskyt hypertenze je až o 75 % vyšší po *in vitro* fertilizaci, která se týká asi 5 % těhotných (21). Výskyt gestační hypertenze je významným anamnestickým faktorem. Ženy s gestační hypertenzí, zejména s časným začátkem preeklampsie, mají vysoké riziko rozvoje KV onemocnění (ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod, srdečního selhání, tromboembolické nemoci) později v životě. Gestační hypertenze v jednom těhotenství zvyšuje riziko srdečního selhání 2,6x, výskyt preeklampsie ve 2 těhotenstvích 4,6x (Obr. 6) (22, 23). Podobně hypertenze v jednom těhotenství zvýší riziko vzniku dialatační kardiomyopatie 2x, zatímco preeklampsie 4krát. Riziko stoupá s věkem matky a při přetrvávání hypertenze po těhotenství (24).

U žen se navíc nelze opírat o standardní markery rizika, jako je NT-proBNP, protože ženy s hypertenzí mají nižší hodnotu NT-proBNP v 1. trimestru a hodnota NT-proBNP >125 pg/ml během 2–7 let po porodu nemá vztah ke vzniku hypertenze (25).

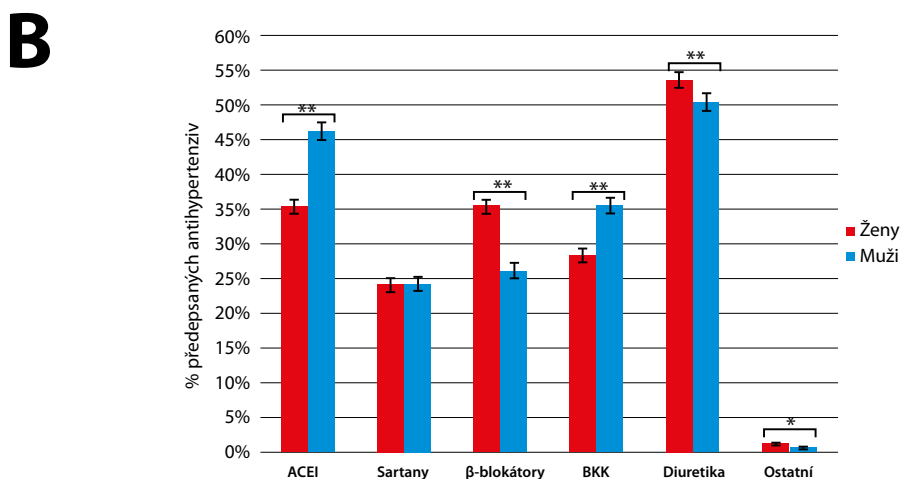
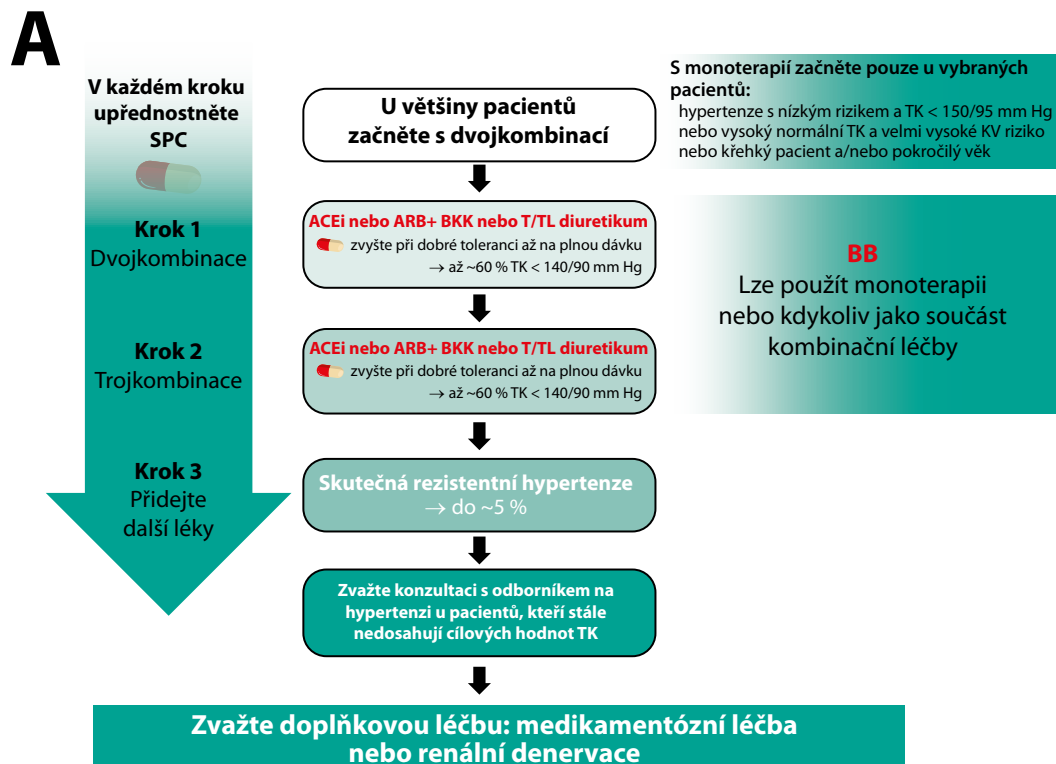
Vliv estrogeneru na krevní tlak

Krevní tlak významně ovlivňuje estrogen. Situace ale není jednoduchá, jde totiž o hormon, který působí vazokonstrikčně i vazodilatačně. Je třeba rozlišovat estrogen endogenní a podávaný ve formě antikoncepce nebo HRT. Exogenní estrogen má jiný vliv na TK u žen se zachovanou endogenní produkcí estrogeneru a u žen bez endogenního estrogeneru (26).

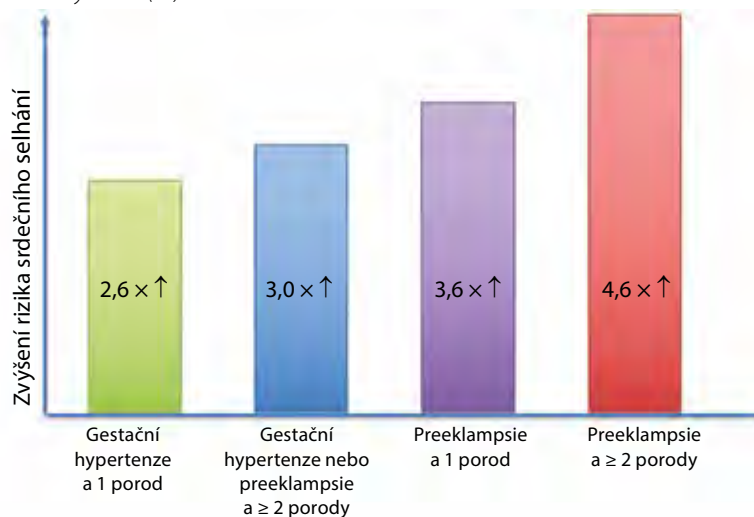
Při volbě antikoncepce je třeba zohlednit fakt, že klasická perorální kontraceptiva zvýší TK průměrně o 5 mm Hg. Po 4 letech užívání perorální antikoncepce se rozvine hypertenze asi u 2 % žen. Proto je zejm. u žen s těžší nebo nekompenzovanou hypertenzí, KV onemocněním nebo zvýšeným KV rizikem vhodné volit jinou formu antikoncepce, např. nitroděložní systémy (27).

Substituce estrogeneru po menopauze riziko hypertenze významně nezvyšuje, zejm. při volbě bezpečnějších cest podání, jako je transdermální nebo intravaginální. Doporučit lze i nefarmakologické postupy (zdravá strava, cvičení, akupunktura, antistresové techniky, bylinné přípravky), které zmírňují příznaky menopauzy a mohou snížit i TK (28).

Česká data ukazují, že ženy prodlužují život mužům, naopak to ale neplatí. Naděje dožití ženatých mužů ve věku 30 let je o 25 % vyšší než u mužů svobodných. V absolutním vyjádření představuje tento rozdíl

Obr. 5. Doporučení pro antihypertenzní farmakoterapii (A) (17) a rozdíly v preskripci jednotlivých tříd antihypertenziv mezi ženami a muži (B) (18)**Obr. 6.** Hypertenzní onemocnění v těhotenství je KV rizikový faktor (23)

V porovnání se ženami po více porodech bez hypertenze v těhotenství



9,7 roků. U svobodných mužů byla zjištěna vyšší incidence hypertenze než u mužů ženatých, u svobodných žen je incidence hypertenze naopak nižší v porovnání se ženami vdanými (29).

Projekt časného záchytu hypertenze a dyslipidemie Srdce v hlavě

Na včasný záchyt KV rizikových faktorů je zaměřen projekt Srdce v hlavě, který spustila společnost Servier pod odbornou záštitou a ve spolupráci se specialisty. Jde o edukační projekt pro pacienty zaměřený především na hypertenzi a dyslipidemii. Jeho cílem je přivést neléčeného pacienta k lékaři včas a vychovat jej k lepší adhezenci. Strategii je poukazovat na závažná zdravotní rizika a na nutnost adhezence k antihypertenzní a hypolipidemické léčbě. Od listopadu 2024 funguje webová stránka tohoto projektu www.srdcevhlave.cz. Pacienti zde naleznou statistiky a fakta, která ukazují, proč je třeba tyto KV rizikové faktory řešit, kalkulačku pro výpočet BMI, test rizikových faktorů, informace pro všechny typy jedinců z cílové skupiny a každý měsíc jsou zde publikovány nové články (30).

Závěr

Faktory ovlivňující rozvoj hypertenze a KV riziko jsou pohlavně specifické a uplatňují se ve všech fázích života. U žen jde o faktory spojené s těhotenstvím, menopauzou, gynekologickými chorobami či podáváním hormonů. Tento fakt vyžaduje individuální přístup k léčbě hypertenze u žen, který by měl zohlednit fázi reprodukce, stav menopauzy a gynekologické zdraví pacientky (31).

Kdy a jak léčit pacienty se zvýšeným krevním tlakem

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

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

Nová kategorie zvýšeného krevního tlaku v doporučeních Evropské kardiologické společnosti

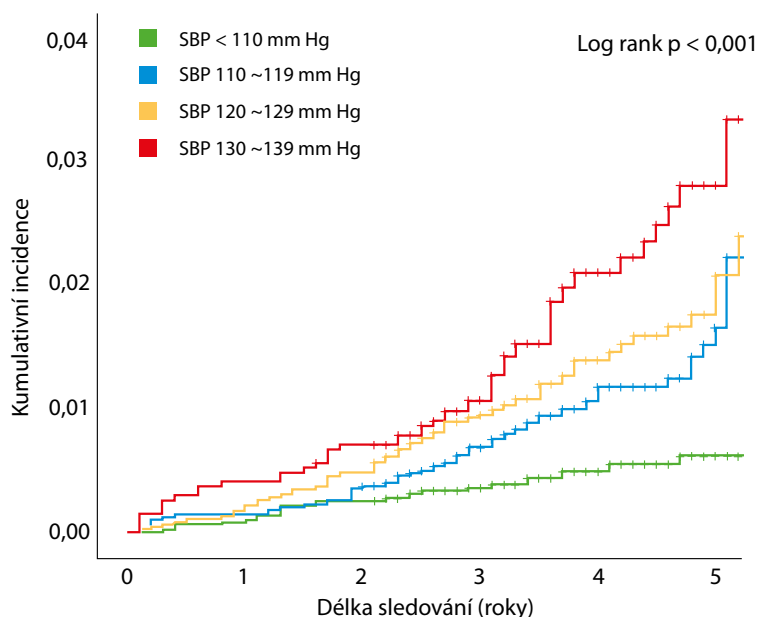
V září 2024 byla publikována nová doporučení ESC pro léčbu zvýšeného TK a hypertenze. Velkou novinkou v těchto doporučeních je kategorie zvýšeného TK definovaného jako hodnoty 120–139/70–89 mm Hg při měření v ordinaci (32). Hypertenze a zvýšený TK je již několik desetiletí hlavním rizikovým faktorem KV příhod a zkrácení délky života prožitého ve zdraví. Riziko KV příhod u osob v primární prevenci bez jiných KV rizikových faktorů začíná stoupat od hodnot STK 110 mm Hg a diastolického tlaku krve (DTK) 70 mm Hg (35). Riziko KV příhody je v porovnání s jedinci s STK <110 mm Hg u osob s STK 110–119 relativně zvýšené o 79 % (HR 1,79, 95% CI 1,19–2,71), u osob s STK 120–139 mm Hg více než dvojnásobně (HR 2,03, 95% CI 1,40–3,28) (Obr. 7) (35). Navíc zhruba 30 % ztracených let života prožitých ve zdraví z důvodu KV onemocnění připadá na jedince s STK 115–140 mm Hg. To jsou pádné důvody, proč se na tyto pacienty více zaměřit.

Pokud je u pacienta v ordinaci naměřen zvýšený TK (120–139/70–89 mm Hg), je nutno ověřit diagnózu měřením TK mimo ordinaci, a to prostřednictvím domácího nebo ambulantního monitorování TK (HBPM nebo ABPM). Provedení těchto vyšetření je doporučeno, kdykoliv je to možné. Hraniční hodnoty TK při ABPM a HBPM jsou nižší než při měření TK v ordinaci, zvýšený TK je definován hodnotami 120–134/70–84 mm Hg. HBPM a ABPM pomůže vyloučit hypertenzi bílého pláště a odhalit případnou maskovanou hypertenzi. Jejich provádění je doporučeno i v průběhu léčby hypertenze ke sledování účinnosti antihypertenzní léčby a rozhodnutí o její titraci (32).

Vliv léčby zvýšeného krevního tlaku na riziko kardiovaskulárních příhod

Metaanalýza dat 344 716 pacientů ze 48 studií prokázala, že farmakologické snížení TK o 5 mm Hg je provázeno poklesem rizika KV příhod o 10 %, a to o 11 % u jedinců s KV onemocněním a o 9 % bez

Obr. 7. Riziko KV příhod dle hodnoty STK u osob v primární prevenci bez jiných KV rizikových faktorů (35)



KV onemocnění (37). U podskupiny pacientů v primární prevenci s STK v rozmezí 130–139 mm Hg vede jeho farmakologické snížení o 5 mm Hg k poklesu rizika KV příhod o 11 % a rizika CMP o 27 % (37).

Studie SPRINT (38) porovnávala standardní a intenzivní léčbu TK s cílovými hodnotami STK <140 mm Hg vs. <130 mm Hg u osob s STK >130 mm Hg bez diabetu se zvýšeným KV rizikem (po KV příhodě, s chronickým onemocněním ledvin [CKD] s eGFR 20–60 ml/min, s 10letým KV rizikem >15% nebo starších 75 let). TK byl měřen automaticky bez přítomnosti zdravotníka, přičemž je známo, že naměřené hodnoty jsou v takovém případě až o 10 mm Hg nižší než při měření v ordinaci. Po 1 roce léčby bylo dosaženo průměrného STK 136,2 mm Hg při standardní léčbě a 121,4 mm Hg při intenzivní léčbě. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval infarkt myokardu, akutní koronární syndrom (AKS), CMP, srdeční selhání nebo úmrtí z jakýchkoliv příčin. U skupiny s intenzivní antihypertenzní léčbou v porovnání se standardní léčbou bylo zjištěno významně nižší relativní riziko primárního složeného parametru o 25 % (HR 0,75, 95% CI 0,64–0,89) i úmrtí z jakýchkoliv příčin o 27 % (HR 0,73, 95% CI 0,60–0,90) (Obr. 8 A, B) (38). Analýza podskupin rozdělených podle vstupních hodnot STK ukázala větší přínos intenzivního snížení STK ve všech tercilech, přičemž největší přínos byl pozorován u tercilu s STK <132 mm Hg (Obr. 8 C) (38).

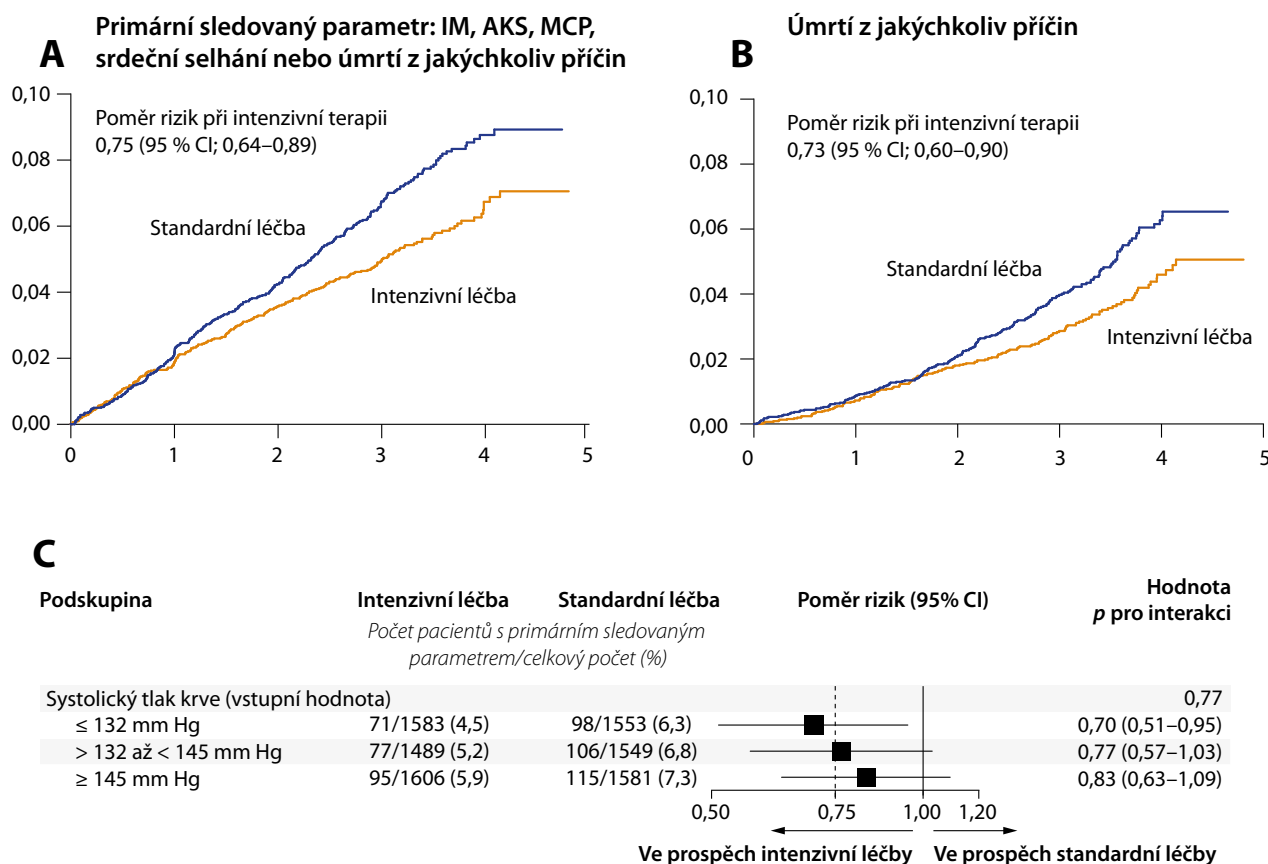
Intenzivní snižování TK bylo ale také spojeno se zvýšením relativního rizika hypotenze (o 67 %), synkopy (o 33 %) a akutního poškození ledvin nebo renálního selhání (o 66 %) (38). Následná analýza dat ze

studie SPRINT ukázala, že z intenzivního snižování TK profitují jen vysoce rizikové pacienti ve dvou vyšších kvartilech 10letého KV rizika (3. kvartil: KV riziko 18,2–28,9 %, 4. kvartil: KV riziko >28,9 %). V těchto kvartilech KV rizika byl v porovnání dolními 2 kvartily zjištěn nižší počet pacientů, které je nutné léčit, aby se zabránilo 1 KV příhodě, a to 67 ve 3. kvartilu a 38 ve 4. kvartilu KV rizika, a současně vyšší počet pacientů, které je třeba léčit, aby došlo k 1 závažné nežádoucí příhodě (125, resp. 250) (39).

Důkazy podporující farmakoterapii u zvýšeného krevního tlaku

Studie STEP (40) hodnotila intenzivní kompenzaci TK u starších pacientů. Zařadila jedince ve věku 60–80 let s STK naměřeným zdravotníkem v ordinaci >140 mm Hg. Byli randomizováni k intenzivní kompenzaci k cílovým hodnotám STK 110–129 mm Hg, nebo k běžné kompenzaci k cílovému STK 130–150 mm Hg. Dosaženo bylo průměrného STK 135,3 mm Hg s běžnou kompenzací a 127,5 mm Hg s intenzivní kompenzací. Intenzivní léčba vedla k významnému snížení relativního rizika primárního sledovaného parametru, který zahrnoval AKS, CMP, srdeční selhání, koronární revaskularizaci, fibrilaci síní a úmrtí z KV příčin, o 26 % (HR 0,74, 95% CI 0,60–0,92, $p = 0,007$). Z nežádoucích příhod byla intenzivní léčba spojena pouze se zvýšením rizika hypotenze (relativně o 32 %), přičemž výskyt hypotenze činil při intenzivní léčbě jen 3,4 %. Nebylo zjištěno zvýšení rizika závratí, synkopy, zlomenin ani poklesu renálních funkcí (40). Studie ESPRIT (41) hodnotila intenzivní kompenzaci TK u pacientů s vysokým KV rizikem.

Obr. 8. Pokles rizika KV příhod (A) a celkové mortality (B) při intenzivním snižování TK u osob s STK >130 mm Hg se zvýšeným KV rizikem v porovnání se standardní léčbou ve studii SPRINT, včetně analýzy podskupin (C) (38)



Zařazení byli jedinci starší 50 let, přičemž vysoké KV riziko bylo definováno jako manifestní KV onemocnění nebo ≥ 2 rizikové faktory zahrnující věk > 60 let u mužů či > 65 let u žen, diabetes mellitus, dyslipidemie a kouření. TK byl měřen v ordinaci zdravotníkem. Intenzivní kompenzace byla vedena k cílovému STK < 120 mm Hg, běžná kompenzace k cílovému STK < 140 mm Hg. Dosaženo bylo průměrného STK 134,8 mm Hg při intenzivní kompenzaci a 119,1 mm Hg při běžné kompenzaci. Relativní riziko primárního složeného sledovaného parametru, který zahrnoval infarkt myokardu, koronární či jinou revaskularizaci, hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti pro nově vzniklé srdeční selhání, CMP a úmrtí z KV příčin, snížila intenzivní kompenzace v porovnání s běžnou kompenzací TK o 12 % (HR 0,88, 95% 0,78–0,99, $p = 0,028$) bez ohledu na přítomnost diabetu nebo anamnézu CMP. Z nežádoucích příhod bylo ve skupině s intenzivní léčbou zjištěno pouze zvýšené riziko synkopy, vyskytla se ale jen u 0,4 % intenzivně léčených. Při intenzivní léčbě nedošlo ke zvýšení rizika hypotenze, pádů, elektrolytových abnormalit ani akutního poškození ledvin (41).

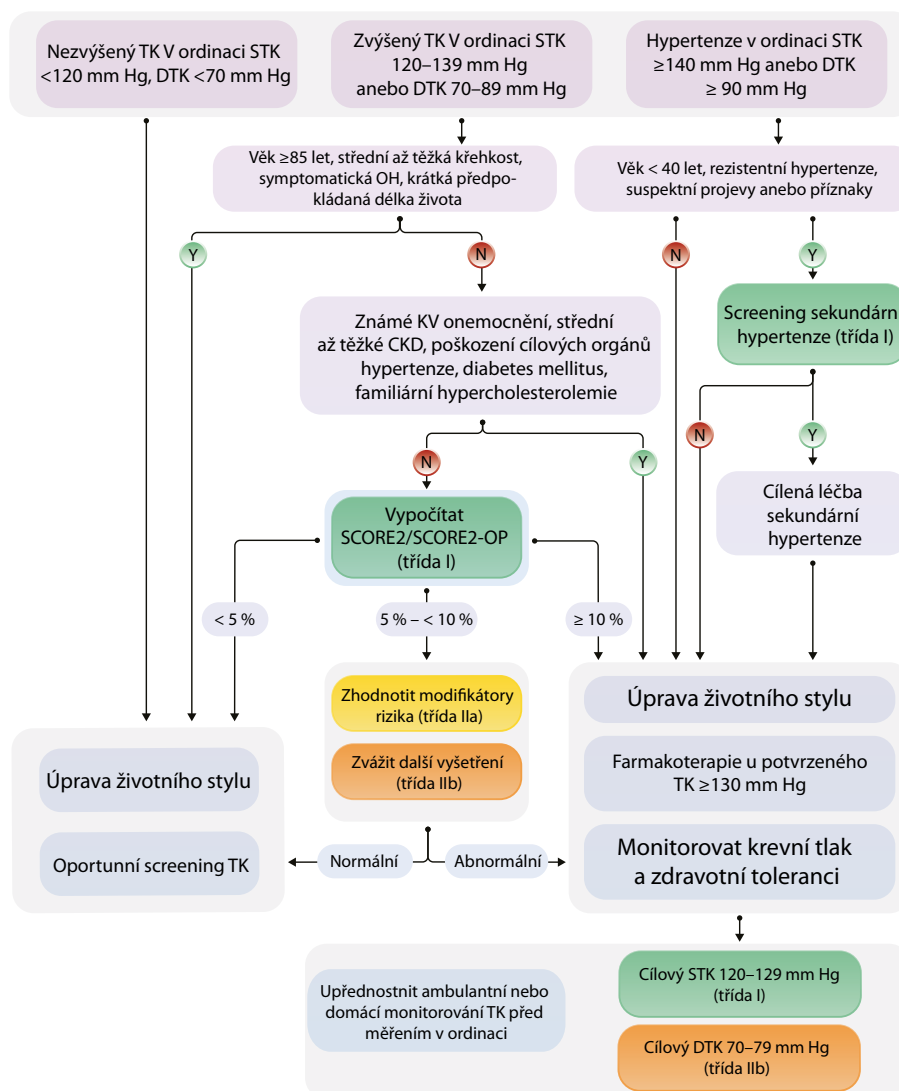
Podobné výsledky přináší také nová studie BPROAD (42), ve které byla hodnocena intenzivní kontrola TK u pacientů s diabetem

2. typu. Zařazení byli jedinci starší 50 let se zvýšeným KV rizikem, STK > 130 mm Hg při antihypertenzní léčbě nebo > 140 mm Hg u neléčených. TK byl měřen v ordinaci zdravotníkem, cílem intenzivní kompenzace byla hodnota STK < 120 mm Hg, cílem běžné kompenzace STK < 140 mm Hg. Dosaženo bylo průměrného STK 132,2 mm Hg s intenzivní léčbou a 121,6 mm Hg s běžnou léčbou. Ve skupině s intenzivní léčbou bylo zjištěno významné snížení relativního rizika složeného parametru zahrnujícího nefatální CMP, nefatální infarkt myokardu, srdeční selhání a úmrtí o 21 % (HR 0,79, 95% CI 0,69–0,90, $p < 0,001$). Z nežádoucích příhod zvýšila intenzivní léčba v porovnání s běžnou kompenzací TK pouze riziko symptomatické hypotenze, která byla ale zaznamenána jen u 0,1 % účastníků. Nezvýšilo se riziko arytmií, elektrolytové nerovnováhy, pádů, synkopy ani akutního selhání ledvin (42).

Jak léčit pacienty se zvýšeným tlakem

ESC u jedinců se zvýšeným TK naměřeným v ordinaci (120–139/70–89 mm Hg) nově doporučuje (Obr. 9) posoudit stav pacienta ve 4 krocích: zhodnotit přítomnost KV onemocnění, stanovit predikované 10leté KV

Obr. 9. Algoritmus doporučené léčby hypertenze a zvýšeného TK dle ESC z roku 2024 (32)



riziko, zjistit přítomnost pohlavně specifických i obecných modifikátorů rizika a zvážit provedení dalších vyšetření zpřesňujících KV riziko (32).

Pokud má pacient KV onemocnění, střední/těžké CKD, postižení cílových orgánů hypertenze nebo srdeční selhání, je doporučeno ihned indikovat úpravu životního stylu. Farmakologická léčba má být nasazena, jestliže po 3 měsících nedojde ke snížení TK pod 130/80 mm Hg. Stejná opatření jsou doporučena u pacientů s 10letým KV rizikem dle SCORE2, SCORE2-OP nebo SCORE2-Diabetes $\geq 10\%$ (32). Opatření je ovšem třeba u pacientů starších 85 let, křehkých nemocných a jedinců s ortostatickou hypotenzí.

Pokud má pacient 10leté KV riziko 5 až $<10\%$, je třeba posoudit přítomnost modifikátorů rizika, jako je rodinná anamnéza aterosklerotického KV onemocnění, autoimunitní onemocnění (např. revmatoidní artritida), závažné duševní onemocnění, špatný socio-ekonomický stav, u žen také gynekologickou anamnézu včetně gestačního diabetu, gestační hypertenze, preeklampsie, předčasných porodů, opakovaných potratů nebo mrtvorozenosti (32).

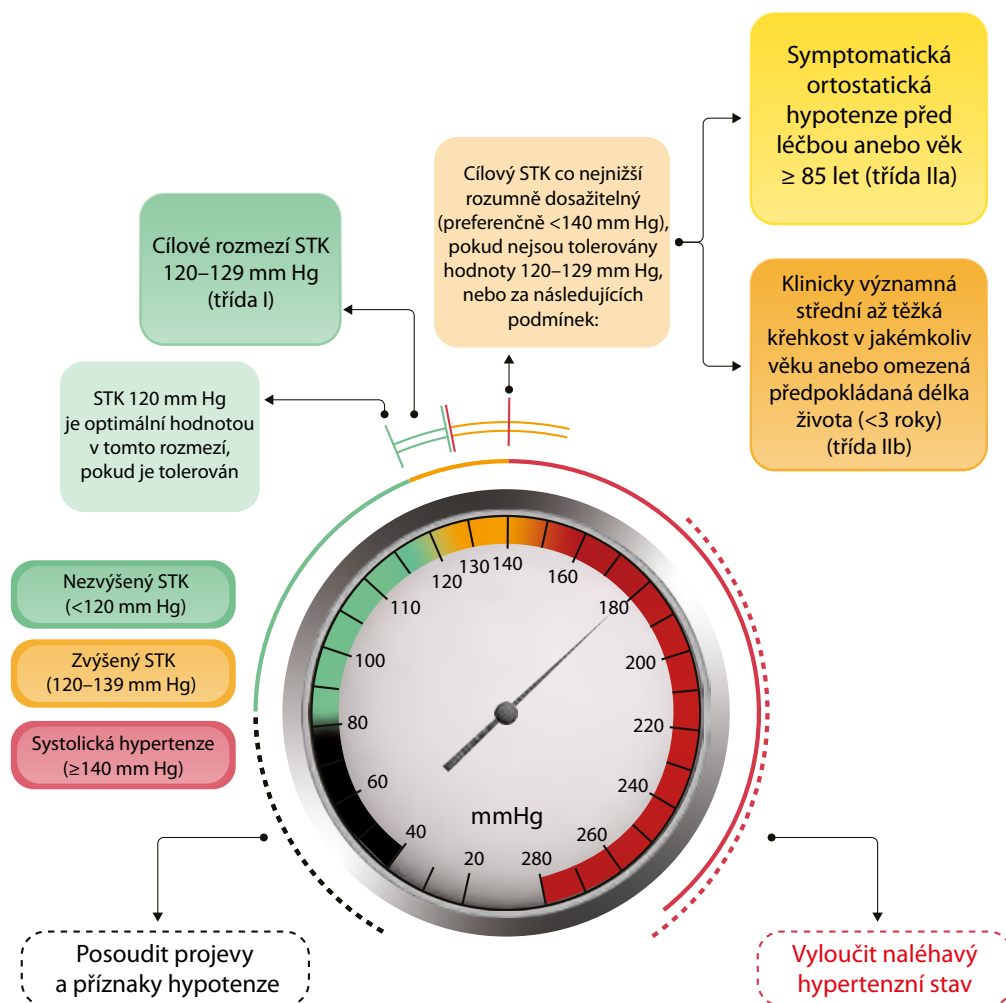
Dalším významným faktorem při rozhodování o léčbě zvýšeného TK je přítomnost postižení cílových orgánů hypertenze. Je potřeba posoudit funkci ledvin dle eGFR a poměru albumin : kreatinin v moči (ACR), nález na EKG, echokardiografický nález, srdeční biomarkery, nález na karotických tepnách (ultrasonografie) a případně koronárních tepnách

(CT srdce). U pacientů, kteří mají KV riziko dle SCORE2 5 až $<10\%$ nebo maskovanou hypertenzi, hypertenzi bílého pláště nebo netradiční KV rizikové faktory, hovoří o přítomnosti postižení některého z cílových orgánů hypertenze pro nasazení nebo intenzifikaci antihypertenzní léčby. Dalšími parametry zpřesňujícími KV riziko u osob s hodnotou SCORE 5 až $<10\%$, které je možné posoudit, jsou koronární kalciové skóre (rizikové jsou hodnoty >75 . percentilem pro daný věk a pohlaví), rozsah aterosklerózy karotických nebo femorálních tepen, rychlost šíření pulzní vlny, NT-proBNP a vysoce senzitivní srdeční troponin (32).

Cílovou hodnotou STK je 120–129 mm Hg, optimálně by se v případě tolerance měly hodnoty STK pohybovat okolo 120 mm Hg (Obr. 10) (32).

Jako iniciační farmakologický postup je u pacientů se zvýšeným TK doporučena antihypertenzní monoterapie. Pokud není s monoterapií do 3 měsíců dosaženo požadované cílové hodnoty STK, je doporučena dvojkombinace antihypertenziv, preferenčně ACEI/ARB + BKK/diuretikum. Dalším krokem při nedosažení kompenzace je trojkombinace antihypertenziv (nejlépe ACEI/sartan + BKK + diuretikum) v nízkých dávkách. Společnost Servier nabízí přípravky pro monoterapii i kombinovanou antihypertenzní léčbu ve fixních kombinacích, a to perindopril, perindopril + amlodipin, perindopril + indapamid, perindopril + bisoprolol a perindopril + amlodipin + indapamid.

Obr. 10. Kategorie a cílové hodnoty STK dle doporučení ESC z roku 2024 (32)



PRESTARIUM[®] NEO COMBI

perindopril arginin/indapamid



Kontroluje TK
i u hypertoniků
s DM2^{1,2}

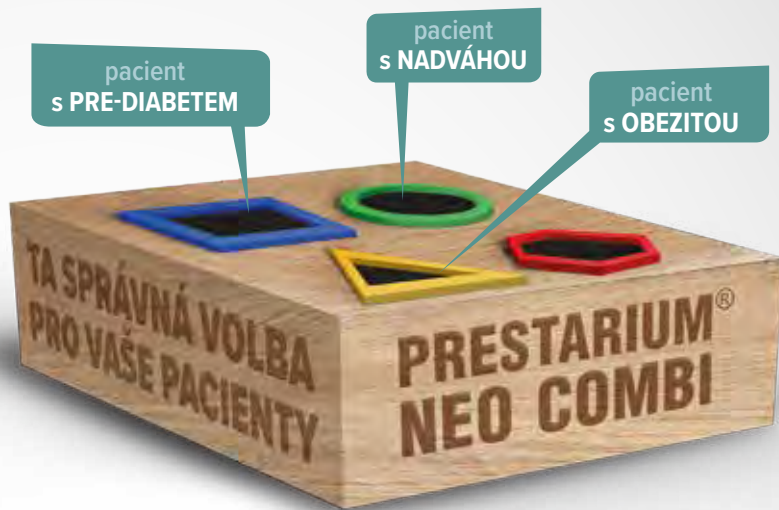
pacient
s DM2



pacient
s PRE-DIABETEM

pacient
s NADVÁHOU

pacient
s OBEZITOU



Reference: 1/ Farsang C. et al., Adv Ther. 2011; 38:1776-1790. 2/ Blood Press. 2013; 22 Suppl 1:3-10.

Zkrácená informace o přípravku PRESTARIUM[®] NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a 10 mg/2,5 mg: PRESTARIUM[®] NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a PRESTARIUM[®] NEO COMBI 10 mg/2,5 mg je kombinací dlouhodobě působícího inhibitoru ACE s diuretikem. **Složení¹:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg perindopril-argininu, resp. 10 mg, odpovídající 3,395 mg, resp. 6,79 mg perindoprilu, a 1,25 mg, resp. 2,5 mg indapamidu. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Terapeutické indikace²:** Léčba esenciální hypertenze u dospělých; přípravek Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným perindoprilem. Přípravek Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podáváním současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání²:** Jedna tableta přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg, resp. 10 mg/2,5 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem. **Starší pacienti:** Prestarium Neo Combi 1 tableta denně, Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg a 10 mg/2,5 mg: můžou být léčeni, pokud je normální renální funkce a po zvážení odpovědi krevního tlaku. Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg: kreatinin v plazmě musí být přizpůsoben vzhledu k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví. **Porucha funkce ledvin:** provádí se pravidelná kontrola kreatininu a draslíku. Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg: Clearance kreatininu (CrCl) > 60 ml/min není nutná úprava dávkování. CrCl 30–60 ml/min doporučuje se zahájit léčbu vhodnou dávkou kombinace jednotlivých monokomponent. CrCl < 30 ml/min léčba je kontraindikována. Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg: CrCl < 60 ml/min léčba je kontraindikována. **Kontraindikace²:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jiné inhibitory ACE, na sulfonamidy nebo na kteroalkoly pomocnou látku. Angioedém v anamnéze (Quinckeův edém) ve spojitosti s podáním ACE inhibitoru (viz bod upozornění). Hledatími/idiopatické angioedémy. Současné užívání přípravku Prestarium Neo Combi s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Hypokalemie. Závažná porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) u přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg. Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (CrCl < 60 ml/min) u přípravku Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg. Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg nesmí být nasazeno dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz bod Interakce a Zvláštní upozornění²). Mimosložení léčba vedoucí ke kontaktu krve se zapomě nabitým povrchem (viz bod Interakce²). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Zvláštní upozornění²). Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod Varování, těhotenství a kojení). Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností s přípravkem nemá být používán u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčným dekompenzovaným srdečním selháním. **Upozornění²:** Zvláštní upozornění: Nedoporučuje se současné podávání s lithiem, s draslíky šetřícími diuretiky a solemi draslíku. **Dualní blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proto se dualní blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu nedoporučuje. Pokud je léčba dualní blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutrocytopenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie:** používání s mimořádnou opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu allopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **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 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intersticiální angioedém:** okamžité vysazení léčby a monitorování až do úplného vymizení symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s raskadotilem, 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 raskadotrilu, mTOR inhibitorů a gliptiny. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi během desenzibilizační léčby jedním blankotřídním (včel, vosy). Prestarium Neo Combi má být s opatrností používán u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a nemá být podáván u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jelem. Je možné těmto reakcím předjet dočasným vysazením inhibitoru ACE alespoň na 24 hodin před léčbou. **Anafylaktoidní reakce u pacientů s nízkým krevním tlakem,** se stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascites: léčba má být zahájena v nižší dávce a dávka postupně zvyšována. **Náhla hypotenze při preexistující depleci sodíku** (zejména při stenóze renální arterie): po obnově uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek. **Závažné srdeční selhání (stupeň IV)/srdeční insuficience:** zahájení léčby pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. **Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofičtí kardiomyopatie:** používat s opatrností u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory. **Ateroskleróza:** zahájení léčby nízkou dávkou u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrální oběhovou nedostatečností. **Suchořka kašel.** **Hladiny draslíku:** pravidelné monitorování. **Hyperkalemie:** může vyvolat selhání ledvin a někdy fatální arytmie; je doporučeno časté monitorování hodnot draslíku v krvi v případě renální insuficience, zhoršených renálních funkcí, věku > 70 let, diabetu mellitu; zahájení léčby pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou; dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolické acidozy a souběžného užívání draslíkových diuretik a soli draslíku nebo v případě pacientů užívajících jiné léky související se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Hypokalemie:** může způsobit svalové poruchy. **Jejména v souvislosti se závažnou hypokalemií,** byly hlášeny případy rhabdomyolýzy; vysoké riziko pro starší pacienty a/nebo podvylžené jedince, cirhotické pacienty s edémy a ascites, koronární a srdečně selhávající pacienty a pacienty s dlouhým QT intervalem; častější monitorování je nezbytné nutně ve všech těchto případech; napomáhá rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. **Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčiny v séru** může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigována sérová hořčina. **Hladiny sodíku:** nutno stanovit ještě před zahájením léčby; sledování hladiny sodíku musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou. **Hyponatémie** se hypovolemii mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. **Současné ztráta chloridových iontů** může vést k sekundární kompenzaci metabolické alkalóze (výskyt a stupeň tohoto jevu je malý). **Hyperkalemie:** přerušení léčby až do vyšetření funkce příštích tělesek. **Plazmatické hladiny hořčiny:** bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčiny močí, což může mít za následek hypomagnezémii. **Hypomagnezémie:** zvýšená tendence k záchvatům křečí. **Anestezie:** jeden den před operací je doporučeno přerušit léčbu. **Dědičná porucha intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukoza-galaktáza malabsorbe:** přípravek nemá být podáván. **Sodík:** Prestarium Neo Combi je v podstatě „bez sodíku“ (obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě). **Diabetici:** v případě hypokalemie by měla být pečlivě monitorována glykemie. U pacientů s inzulín-dependentním diabetem mellitem není léčba přípravkem Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg vhodná, protože, má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou. **Etnické rozdíly:** vyšší výskyt angioedému a zřejmě méně účinný na snížení krevního tlaku u černošské populace ve srovnání. **Pediatrická populace:** účinnost a snášenlivost nebyla stanovena. **Sportovci:** může vyvolat pozitivní reakci u antidopingových testů. **Choroidální edém, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným komorovým úhlem:** primární léčbou je o ne nejrychlejší vyloučení pacientů z užívání léčby. Pokud se nitroční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. **Rizikovými faktory pro rozvoj akutního komorového úhlu** mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze. **Interakce²:** **Kontraindikace:** aliskiren (u pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin), mimosložení léčba nebo poruchou funkce ledvin), mimosložení léčba sakubitrilu/valsartanu, aliskiren (u jiných pacientů, než diabetiků nebo s poruchou funkce ledvin), lithium, kalium šetřící diuretika a soli draslíku, současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Baklofen, nesteroidní antinfektiva (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), antiaritmika, léky vyvolávající torsades de pointes, deprese, příjem, výrazná, pruritus, makulopapulární vyrážka, svalové křeče. **Méně časté:** ezofagie, hypoglykemie, hypomagnezémie změny nálad, deprese, poruchy spánku, somnolence, synkopa, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, angioedém kopřivka, purpura, hyperkalemie, fotosenzitivní reakce, penepie, artralgie, myalgie, renální insuficience, erektilní dysfunkce, bolest na hrudi, malátnost, periferní otoky, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád, renální selhání. **Vzácné:** zhoršení psoriázy, únava, zvýšená hladina bilirubinu a jaterních enzymů v krvi, hypomagnezémie, hypomagnezémie anémie/oligurie, pacienti nepřítomné sekrece anti-diuretického hormonu (SIADH), zjevně. **Velmi vzácné:** rinorea, leukopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, pancytopenie, hyperkalemie, zmatenost, časná močková příhoda, možná sekundární k nadměrné hypotenzi u vysoké rizikových pacientů, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), angina pectoris a infarkt myokardu (možné sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoké rizikových pacientů), ezofagie, pneumonie, pankreatitida, hepatitida, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu, renální selhání. **Není známo:** Raynaudův fenomén, torsades de pointes (potenciálně fatální), hepatální encefalopatie (v případě jaterní insuficience), myopie, rozmazané vidění, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální edém, svalová slabost, rhabdomyolýza, možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematosus, EKG – prodloužení QT intervalu, zvýšená hladina glukózy a kyseliny močové v krvi. **Předávkování²:** Prestarium Neo Combi je kombinovaný přípravek obsahující argininovou sůl perindoprilu, inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu, a indapamid, derivátu sulfonamidu, farmakologickým účinkem k thiazidovým diuretikům, s antihypertenzivním účinkem na systolický a diastolický arteriální tlak v poloze vleže i vstoj. **Uchovávaní:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 a 90 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Camot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrační číslo: 58/502/06-C (10 mg/1,25 mg), 58/215/09-C (10 mg/2,5 mg). **Datum poslední revize textu:** 15.5.2023 (5 mg/1,25 mg), 5.5.2023 (10 mg/2,5 mg). Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a uhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/ceny-a-uhraady-levic/prehledy-cen-a-uhrad-levic/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 307, www.servier.cz

Závěr

V doporučeních ESC z roku 2024 byla nově vyčleněna skupina „zvýšeného krevního tlaku“ s hodnotami TK 120–139/70–89 mm Hg naměřenými v ordinaci. Důkazy z recentních studií podporují intenzivní léčbu zvýšeného TK u pacientů s vysokým KV rizikem. U pacientů s manifestní

KV příhodou, rizikem SCORE2 >10 %, diabetem, CKD, přítomností dalších rizikových faktorů nebo orgánového poškození je při STK >130 mm Hg přetrvávajícím i po 3měsíční nefarmakologické intervenci doporučena farmakoterapie ke snížení STK k cílové hodnotě 120–129 mm Hg.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Ghazi L, Bello NA. Hypertension in Women Across the Lifespan. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Jun 19;23(8):43.
- NRHS 2010–2023.
- Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 1;5(3):19–26.
- Cífková R, et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2015–2018. *Studie Czech post-MONICA*. *Cor Vasa*. 2020;62:6–15.
- Bager JE, Manhem K, Andersson T, et al. Hypertension: sex-related differences in drug treatment, prevalence and blood pressure control in primary care. *J Hum Hypertens*. 2023 Aug;37(8):662–670.
- LPZ 2010–2023.
- Gerdts E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Dec 7;43(46):4777–4788.
- Gerdts E, Izzo R, Mancusi C, et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. 2018 May 1;258:257–261.
- Millett ER, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018 Nov 7;363:k4247.
- Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7):761–763.
- Bruno RM, Vidal Petiot E. Sex-specific pathways from vascular ageing to cardiac damage: unfavourable pulse pressure trajectories induce atrial fibrillation in women. *Eur Heart J*. 2025 Apr 7;46(14):1301–1303.
- Sharashova E, Gerdts E, Ball J, et al. Long-term pulse pressure trajectories and risk of incident atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J*. 2025 Apr 7;46(14):1291–1300.
- Wright JT, Williamson PK, Snyder JK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103–2116.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10;366(9489):895–906.
- Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006 Nov;24(11):2163–2168.
- Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010 May;24(5):336–344.
- Cífková R. Praktická doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pro léčbu arteriální hypertenze z roku 2024. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2024;2:6–17.
- Dal Canto E, Theunisse SL, Bots ML, et al. Sex differences in the prescription of anti-hypertensive medications in primary care patients. *BJGP Open*. 2025 Feb 20;BJGPO.2024.0116.
- Yeo WJ, Abraham R, Surapaneni AL, et al. Sex Differences in Hypertension and Its Management Throughout Life. *Hypertension*. 2024 Nov;81(11):2263–2274.
- Táborský M, Linhart A, Kociánová W, et al. Doporučené postupy ESC pro léčbu zvýšeného krevního tlaku a hypertenze z roku 2024. *Cor Vasa*. 2025;67(Suppl.1):4–88.
- Jírová J, Komenda M, Pařízek A, et al. Rodičky podle komplikací v těhotenství (otevřená data) NZIP 2023. Dostupné na: <https://www.nzip.cz/data/1624-rodicky-komplikace-ťehotenstvi-otevrena-data>.
- Honigberg MC, Riise HKR, Daltveit AK, et al. Heart Failure in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy: Insights From the Cardiovascular Disease in Norway Project. *Hypertension*. 2020 Nov;76(5):1506–1513.
- Davis GK, Henry A, Arnott C, Brown MA. The long-term cardiovascular impact of hypertension in pregnancy – A missed opportunity. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2021 Jun;61(3):474–477.
- Tayal U, Kallis C, Massen GM, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Long-Term Risk of Dilated Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2025 Apr 2: 10.1001/jamacardio.2025.0328.
- Hauspurg A, Marsh DJ, McNeil RB, et al; NICHD nuMoM2b and NHLBI nuMoM2b Heart Health Study Networks. Association of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration in Early Pregnancy With Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Hypertension. *JAMA Cardiol*. 2022 Mar 1;7(3):268–276.
- Fardoun M, Dehaini H, Shaito A, et al. The hypertensive potential of estrogen: An untold story. *Vascul Pharmacol*. 2020 Jan;124:106600.
- Kalenga CZ, Dumanski SM, Metcalfe A, et al. The effect of non-oral hormonal contraceptives on hypertension and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Rep*. 2022 May; 10(9):e15267.
- Kalenga CZ, Metcalfe A, Robert M, et al. Association Between the Route of Administration and Formulation of Estrogen Therapy and Hypertension Risk in Postmenopausal Women: A Prospective Population-Based Study. *Hypertension*. 2023 Jul;80(7):1463–1473.
- Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F. Associations of marital status with diabetes, hypertension, cardiovascular disease and all-cause mortality: A long term follow-up study. *PLoS One*. 2019 Apr 22;14(4):e0215593.
- www.srdcevlhve.cz
- Norris CM, Tegg NL, Ahmed SB, et al. Women's Heart Health and the Menopausal Transition: Two Faces of the Same Coin. *CJC Open*. 2023 Oct 6;6(2Part B):327–333.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912–4018.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2224–2260.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982–3021.
- Zheng R, Xu Y, Li M, et al; 4C Study Group. Examining the Linear Association Between Blood Pressure Levels and Cardiovascular Diseases in the Absence of Major Risk Factors in China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022 Sep;15(9):008774.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):165–182.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021 May 1; 397(10285):1625–1636.
- SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103–2116.
- Phillips RA, Xu J, Peterson LE, et al. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 17;71(15):1601–1610.
- Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al; STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1268–1279.
- Liu J, Li Y, Ge J, et al; ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomized trial. *Lancet*. 2024 Jul 20;404(10449):245–255.
- Bi Y, Li M, Liu Y, et al; BPROAD Research Group. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025 Mar 27;392(12):1155–1167.

Specifická léčba ATTR kardiomyopatie mění osudy pacientů

Na sympoziu společnosti Pfizer se přednášející ohlédlí za posledními 7 roky, které změnilы životy pacientů s kardiomyopatií na podkladě transthyretinové amyloidózy (ATTR-CM).

Prof. Paleček poukázal na přibývajícím počet diagnostikovaných pacientů s ATTR-CM díky zvýšenému povědomí o této nemoci a dostupnosti neinvazivní diagnostiky. Potvrzuje to i průzkum provedený v českých centrech pro srdeční amyloidózu. Na ATTR je třeba myslet u pacientů se srdečním selháním, s arytmiemi a převodními poruchami, obrazem hypertrofické kardiomyopatie ve vyšším věku, podezření by měla vzbudit dekapitace arteriální hypertenze, elevace NT-proBNP neodpovídající tíži srdečního selhání, či extrakardiální manifestace, jako je syndrom karpálního tunelu, spontánní ruptura m. biceps brachii, spinální stenóza a polyneuropatie. Primárním vyšetřením pro vzetí podezření na ATTR srdce je echokardiografie, která ukáže zesílení stěny levé komory a přítomnost dalších známek suspektní amyloidové kardiomyopatie. Diagnostický algoritmus zahrnuje kombinaci dedikované scintigrafie (techneciem značené bisfosfonáty) a krevního testu na vyloučení plazmocelulární dyskrázie. Většina pacientů s ATTR tak může být diagnostikována neinvazivně, pouze u menší části je nutná biopsie srdce. Léčba se dělí na podpůrnou a specifickou. Ze specifické léčby je v současné době dostupný tafamidis (Vyndaqel®), který stabilizuje tetramery transthyretinu (TTR). V klinické studii ATTR-ACT prokázal 30% snížení celkové mortality u pacientů s ATTR-CM, což bylo následně potvrzeno i v reálné praxi. Tafamidis byl zařazen do doporučených postupů pro léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti a v České republice je hrazen u nemocných se srdeční ATTR ve funkčních třídách NYHA I nebo II v centrech pro ATTR. Pro zlepšení prognózy pacientů je potřebné časné nasazení léčby. Doc. Kubánek se zaměřil na to, jak zlepšit identifikaci pacientů s ATTR-CM pomocí správné interpretace běžných klinických nálezů a v jakých skupinách nemocných po této diagnóze pátrat. Ukázal, že je dobré současně posoudit nález na EKG a na echokardiografii. Lze využít nové markery pro záchyt tohoto onemocnění. Jde o tzv. indexy EKG/echo, konkrétně o nízkou voltáž QRS komplexů z končetinových svodů společně s tloušťkou interventrikulárního septa $\geq 1,6$ cm, o poměr mezi sumou voltáží QRS komplexů a maximální tloušťkou stěny levé síně $< 7,8$ mV/cm. Mezi rizikové skupiny, u nichž je třeba po ATTR-CM pátrat, patří starší pacienti se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí levé komory (EFLK), s aortální stenózou, s fibrilací síní nebo trvalou kardiostimulací, pokud jsou doprovázeny ztluštěním stěn levé komory.

MUDr. Poloczková se věnovala arytmiím u pacientů se srdeční amyloidózou. Jejich prevalence je u této populace kolem 60 %. Jsou špatně tolerovány, provázeny výraznými symptomy a intolerancí nebo kontraindikací řady farmak. Vyskytují se poruchy převodního systému, fibrilace síní (FS) a také komorové arytmie. V doporučených postupech je jejich léčba popsána velmi stručně z důvodu nedostatku kvalitních důkazů. Při léčbě FS je nyní u pacientů s méně pokročilým onemocněním preferována kontrola rytmu. Pro kontrolu frekvence lze využít β -blokátory a amiodaron. Terapeutickou možností se stává také katéetrová ablace, která se jeví jako bezpečná, zejm. v časných stádiích onemocnění. Elektrická kardioverze (EKV) má u časných stadií srovnatelný efekt jako u jiných diagnóz, v pozdějších stádiích je spojena s vyšším rizikem komplikací. V případě recidivy fibrilace síní není opakovaná EKV doporučena. Nelze ji opakovat. Antikoagulační léčba se má podávat bez ohledu na skóre CHA2DS2-VASC. Je nutno počítat s vyšším rizikem intrakardiální trombózy i přes antikoagulační léčbu či sinusový rytmus. U vysoce rizikových pacientů může být indikován uzávěr ouška levé síně. V případě bradyarytmií může být nutná kardiostimulace. Implantace ICD je indikována v sekundární prevenci, v primární prevenci jsou kritéria pro implantaci nejednoznačná. Nové možnosti léčby ATTR-CM mohou zabránit progresi onemocnění do pokročilejších stadií, kdy je léčba arytmií obtížnější. MUDr. Aiglová představila stagingové systémy srdeční amyloidózy a demonstrovala významné rozdíly v celkovém přežití pacientů v jednotlivých stádiích onemocnění. Zdůraznila progredující charakter ATTR-CM, kdy při postupné akumulaci amyloidu v myokardu zůstává dlouho zachován funkční stav pacienta, kvalita života, EFLK a renální funkce a pak náhle dochází k prudkému poklesu s nárůstem kardiologických hospitalizací. Tento vývoj ukazuje optimální terapeutické okno a podtrhuje potřebu včasné identifikace pacientů a zahájení léčby ATTR-CM. K dispozici je systém monitorování, který přesně definuje progresi onemocnění na základě klinických a funkčních markerů, laboratorních biomarkerů, výsledků zobrazovacích vyšetření a EKG. V současné době jsou již dostupné dlouhodobé výsledky léčby tafamidisem. V prodlouženém

60měsíčním sledování pacientů ze studie ATTR-ACT zajistil tafamidis významně lepší celkové přežití, pokud byl nasazen při vstupu do studie, než při nasazení o 30 měsíců později. Přínos tafamidisu byl zjištěn jak u pacientů se vstupní EFLK < 50 %, tak ≥ 50 %. Mezinárodní registr THAOS zahrnující typickou populaci pacientů s ATTR-CM ukázal celkové přežití po 2,5 letech léčby tafamidisem 84,4 % a bez této léčby 70,0 %, po 3,5 letech 76,8 vs. 59,3 %. Přínos tafamidisu byl doložen také z hlediska vlivu na funkci myokardu a nález na MR srdce u pacientů s ATTR-CM.

Současná diagnostika a specifická léčba ATTR včetně situace v ČR

Přednášel prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D.

Centrum pro choroby myokardu a perikardu

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

Nárůst zachycených případů divoké formy transthyretinové amyloidózy

Transthyretin (TTR, dříve zvaný prealbumin) je tetramerický protein produkovaný téměř výlučně játry a normálně přítomný v séru. Jeho fyziologickou funkcí je transport thyroxinu a retinol-vázacího proteinu. Genetická mutace a dosud neobjasněnou cestou i stárnutí vedou k disociaci homotetrameru na monomery, které agregují do fibrilární β -struktury rezistentní na degradaci a tvoří podklad amyloidových depozit a rozvoje transthyretinové amyloidózy (ATTR) (1). Genetická mutace je zodpovědná za hereditární formu onemocnění, která je v ČR velmi vzácná. Naopak zjištěných sporadických (divokých, wt) forem ATTR přibývá.

Ještě v roce 2012 bylo publikováno, že TTR srdeční amyloidóza je relativně vzácné onemocnění s pomalou progresí, které je klinicky dobře tolerováno (2). V současné době se odborníci shodují na tom, že ATTR je nejčastější amyloidózou současnosti. Od roku 2006, kdy je k dispozici neinvazivní diagnostika srdeční ATTR, výrazně přibýlo pacientů s ATTR kardiomyopatií (ATTR-CM), především s její divokou formou (3). Podle aktuálních dat nejde vůbec o vzácné onemocnění. Byla zjištěna u 12,5 % případů hypertrofické kardiomyopatie, 9,7 % případů srdečního selhání, 8,7 % případů aortální stenózy, 7,6 % případů převodních poruch a je také zachycena u 0,52 % jedinců vyšetřených kostní scintigrafií z nekar-diovaskulární indikace (4).

Nálezy suspektní pro srdeční wtATTR

Zvážit možnou přítomnost ATTR je třeba nejen u pacientů se srdečním selháním, ale i s arytmiemi, jako jsou AV blokády, LAHB/LBBB, potřeba trvalé kardiostimulace, či s fibrilací síní. Na ATTR je třeba pomýšlet v diferenciální diagnostice hypertrofické kardiomyopatie u starších jedinců a též u nemocných vyššího věku s aortální stenózou. Podezření by měla vzbudit dekapitace arteriální hypertenze, disproporce přítomnosti zesílených stěn levé komory s normální/nízkou voltáží QRS na EKG, nález na MR s typickým vzorcem LGE a výrazně prodlouženým T1 relaxačním časem či výrazná elevace BNP/NT-proBNP, neodpovídající tíži srdečního selhání. Suspektní je ATTR také v případě extrakardiálních manifestací, jako je syndrom karpálního tunelu, méně často spontánní ruptura m. biceps brachii, spinální stenóza, polyneuropatie (5).

Primárním vyšetřením při suspektní ATTR je echokardiografie, která ukáže zesílení stěny levé komory a další suspektní echokardiografické nálezy.

Nejčastější manifestací ATTR je srdeční selhání, což prokázal i průzkum, který probíhal v roce 2024 ve všech českých centrech pro srdeční ATTR amyloidózu (6). Ze 118 případů ATTR vedlo k podezření na toto onemocnění v 61,9 % srdeční selhání, ve 12,7 % asymptomatický nález na echokardiografii, v 6,8 % fibrilace nebo flutter síní, v 6,8 % nález na scintigrafii (99mTc-DPD scanu) provedené z jiné indikace, ve 3,4 % aortální stenóza, ve 2,5 % symptomatická bradykardie vyžadující kardiostimulaci, dále cévní mozková příhoda, nález na MR a spinální stenóza (vždy v 1,7 %) a v 0,8 % polyneuropatie (6).

Pro záchyt je velmi podstatný syndrom karpálního tunelu, který má nejméně 50 % všech pacientů s ATTR wt (častěji oboustranný). Tento syndrom předchází v průměru o 5–10 let manifestaci wtATTR-CM (7). Český průzkum ukázal výskyt syndromu karpálního tunelu v anamnéze 53,9 % pacientů v době vyslovení podezření na ATTR-CM (6).

Znalost manifestací ATTR znamená časnější diagnostiku, tj. zachycení onemocnění v méně pokročilé fázi. Vliv šíření informací o tomto onemocnění je spojen s nárůstem podílu případů srdeční ATTR zachycených ve stadiu 1, který činil v období 2007–2011 42,6 % a v období 2017–2021 vzrostl na 55,8 % (3). V českém průzkumu měli zachycení pacienti se srdeční ATTR v 66,1 % třídu NYHA I/II (6).

Časnější diagnostika ATTR je spojena s lepší prognózou pacientů, což dokládají data o lepším 60měsíčním přežití bez příhod u pacientů se srdeční ATTR i ATTRwt v období 2017–2021 v porovnání s obdobím 2007–2011 (3).

Diagnostika srdeční ATTR

Algoritmus diagnostiky srdeční amyloidózy je graficky znázorněn na obrázku 1 (5). K diagnostice ATTR srdce dnes u většiny nemocných stačí neinvazivní metody bez nutnosti bioptického průkazu. Diagnózu lze stanovit na základě pozitivní scintigrafie pomocí technecium značených bisfosfonátů (nejčastěji Tc-99 m DPD scanu) stupně 2 či 3+ v kombinaci s absencí laboratorních známek plazmocelulární dyskrázie (tj. není zjištěn abnormální poměr FLC κ/λ a sérový, resp. močový paraprotein), což prokázala multicentrická studie s 1217 pacienty se suspektní ATTR-CM (8). Výsledky byly následně validovány v další multicentrické studii s 3 354 pacienty se suspektní či histologicky verifikovanou srdeční amyloidózou, která ukázala, že kombinace scintigrafie a krevního testu má 97% specifitu pro diagnózu ATTR (9). Doplní se vždy genetické vyšetření k vyloučení či potvrzení dědičné formy ATTR.

Vzhledem k tomu, že DPD scan není specifický pro ATTR amyloidózu, je důležitá kombinace obou vyšetření. Pokud je zjištěn na scintigrafii stupeň 0 a výsledek krevního testu je negativní (není zjištěna plazmocelulární dyskrázie), je srdeční amyloidóza (AL/ATTR) vysoce nepravděpodobná. Pokud je ale při scintigrafickém stupni 0 výsledek hematologických testů pozitivní, může se jednat o AL amyloidózu (primární amyloidóza s lehkými řetězci), a je třeba v tomto smyslu pacienta

dále dovyšetřit. U pacientů s pozitivním výsledkem scintigrafie a negativním krevním testem se v případě stupně 2 nebo 3 jedná o srdeční ATTR, v případě stupně 1 je podezření na časnou formu ATTR a je třeba histologické potvrzení (biopsie srdce). To je doporučeno i u pacientů a pozitivní scintigrafií 2 a 3 a pozitivním výsledkem hematologického vyšetření k jasnému vyloučení AL formy amyloidózy (Obr. 1) (5).

Ve zmíněném českém průzkumu stačila neinvazivní diagnostika u 62,7 % pacientů se srdeční ATTR (6). Stále ještě ale existuje skupina pacientů se srdeční ATTR, u nichž je ke stanovení diagnózy potřebná biopsie srdce.

Terapie srdeční ATTR

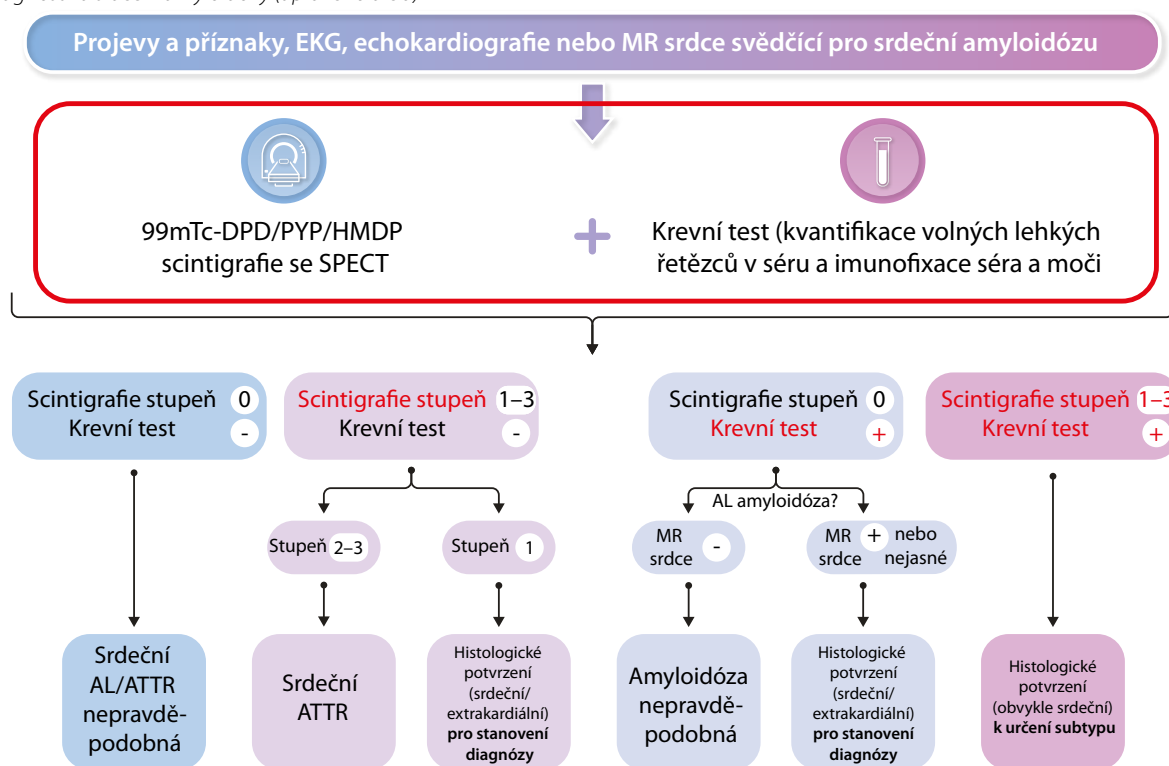
Léčbu srdeční ATTR dělíme na podpůrnou a specifickou. Podpůrná léčba zahrnuje především terapii srdečního selhání, terapii arytmií a pře-

vodních poruch a prevenci kardioembolie (10). Specifická léčba ATTR může být zaměřena na jeden ze tří cílů: 1) potlačení produkce TTR v játrech (farmakologicky či u dědičné formy ATTR v podobě transplantace jater), 2) disrupci/resorpci již vytvořených amyloidních TTR fibril pomocí monoklonálních protilátek, nebo 3) stabilizaci tetrameru TTR (Obr. 2) (11, 16–19).

Tafamidis v léčbě srdeční ATTR

Největšího pokroku bylo dosud dosaženo na poli stabilizace TTR, a to při využití léčby tafamidisem. Ve studii ATTR-ACT publikované v roce 2018 vedlo jeho podávání u 441 pacientů se srdeční ATTR ke snížení celkové mortality o 30 % (HR 0,70, 95= CI 0,51–0,96, $p = 0,0259$) v průběhu 30měsíčního sledování (Obr. 3) (12). To je velmi příznivý výsledek, jakého nebylo v léčbě srdečního selhání stran ovlivnění samotné celkové mortality dosaženo v poslední dekádě s žádnou moderní

Obr. 1. Diagnostika srdeční amyloidózy (upraveno dle 5)

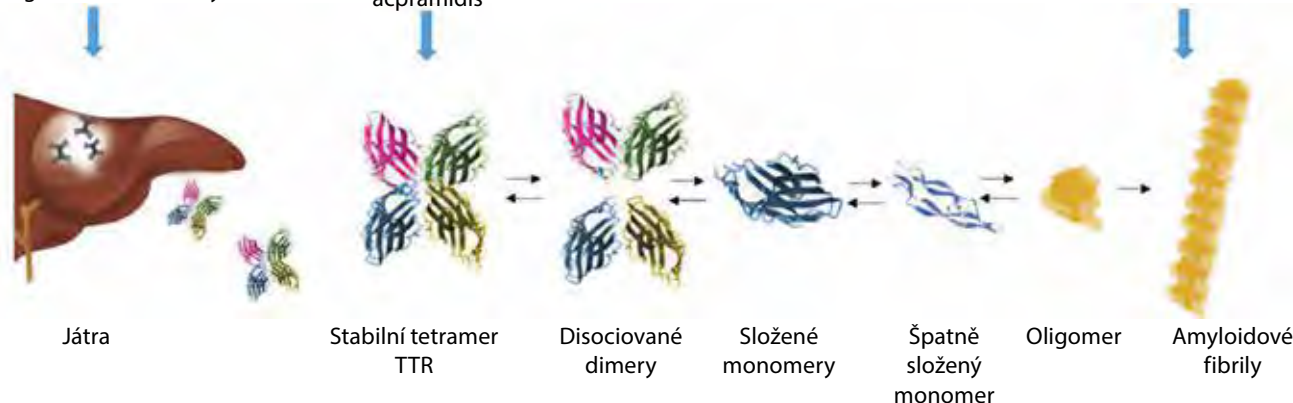


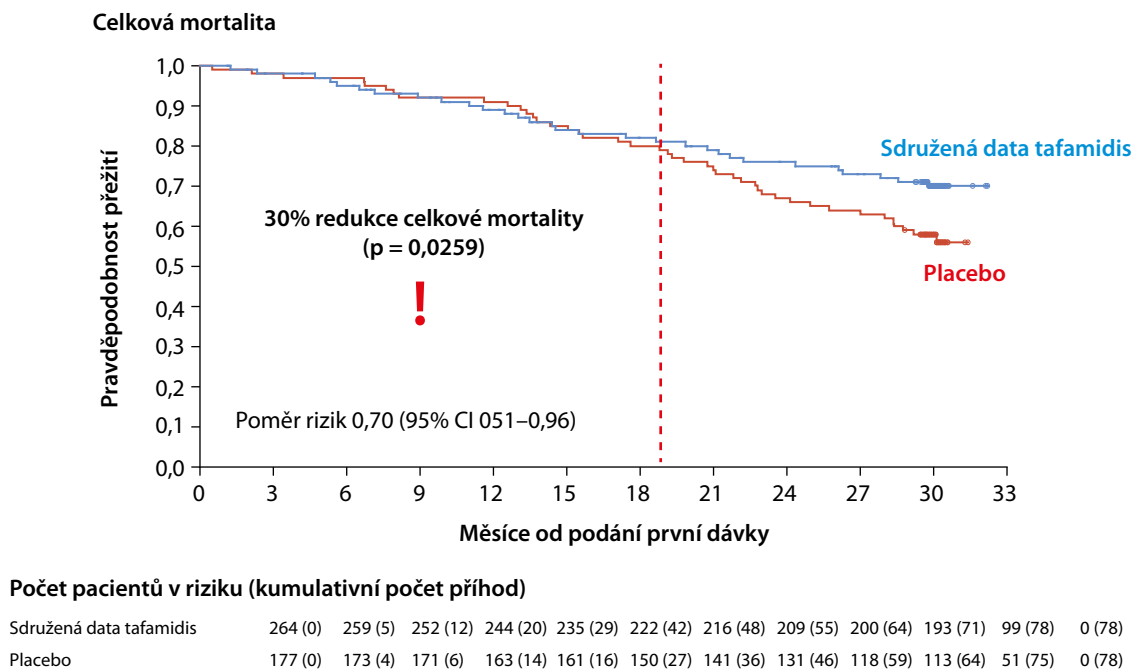
Obr. 2. Místa možného terapeutického zásahu u ATTR (upraveno dle 11, 16–19)

Potlačení produkce TTR:
transplantace jater (ATTRv)
malé interferující RNA
oligosence nukleotidy

Stabilizace TTR:
tafamidis
acpramidis

Disrupce/resorpce TTR fibril:
monoklonální protilátky



Obr. 3. Snížení celkové mortality u pacientů se srdeční ATTR-CM při léčbě tafamidisem ve studii ATTR-CT (12)

farmakologickou léčbou v monoterapii (např. SGLT2 inhibitory nebo ARNI). zhruba po 19 měsících léčby, což podtrhuje význam časného nasazení tafamidisu. I data z reálné praxe (nezávislý celosvětový registr THAOS zahrnující přes 1 000 pacientů) potvrzují přínos tafamidisu na přežití nemocných se srdeční ATTR. Po 2,5 letech léčby bylo naživu 84,4 % pacientů léčených tafamidisem a 70,0 % bez této léčby, po 3,5 letech 76,8 vs. 59,3 % (13).

Na základě výsledků studie ATTR-ACT byl tafamidis zařazen do doporučení ESC pro diagnózu a léčbu srdečního selhání z roku 2021 u pacientů se srdeční ATTR se symptomy třídy NYHA I nebo II ke zmírnění symptomů a snížení hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a celkové mortality s úrovní důkazů IB (14). V této indikaci je tafamidis v ČR také hrazen pro specifickou léčbu srdeční wtATTR v Centrech pro ATTR amyloidózu (15).

K těmto centrům patří:

- II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN, Praha
- Klinika kardiologie, IKEM, Praha
- I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno
- I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc
- Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

Tafamidis se podává v tabletách v dávce 61 mg 1x denně. Léčba se ukončuje v případě setrvalého zhoršení do funkční třídy NYHA IV, poklesu GRF pod 25 ml/min/1,73 m², progredující těžké hepatopatie, neovlivnitelné těžké malnutrice, závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou tafamidisem, jiného závažného onemocnění s životní prognózou do 12 měsíců či rozvoje těžké demence či jiného devastujícího neurologického onemocnění (15).

V současné době probíhá výzkum dalších nových látek pro léčbu ATTR, jako je patisiran nebo vutrisiran, které potlačují produkci TTR

v játrech, dalšího stabilizátoru tetrameru TTR acoramidisu, či různých forem protilátek pro odbourávání amyloidových fibril.

Závěr

ATTR je patrně nejčastější formou systémové amyloidózy v současnosti. Znalost klinických manifestací (kardiálních i extrakardiálních) vede k časnější diagnóze choroby, a tím i k lepší prognóze nemocných, což dokládají i reálná česká data. Většina nemocných se srdeční ATTR je diagnostikována neinvazivní cestou na základě negativního laboratorního krevního testu na AL amyloidózu v kombinaci s jasně pozitivním scintigrafickým vyšetřením. Pouze u části nemocných je nutné k finalizaci diagnózy provést biopsii myokardu. Léčba ATTR srdce je podpůrná a specifická, chorobu modifikující. V České republice je specifická léčba srdeční wtATTR v podobě p. o. terapie tafamidisem dostupná v 5 dedikovaných centrech. Je hrazena u pacientů v aktuální funkční třídě NYHA I či II.

Nové přístupy k diagnostice ATTR-CM a její screening v rizikových populacích

Přednášel doc. MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Pomocí farmakoterapie je dnes možné ATTR-CM stabilizovat, předejít závažným kardiovaskulárním příhodám a snížit mortalitu nemocných. Nejsilnější data jsou k dispozici pro pacienty s třídou NYHA I a II. Proto je zásadní časná identifikace onemocnění.

Interpretace nálezu na EKG a echokardiografii pro lepší záchyt ATTR-CM

Zlepšit identifikaci ATTR-CM lze pomocí správné interpretace běžných klinických nálezů na EKG a echokardiografii.

Klinické podezření na srdeční amyloidózu by mělo vzniknout u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF), s fibrilací síní (FS) či atrio-ventrikulární (AV) bloádou, zejm. v případě extrakardiálních projevů, jako je syndrom karpálního tunelu, ruptura šlachy bicepsu, neuropatie, tvorba hematomů, proteinurie, gastrointestinální potíže či neuropatie. Suspektní je výrazné zvýšení BNP/NFproBNP, které neodpovídá tíži srdečního selhání. Při porovnání nálezu na EKG a na echokardiografii svědčí pro srdeční amyloidózu normální nebo snížená voltáž QRS komplexu, která neodpovídá ztlustění stěn na

echokardiografii. Na EKG by měly vzbudit podezření také raménkové blokády či obraz jizvy. Na echokardiografii je pro srdeční amyloidózu typické ztlustění stěny levé komory, pravé komory, septa síní, porucha longitudinální kontrakce, převaha postižení bazálních segmentů levé komory a perikardiální výpotek. Studie, která hodnotila úspěšnost umělé inteligence při záchytu srdeční amyloidózy na základě EKG a echokardiografie, ukázala plochu pod křivkou 0,85–0,91 při hodnocení samotné EKG, 0,89–1,0 při hodnocení samotné echokardiografie a využití obou vyšetření úspěšnost ještě zvýšilo (20).

Obr. 4. Záchyt srdeční amyloidózy s využitím EKG a echokardiografie (22)

1 Při echokardiografii: identifikace pacientů s varovnými známkami svědčícími pro srdeční amyloidózu

Hypertrofické srdce bez dilatace se zachovanou ejekční frakcí

- LVEDVI $\leq 85 \text{ ml/m}^2$
- IVS $\geq 12 \text{ mm}$ (ženy)
- IVS $\geq 13 \text{ mm}$ (muži)
- LVEF $\geq 50\%$



≥ 1 varovná známka (red flag)

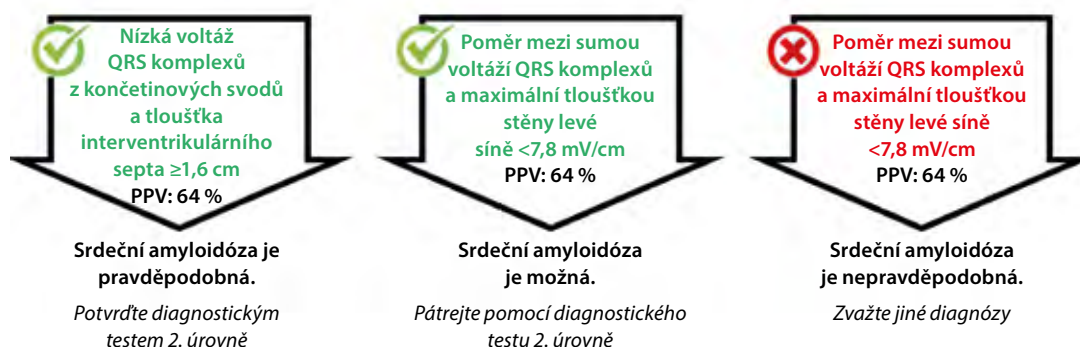
- ztlustění septa síní
- perikardiální výpotek
- restriktivní plnění levé komory
- granulární mikrostruktura myokardu levé komory
- ztlustění AV chlopní
- apikální sparing

2 Přidat informace z EKG, zhodnotit EKG/echo indexy



- Nízká voltáž QRS komplexů z končetinových svodů a tloušťka interventrikulárního septa $\geq 1,6 \text{ cm}$
- Poměr mezi sumou voltáží QRS komplexů a maximální tloušťkou stěny levé síně $< 7,8 \text{ mV/cm}$

3 Rozhodnutí o diagnostickém vyšetření 2. úrovně: společně posoudit EKG a echo a rozhodnout, zda jsou indexy EKG/echo splněny, či nikoliv.



U pacientů se srdeční AL amyloidózou je na EKG zjištěna nízká voltáž QRS komplexu v končetinových svodech v 55 % případů, u pacientů se srdeční ATTR jen ve 35 %. Tento nálezn je u nemocných s ATTR spojen s vyšším rizikem fibrilace síní, perikardiálního výpotku, s nižší masou levé komory a s horší systolickou funkcí první komory. U obou stavů je nízká voltáž v končetinových svodech spojena s horší prognózou (21).

Ke screeningu srdeční amyloidózy významně přispěly výsledky italské studie AC-TIVE. Analyzovala echokardiografické nálezy 5 315 pacientů starších 55 let. U 7 % byl echokardiografický nálezn suspektní z přítomnosti srdeční amyloidózy, tj. bylo přítomno ztlustění stěny levé komory + alespoň 1 rizikový ukazatel svědčící pro srdeční amyloidózu (red flag): ztlustění septa síní, perikardiální výpotek, restriktivní plnění levé komory, granulární mikrostruktura myokardu levé komory, ztlustění AV chlopní a apikální sparing. U 29 % těchto pacientů byla identifikována ATTR-CM. U kohorty nemocných s kompletním vyšetřením (EKG, echokardiografie i klinický obraz) bylo zhodnoceno, jak přispívá EKG a echokardiografie k diagnostice srdeční amyloidózy. Výsledky ukázaly, že důležitým parametrem pro diagnostiku ATTR-CM je suma všech QRS voltáží na 12svodovém EKG a její poměr k maximální tloušťce levé komory (<7,8 mV/cm). Plocha pod křivkou tohoto parametru pro úspěšnost zachytu ATTR-CM se blížila 0,90, měla pozitivní prediktivní hodnotu 64 % a negativní prediktivní hodnotu 96 % (Obr. 4) (22).

Je proto třeba posuzovat současně nálezn na EKG i na echokardiografii a využívat nové markery, které pomáhají identifikovat nemocné s ATTR.

Prevalence ATTR-CM u různých rizikových skupin

Potřebná je znalost výskytu ATTR-CM u různých rizikových skupin. Dobře známá je prevalence u pacientů s HFpEF, kde v populaci starší 60 let s tloušťkou interventrikulárního septa >12 mm dosahuje 13 % (23). U jedinců s chirurgickou náhradou aortální chlopně (SAVR) ve věku nad 65 let byla prevalence ATTR-CM 5,6 %, u pacientů s transkatérovou implantací aortální chlopně (TAVI) 16 % (24).

Méně jsou prozkoumané populace s fibrilací síní (FS) a s AV bloádami. U 121 nemocných s nově zjištěnou FS starších 65 let, kteří měli alespoň 1 rizikový ukazatel (red flag) svědčící pro ATTR činil zachyt ATTR-CM 8,3 %. Nemocní s ATTR-CM byli častěji muži, vyššího věku, měli vyšší hladinu NT-proBNP, větší tloušťku stěny levé komory a častěji u nich docházelo k recidivám FS (25). Na základě výsledků této studie je vhodné zvážit screening ATTR-CM u starších pacientů s nově vniklou FS, tloušťkou stěny levé komory ≥ 12 mm a dalším rizikovým ukazatelem svědčícím pro ATTR-CM.

Prevalence ATTR-CM byla hodnocena také u 128 pacientů s trvale implantovaným kardiostimulátorem starších 65 let. Byla u nich provedena echokardiografie, 99mTc-DPD-scintigrafie a odběr krve. Hypertrofie levé komory byla definovaná jako tloušťka septa komor ≥ 12 mm. Byla zjištěna u poloviny vyšetřených a ATTR-CM mělo 19 % z nich (tj. u 9 % z celého souboru) (26). Podobnou studii provedli také ostravští autoři, kteří zachytili ATTR-CM u 15 % pacientů s kardiostimulátorem (27).

Na ATTR-CM je tedy třeba pomyslet u pacientů:

- se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí,
- s aortální stenózou ve vyšším věku,

- s hypertrofickou kardiomyopatií nejasné etiologie,
- s oboustranným syndromem karpálního tunelu,
- s fibrilací síní / pokročilou AV bloádou a tloušťkou stěny levé komory ≥ 12 mm.

Závěr

Při diagnostice ATTR-CM je dobré korelovat nálezn na EKG a na echokardiografii. Nízká voltáž QRS komplexu je přítomna jen u 35 % nemocných s TTR a u 55 % nemocných s AL amyloidózou srdce. Novým markerem pro zachyt ATTR-CM je poměr mezi sumou QRS voltáží na 12svodovém EKG a maximální tloušťkou stěn levé komory. Jeho hodnota pod 7,8 mV/cm má pozitivní prediktivní hodnotu pro toto onemocnění 64 % a negativní prediktivní hodnotu 96 %. Na ATTR-CM je třeba myslet nejen u starších pacientů s HFpEF nebo s aortální stenózou, ale také s fibrilací síní nebo trvalou kardiostimulací, pokud jsou doprovázeny ztlustěním stěn levé komory.

Arytmie a náhlá smrt u ATTR

Přednášela MUDr. Hana Poloczková, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Arytmie u pacientů se srdeční amyloidózou

Srdeční amyloidózy jsou spojeny s častým výskytem arytmií s prevalencí kolem 60 %. Arytmie mají u srdeční amyloidózy multifaktoriální etiologii, která zahrnuje infiltraci amyloidem, diastolickou dysfunkci, dilataci levé síně, oxidativní stres aj. Objevují se jak bradyarytmie, tak tachyarytmie, dle typu amyloidózy a stadia onemocnění. Obecně jsou arytmie u pacientů se srdeční amyloidózou špatně tolerovány, vedou ke zhoršení hemodynamických parametrů a klinicky k výskytu palpitací, synkop, presynkop, symptomů srdečního selhání a jeho progresi s nárůstem počtu hospitalizací a zhoršením prognózy (28). Patofyziologicky se na vzniku arytmií podílí toxicita amyloidních fibril, ztlustění myokardu s rozvojem fibrózy, cytotoxický efekt amyloidních prekurzorů, infiltrace převodního systému amyloidem, infiltrace levé síně, celkový prozánětlivý stav organismu (29).

Mezi arytmiie u srdeční amyloidózy patří poruchy převodního systému (s prevalencí pokročilé AV bloády 3–40 %), fibrilace síní (nejčastější u wtATTR s prevalencí 27–84 %) a také komorové arytmie, (nesetrválá komorová arytmie je zachycena při 24hodinovém EKG u 18–74 % pacientů) (30).

V evropských doporučených postupech pro léčbu kardiomyopatií (5), FS (31), ventrikulárních arytmií (32), či pro resynchronizační terapii (33), ve stanovisku pracovní skupiny ESC pro srdeční amyloidózu (10) i v americkém konsenzu pro léčbu pacientů se srdeční amyloidózou (34) jsou části věnované léčbě arytmií u pacientů se srdeční amyloidózou poměrně stručné. Důvodem jsou omezená data z randomizovaných studií, z nichž jsou pacienti se srdeční amyloidózou často vyřazováni. K dispozici jsou proto většinou jen retrospektivní data, údaje z malých souborů pacientů a kazuistik. Dalším důvodem mohou být specifika populace se srdeční amyloidózou, jako je typ amyloidózy postihující myokard a pokročilost onemocnění, rychlá progresie u neléčených v porovnání s významným ovlivněním prognózy při podávání specifické

terapie, vysoký věk a křehkost pacientů, časté komorbidity či vysoké riziko komplikací.

Poruchy vedení vzruchu

Mezi poruchy vedení vzruchu u pacientů se srdeční amyloidózou patří dysfunkce sinoatriálního uzlu, AV blokáda, intraventrikulární poruchy vedení a raménkové blokády. Ve studii s 369 pacienty s ATTR, (z nichž mělo 71 % wtATTR) byla u 50 % nemocných se sinusovým rytmem zachycena AV blokáda I, u 50 % prodloužení komplexu QRS, v době stanovení diagnózy srdeční amyloidózy mělo 9,5 % pokročilou AV blokádu a její incidence po stanovení diagnózy byla 3,5 %/rok. Kardiostimulátor mělo v době diagnózy implantováno 10 % pacientů a u dalších 11 % byl implantován během 28 měsíců dalšího sledování (35). Rizikové faktory pro implantaci kardiostimulátoru v době diagnózy srdeční amyloidózy zahrnují FS v anamnéze (3,8násobné riziko), interval PR >200 ms (3,1násobné riziko) a komplex QRS >120 ms (4,7násobné riziko). Při kombinaci těchto faktorů riziko stoupalo až na 6,3násobek v případech výskytu všech 3 rizikových faktorů současně (36).

Podle nedávné práce je trvalá kardiostimulace po 1 roce nutná u 56 % pacientů a po 5 letech prakticky u 100 % nemocných se srdeční amyloidózou. Nutnost pravokomorové stimulace (u >40 % pacientů) má nepříznivý dopad v podobě poklesu ejekční frakce levé komory (EFLK), progresu srdečního selhání a rozvoje mitrální regurgitace. Příznivější prognóza byla zjištěna u nemocných s resynchronizační terapií, která byla spojena s lepší EFLK, menší mitrální regurgitací a méně výraznými symptomy (35). V poslední době se proto začala používat stimulace v oblasti levé raménkové oblasti (LBBAP), která je vhodná u pacientů s ATTR s AV blokádou se zachovanou EFLK a úzkým QRS komplexem. Tento postup snižuje mechanickou a elektrickou dyssynchronii, ovšem data pocházejí jen z malých souborů pacientů a kazuistických sdělení (37).

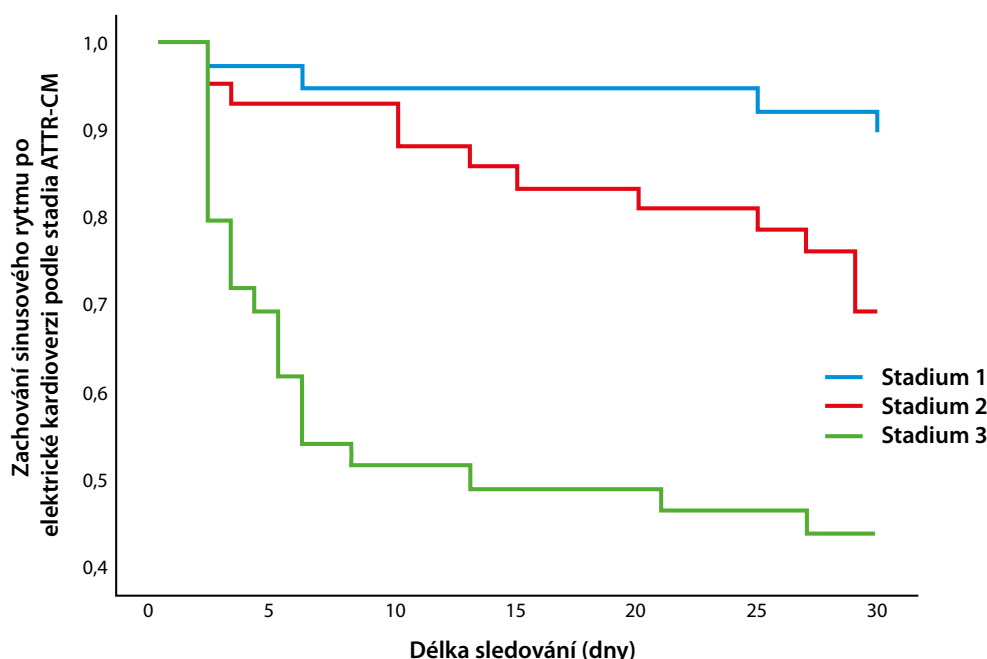
Fibrilace síní

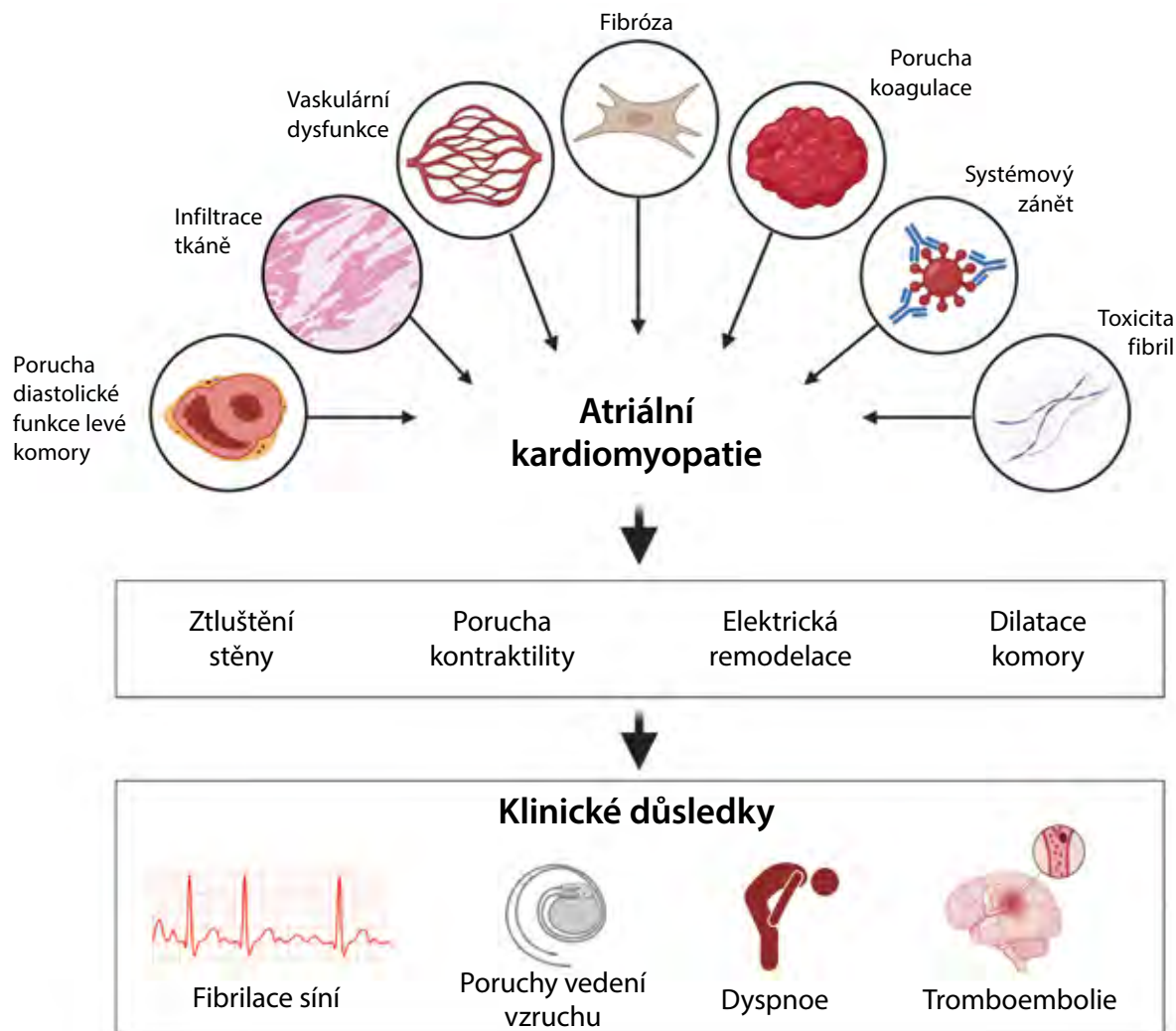
Prevalence FS u pacientů se srdeční amyloidózou je asi 44 %, u wtATTR je vyšší. Přítomnost FS zvyšuje riziko hospitalizací pro srdeční selhání, ale nemá vliv na celkovou mortalitu. Rizikové faktory vzniku FS zahrnují délku úseku PR > 200 ms, trvání komplexu QRS > 120 ms, dilataci levé síně, vyšší věk a stadium onemocnění. Výskyt FS stoupá se stadiem ATTR-CM: u 1. stadia dosahuje 61 %, u 2. stadia 70 % a u 3. stadia 76 %. S pokročilejším stadiem onemocnění také klesá pravděpodobnost zachování sinusového rytmu po elektrické kardioverzi (EKV) (Obr. 5) (35).

U pacientů s FS při srdeční amyloidóze je třeba mít na zřeteli vliv depozit amyloidu. Mají na svědomí rozvoj endomyokardiálního poškození a endoteliální dysfunkce, které jsou spolu s prozánětlivým stavem přítomným u amyloidózy příčinou hyperkoagulace. Neefektivní kontrakce levé síně spolu s hyperkoagulačním stavem silně predisponují ke vzniku intraatriální trombózy a následnému riziku kardioembolie (38). U každého takového pacienta je proto nutná účinná antikoagulační léčba bez ohledu na CHA2DS2VASC skóre, přičemž nebyl zjištěn rozdíl mezi podáváním přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) a antagonistů vitamínu K (VKA) (Obr. 6) (39). Atriální kardiomyopatie u pacientů se srdeční amyloidózou je příčinou elektromechanické síňové disociace, kdy neefektivní kontrakce levé síně zvyšují riziko intraatriální trombózy i při sinusovém rytmu (38).

V léčbě FS se u pacientů se srdeční amyloidózou využívá jak kontrola rytmu, která je preferována u pacientů s méně pokročilým onemocněním, tak kontrola frekvence. Terapie je často problematická z důvodu významné remodelace a dilatace levé síně, kontraindikovány jsou některá antiarytmika jako kalciové blokátory, propafenon a flecainid, medikace bývá špatně tolerována (zejm. vyšší dávky β -blokátorů), digoxin lze použít s opatrností, optimálně za monitorace hladin v séru. Upřednostňovány jsou nižší dávky β -blokátorů a amiodaron k udržení rytmu a ovlivnění frekvence.

Obr. 5. S pokročilejším stadiem ATTR-CM klesá pravděpodobnost zachování sinusového rytmu po elektrické kardioverzi (35)



Obr. 6. Atriální kardiomyopatie u srdeční amyloidózy (39)

Kontrola rytmu se snahou o udržení adekvátního srdečního výdeje má přínos zejm. v časných stádiích onemocnění. Provádí se také EKV, jejíž úspěšnost je v časných stádiích onemocnění srovnatelná s ostatními diagnózami, je ovšem spojena s častějšími recidivami. U pokročilejších stádií onemocnění je provázána vyšším rizikem komplikací, jako je bradykardie, komorové arytmie, hypoxie či cévní mozkové příhody. Před EKV je třeba provést transezofageální echokardiografické vyšetření k vyloučení přítomnosti intraatriálního trombu, který je přítomen asi u 30 % pacientů i přes antikoagulační léčbu. Opakovaná EKV není u pacientů se srdeční amyloidózou doporučena. Z antiarytmik je preferován amiodaron (popř. sotalol), který je dobře tolerován (28).

Použit lze také katérovou ablaci, i když jsou zatím k dispozici jen omezená data z malých retrospektivních studií. Tento postup je vhodný zejm. pro pacienty v časných stádiích onemocnění (třída NYHA I–II), výkon je bezpečný, u pokročilejšího onemocnění se objevuje více komplikací. Sinusový rytmus se během 3 měsíců udrží u 50–60 % pacientů (40).

S ohledem na riziko krvácení při trvalé antikoagulaci a na druhé straně na riziko kardioembolizace může být u rizikových pacientů indikován uzávěr ouška levé síně (41, 42).

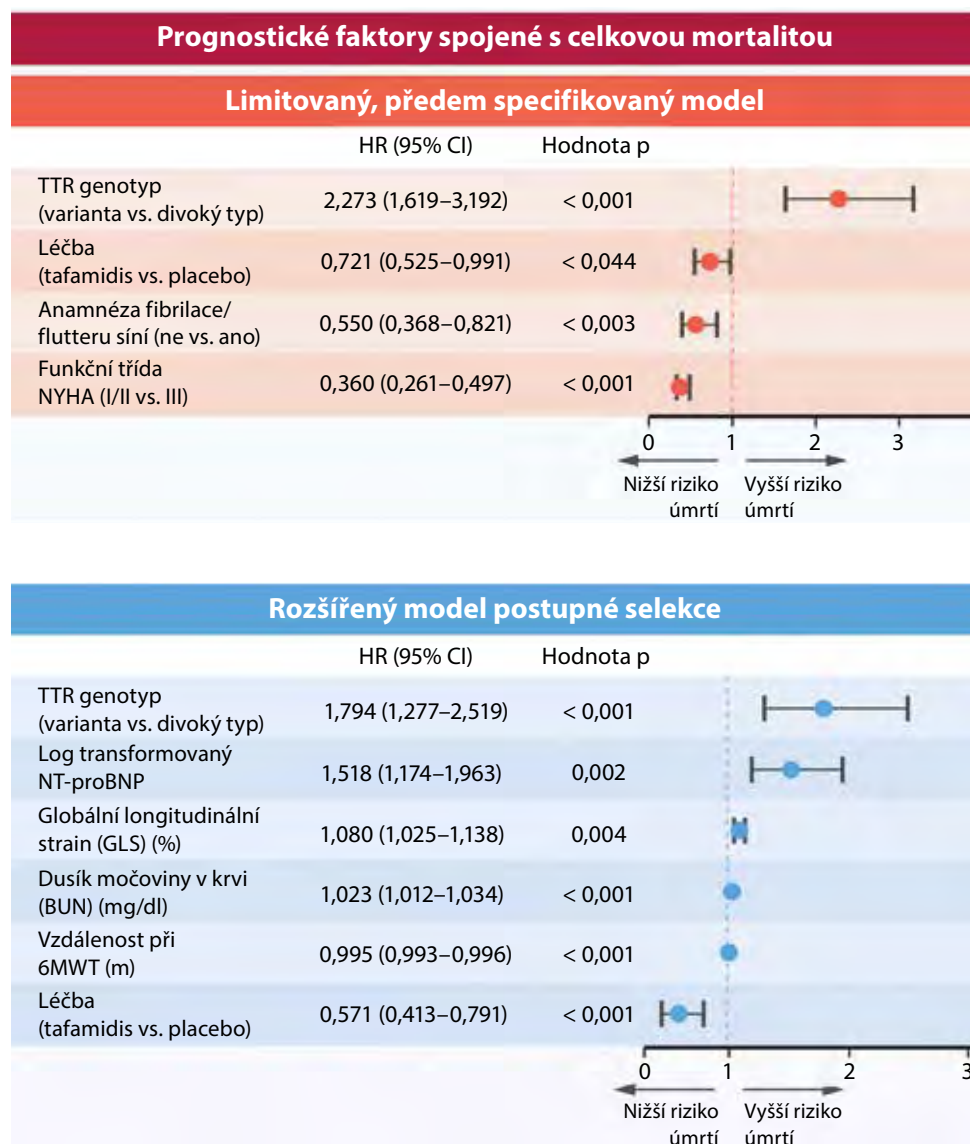
Co se týká výsledků studie ATTR-ACT srovnávající tafamidis a placebo v léčbě pacientů s ATTR-CM, nebylo zjištěno zvýšení mortality u nemocných s fibrilací síní. Důležitým poznatkem je současně také fakt, že přítomnost FS/flutteru síní neměla v této studii vliv na účinnost tafamidisu (Obr. 7) (43).

Komorové arytmie

Také komorové arytmie (komorové extrasystoly [KES], nesetřvalé komorové tachykardie [nsKT], setřvalé komorové tachykardie [sKT]) jsou časté u pacientů se srdeční amyloidózou, zejména u pacientů s AL-A. Dostupných dat je ale nedostatek, často jsou kontroverzní, retrospektivní, pocházejí převážně z kazuistik a observačních studií.

Prospektivní studie se 72 pacienty s wtATTR ukázala výskyt nsKT ve 44 % a KES v 98 %. Závažné komorové arytmie byly ale relativně málo časté. Prediktorem výskytu komorových arytmií byla snížená EFLK, výrazná hypertrofie a zvýšený end-systolický objem levé komory (44).

Prognostický vliv komorových arytmií stále není zcela jasný. Nelze použít klasický kalkulátor rizika náhlé smrti jako u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií, přičemž je ale náhlá srdeční smrt nejčastější příčinou úmrtí pacientů se srdeční amyloidózou. Umírají na ni 2/3 pacientů, zejména ale v důsledku bradyarytmií, elektromechanické

Obr. 7. Přítomnost fibrilace/flutteru síní neměla u pacientů s ATTR-CM ve studii ATTRA-ACT vliv na účinnost tafamidisu (43)

disociace a komorové fibrilace. Jde ovšem o data ze starších studií, u pacientů s pokročilejším onemocněním, bez možnosti specifické terapie.

Z farmakoterapie lze s opatrností použít β -blokátory a amiodaron. Katetrová ablace je možná, ale data pocházejí jen z kazuistik. V sekundární prevenci je indikován implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD), a to u pacientů po srdeční zástavě v dobrém funkčním stavu a s předpokládaným přežitím >12 měsíců (32). Indikace ICD v primární prevenci zůstává předmětem diskuze, protože neexistují jasné důkazy o jejím vlivu na snížení mortality. Data jsou k dispozici spíše pro AL-A, ale závěry studií se liší. Hledány jsou prediktivní markery náhlé srdeční smrti pro stratifikaci pacientů a doporučení implantace ICD (28). Podle Stanford University Study zahrnují kritéria pro implantaci ICD v primární prevenci dobrou kvalitu života, prognózu přežití >12 měsíců a časné stadium onemocnění (třída NYHA I–III) v případě non-posturální zátěžové synkopy nebo záchytu nsKT/sKT při EKG monitoraci (45).

Podle evropských doporučení pro léčbu ventrikulárních arytmií může být ICD zvážen u pacientů s TTR i AL srdeční amyloidózou, ale až po pečlivém posouzení a prodiskutování rizika smrti z non-aryt-

mických a extrakardiálních příčin (32). Evropská doporučení pro léčbu kardiomyopatií uvádějí, že role implantace ICD u pacientů se srdeční amyloidózou není v sekundární prevenci jasná a v primární prevenci neexistují data, která by hovořila pro její použití (5).

Závěr

Poruchy srdečního rytmu jsou u pacientů se srdeční amyloidózou velmi časté. Jde o FS, poruchy vedení vzruchu i komorové arytmie. Aritmie jsou u těchto nemocných špatně tolerovány, jsou provázeny výraznými symptomy a intolerancí nebo kontraindikací řady farmak. Srdeční amyloidóza je progredující onemocnění, v současné době ale může prognózu pacientů významně ovlivnit specifická léčba. Nutné je pravidelné monitorování EKG včetně 24hodinové i vícedenní monitorace, popř. využití implantabilních rekordérů. Terapeutický přístup je často nutno individualizovat a zohlednit stadium onemocnění, typ amyloidózy, tíži symptomů i celkovou prognózu pacienta. U FS je preferována především v méně pokročilých stádiích onemocnění kontrola rytmu, ke kontrole frekvence

Lze použít β -blokátory, popř. amiodaron, jako bezpečná a účinná se jeví katéetrová ablace, jednorázově lze použít EKV, která má v časných stádiích onemocnění efekt srovnatelný s ostatními diagnózami. Antikoagulační léčba je indikovaná bez ohledu na CHA2DS2-VASC, lze podávat DOAC či VKA. Nicméně pacienti mají vysoké riziko intrakardiální trombózy i přes antikoagulační léčbu či při sinusovém rytmu. V indikovaných případech lze provést uzávěr ouška levé síně. V případě bradyarytmií je indikována trvalá kardiostimulace, preferována je fyziologická stimulace. ICD je doporučen v sekundární prevenci náhlé srdeční smrti a lze ho také zvážit v primární prevenci při vysokém riziku náhlé srdeční smrti, v časném stadiu onemocnění, při dobrém funkčním stavu a prognóze přežití >12 měsíců, po pečlivé konzultaci, se zvážením přínosu a rizik implantace. Nicméně kritéria pro primárně preventivní implantaci zatím zůstávají nejednoznačná.

Riziková stratifikace u ATTR, prognóza nemocných s ATTRR

Přednášela MUDr. Renáta Aiglová, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc

Stagingové systémy u srdeční amyloidózy

Prognóza pacientů se srdeční amyloidózou je nepříznivá. Dva roky přežije asi 45 % pacientů s AL, 65 % pacientů s ATTR danou genetickou mutací a 80 % pacientů s wtATTR (46). Konkrétně u ATTR-CM činí medián přežití bez specifické léčby u pacientů ve stadiu I méně než 6 let, ve stadiu II méně než 4 roky a ve stadiu III zhruba 2 roky (47). Včasně stanovení diagnózy tedy významně ovlivňuje prognózu nemocných.

V průběhu vývoje ATTR-CM dochází již v presymptomatickém stadiu ke strukturálním a funkčním změnám. Poté dojde k rozvoji symptomů arytmií nebo srdečního selhání. Pokud není onemocnění zachyceno a léčeno, končí fatální komplikací (48). Pro posouzení prognózy pacientů s ATTR-CM je nutný komplexní přístup. Je třeba zhodnotit nález na EKG, na echokardiografii, biomarkery (NT-proBNP, srdeční troponiny, eGFR), nález na MR srdce a kardiopulmonální testy (48).

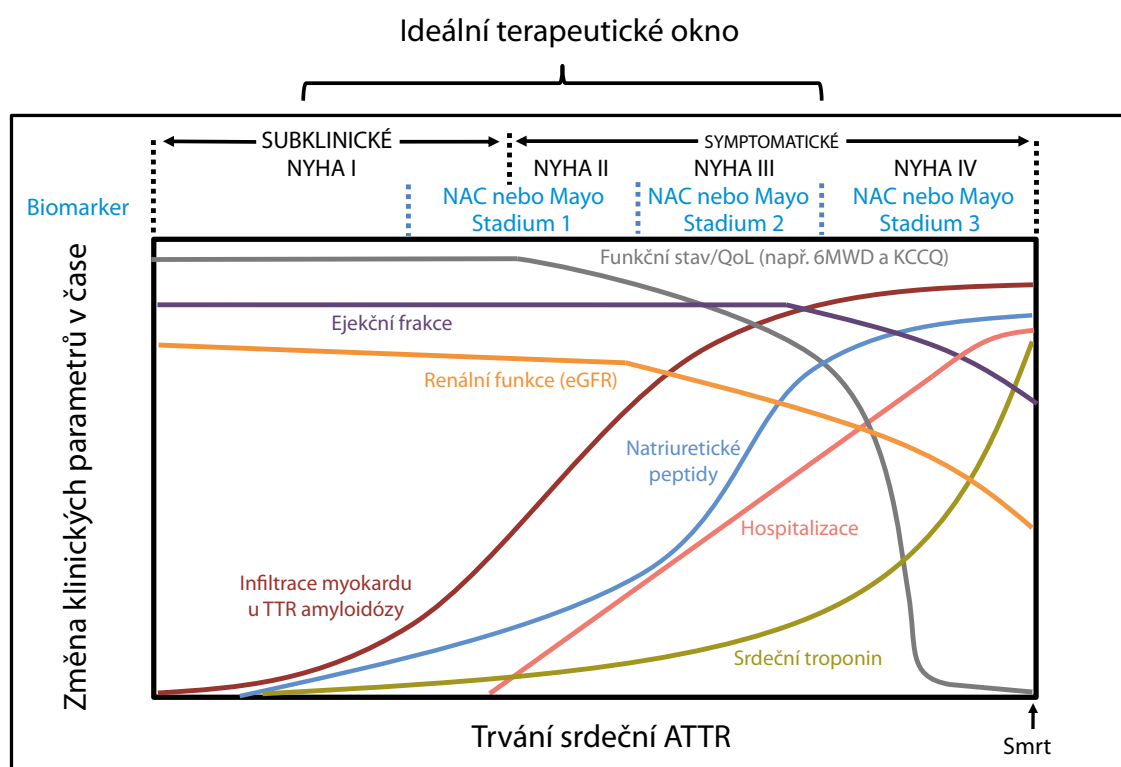
Pro srdeční amyloidózu byly vypracovány různé stagingové systémy. Jedním z nich je systém Mayo, který zohledňuje hladinu NT-proBNP (s hraniční hodnotou 3000 ng/l) a srdečního troponinu (cTnT s hraniční hodnotou 0,05 ng/ml). Britský systém NAC používá také NT-proBNP (s hraniční hodnotou 3000 ng/l), ale k tomu eGFR (s hraniční hodnotou 45 ml/min). Systém Columbia Staging zahrnuje Mayo skóre, přidává dávku diuretika a funkční třídu NYHA (49).

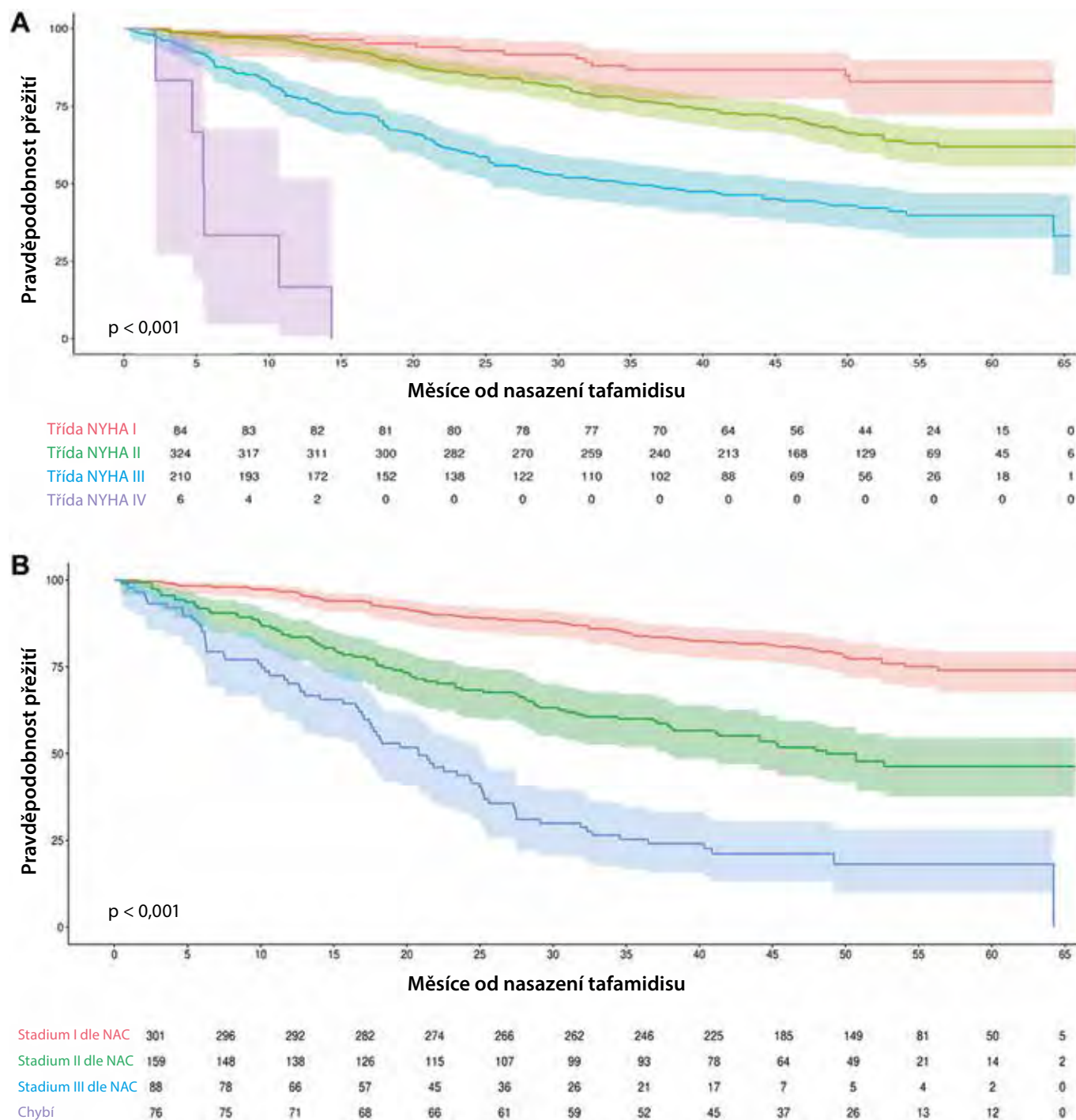
Přesnost těchto skórovacích systémů byla hodnocena již v éře používání specifické léčby tafamidisem. Do studie bylo zařazeno 251 pacientů s wtATTR-CM léčených tafamidisem. Výsledky ukázaly významné rozdíly v celkovém přežití pacientů v jednotlivých stádiích onemocnění dle různých skórovacích systémů (Mayo a NAC/UK) (50).

Progrese ATTR-CM a vyplývající potřeba včasné identifikace pacientů a zahájení léčby

Obr. 8 ukazuje vývoj jednotlivých parametrů v průběhu onemocnění ATTR-CM. Je patrné, že funkční stav a kvalita života pacientů, stejně jako EFLK či renální funkce, mohou být dlouhou dobu zachovány a pak dochází k jejich rychlému poklesu. S rostoucí infiltrací myokardu amyloidem začínají stoupat natriuretické peptidy, hospitalizace a srdeční

Obr. 8. Vývoj vybraných parametrů v průběhu onemocnění ATTR-CM (51)



Obr. 9. Klesající pravděpodobnost přežití pacientů s ATTR-CM s narůstající třídou NYHA a stadiem onemocnění dle systému NAC (54)


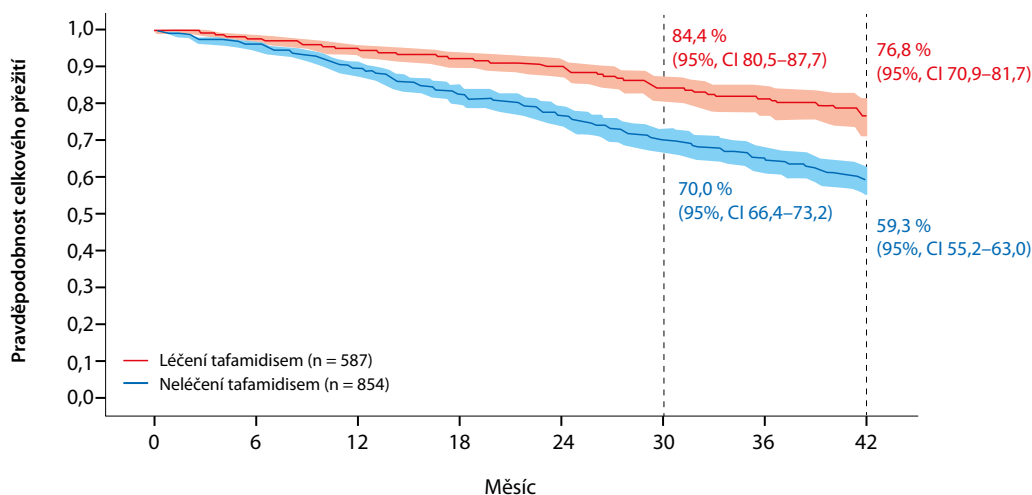
troponiny. Patrné je i terapeutické okno, kdy je možné do průběhu onemocnění a prognózy pacientů zasáhnout (51).

Podle expertního konsenzu o sledování pacientů s ATTR-CM je třeba monitorovat jako kritéria progresu onemocnění:

- Klinické a funkční parametry:
 - zvýšení počtu hospitalizací pro srdeční selhání
 - zvýšení funkční třídy NYHA
 - pokles kvality života dle KCCQ o 5–10 bodů, dle EQ-5D o 10 %
 - snížení vzdálenosti při 6MWT o 30–40 m za 6 měsíců
- Laboratorní biomarkery

- 30% zvýšení NT-proBNP (hranice 300 pg/ml)
- 30% zvýšení troponinu
- zvýšení stadia dle škály NAC/UK
- Výsledky zobrazovacích vyšetření a EKG
 - zvýšení tloušťky stěny levé komory (o 2 mm)
 - zvýšení stupně diastolické dysfunkce
 - změna měření systoly ($\geq 5\%$ pokles EFLK, pokles tepového objemu o ≥ 5 ml, zvýšení GLS o ≥ 1 %)
 - nově vzniklá převodní porucha

Progrese je definována jako ≥ 1 ukazatel z každé ze 3 domén (52).

Obr. 10. Celkové přežití pacientů s ATTR-CM při léčbě tafamidisem a bez této léčby v registru THAOS v běžné praxi (13)**Počet pacientů v riziku**

	0	6	12	18	24	30	36	42
Léčení tafamidisem	587	549	475	401	317	232	145	65
Neléčení tafamidisem	854	791	697	697	481	396	341	271

Výsledky dlouhodobé léčby tafamidisem

V prodlouženém sledování pacientů s ATTR-CM ze studie ATTR-ACT byla hodnocena účinnost tafamidisu na snížení celkové mortality v závislosti na EFLK při vstupu do studie ($<50\%$ vs. $\geq 50\%$) (53). Část pacientů užívala tafamidis od začátku studie, druhá část na něj byla převedena po 30 měsících z placebové větve. Po 30 měsících placebo kontrolované fáze byla u pacientů léčených tafamidisem zjištěna numericky nižší celková mortalita a významně nižší pokles KCCQ-OS. Po dalších 30 měsících otevřené léčby tafamidisem měli pacienti léčení tímto lékem od vstupu do studie významně nižší celkovou mortalitu (relativní pokles o 47 %, HR 0,53, $p < 0,01$) i významně menší pokles KCCQ-OS než pacienti převedení na tafamidis až po 30 měsících. Přínos tafamidisu byl zjištěn u obou podskupin: se vstupní EFLK $<50\%$ (HR 0,53, 95% CI 0,367–0,758) i se vstupní EFLK $\geq 50\%$ (HR 0,53, 9% CI 0,344–0,818) (53).

Nedávno publikovaná multicentrická studie, která hodnotila dlouhodobou léčbu tafamidisem, ukázala snižující se pravděpodobnost přežití s narůstající funkcí třídou NYHA a s narůstajícím stadiem dle systému NAC (Obr. 9) i Columbia Staging (54).

Již zmíněný registr THAOS hodnotil přežití pacientů s ATTR-CM léčených tafamidisem v reálné praxi. Zařazeno bylo 587 pacientů s touto specifickou léčbou a 854 pacientů bez tafamidisu. Jednalo se o nemocné z USA, Francie, Kanady, Německa, Itálie, Španělska, Portugalska, Dánska, Brazílie aj. Struktura souboru kopíruje obvyklé demografické

parametry této populace nemocných, tj. přes 90 % mužů, medián věku 72,5 roku, téměř 90 % pacientů s wtATTR, většina pacientů měla třídu NYHA II (asi 61 %), medián tloušťky septa byl 17 mm, medián EFLK 49,5 %. Jak již bylo uvedeno, po 2,5 letech léčby bylo naživu 84,4 % pacientů léčených tafamidisem a 70,0 % bez této léčby, po 3,5 letech 76,8 vs. 59,3 % (Obr. 10) (13).

Nedávno byla publikována také práce, která se zaměřila na vliv tafamidisu na funkci myokardu a nález na MR srdce u pacientů s ATTR-CM (55). Výsledky ukázaly, že při léčbě tafamidisem zůstává zachován enddiastolický objem levé komory, významně se zmenšuje hmota levé komory, zachována zůstává EFLK, GLS levé komory, frakce extracelulárního objemu levé komory, ejekční frakce pravé komory a GLS pravé komory. Výsledky všech těchto parametrů byly lepší než u pacientů bez léčby tafamidisem (55).

Závěr

Srdeční transthyretinová amyloidóza je stále spojena s nepříznivou prognózou. Důležitá je včasná diagnostika a včasné zahájení léčby. Dostupné jsou různé stagingové systémy a metodika pro sledování progresu onemocnění. Stabilizace tetramerů transthyretinu pomocí specifické léčby tafamidisem dokládá přínos u pacientů s TTR-CCM nejen v klinických studiích, ale i v běžné praxi.

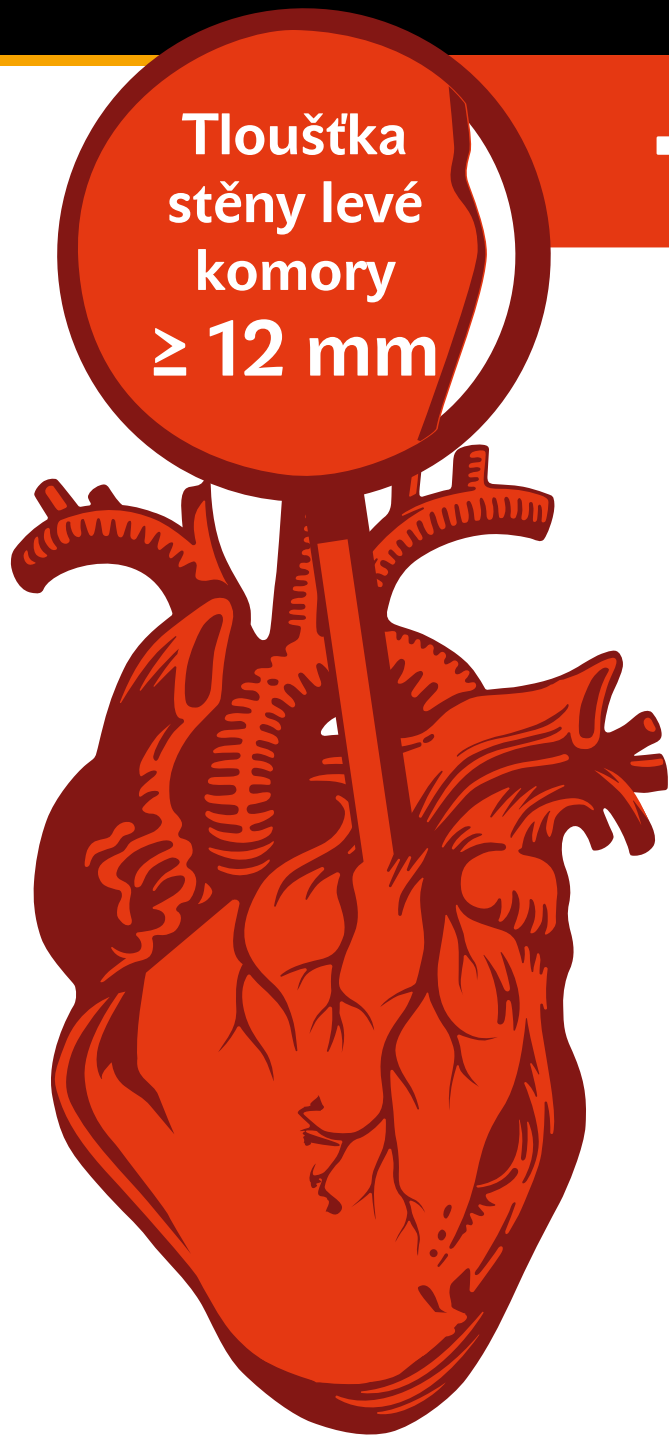
Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016 Jun 25;387(10038):2641–2654.
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012 Sep 4;126(10):1286–1300.
- Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. Circulation. 2022 Nov 29;146(22):1657–1670.
- Gonzalez-Lopez E, Maurer MS, Garcia-Pavia P. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: a paradigm for advancing precision medicine. Eur Heart J. 2025 Mar 13;46(11):999–1013.
- Arbello E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3503–3626.
- ATTR: cesta k diagnóze v ČR – projekt ČKS; Chocholová B et al., publikace v přípravě
- Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, et al. Association of Carpal Tunnel Syndrome With Amyloidosis, Heart Failure, and Adverse Cardiovascular Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 9;74(1):15–23.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2404–2412.

SEZNAM VAROVNÝCH PŘÍZNAKŮ VZBUZUJÍCÍ PODEZŘENÍ NA SRDEČNÍ AMYLOIDÓZU

ATTR-CM je život ohrožující, progresivní, infiltrativní, vzácné onemocnění,
které může být často přehlíženou příčinou srdečního selhání.¹
Neléčení pacienti s wtATTR-CM vykazují střední dobu přežití ~3,5 roku od stanovení diagnózy.²



**Tloušťka
stěny levé
komory
≥ 12 mm**

**+ ≥ 1 varovný
příznak:**

- Srdeční selhání ve věku ≥ 65 let
- Aortální stenóza ve věku ≥ 65 let
- Hypotenze nebo normotenze v případě předchozí hypertenze
- Senzorické postižení, autonomní dysfunkce
- Periferní polyneuropatie
- Proteinurie
- Kožní purpura
- Oboustranný syndrom karpálního tunelu
- Ruptura šlachy bicepsu
- Subendokardiální/transmurální LGE nebo zvýšený ECV
- Snížená longitudinální kontraktilita a obraz tzv. apical sparing
- Snížená voltáž QRS vzhledem k tloušťce stěny LK
- Pseudovlny Q na EKG
- Převodní poruchy, AV blokády
- Možná rodinná anamnéza

Upraveno podle Garcia-Pavia P, et al. Eur J Heart Fail 2021

ATTR-CM, transthyretinová amyloidní kardiomyopatie divokého typu; AV, atrioventrikulární; EKG, elektrokardiogram; ECV, extracelulární objem; LGE, pozdní sycení gadoliniem; LK, levá komora.

Reference: 1. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. JACC Heart Fail. 2019;7(8):709-716. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. Circulation. 2017;135(14):1357-1377. 3. Garcia-Pavia P, et al. European Journal of Heart Failure (2021)23,512-526, doi:10.1002/ehf.2140.

9. Rauf MU, Hawkins PN, Cappelli F, et al. Tc-99m labelled bone scintigraphy in suspected cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2023 Jun 25;44(24):2187-2198.
10. 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.
11. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):e7-e22.
12. 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.
13. Masri A, Sherrid MV, Abraham TP, et al; REDWOOD-HCM Investigators. Efficacy and Safety of Aficamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4. *J Card Fail*. 2024 Nov;30(11):1439-1448.
14. 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.
15. SÚKL. VYNDAAQEL. Cený a úhrady. SUKLS117667/2022. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0238843
16. Maurer MS, Kale P, Fontana M, et al; APOLLO-B Trial Investigators. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2023 Oct 26;389(17):1553-1565.
17. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al; HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025 Jan 2;392(1):33-44.
18. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al; ATTRIBUTE-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):132-142.
19. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med*. 2023 Jul 20;389(3):239-250.
20. Goto S, Mahara K, Beussink-Nelson L, et al. Artificial intelligence-enabled fully automated detection of cardiac amyloidosis using electrocardiograms and echocardiograms. *Nat Commun*. 2021 May 11;12(1):2726.
21. Cipriani A, De Michieli L, Porcari A, et al. Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. *JACC CardioOncol*. 2022 Sep 7;4(4):458-470.
22. Pagura L, Porcari A, Cameli M, et al; ACTIVE study group. ECG/echo indexes in the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy: A head-to-head comparison from the ACTIVE study. *Eur J Intern Med*. 2024 Apr;122:68-77.
23. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015 Oct 7;36(38):2585-2594.
24. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, et al. SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. *Eur Heart J*. 2018 Aug 14;39(31):2879-2887.
25. Remior-Pérez P, Gómez-Molina M, García-Rodríguez D, et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis Among Elderly Patients With Recent-Onset Atrial Fibrillation: The PREVAL-ATTR Study. *Can J Cardiol*. 2025 Feb;41(2):167-177.
26. Aaseth E, Christiansen JR. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in pacemaker patients. *ESC Heart Fail*. 2024 Apr;11(2):871-876.
27. J Pudich, J Seleng, J Syler, N et al. Cardiac transthyretin amyloidosis in patients with conduction system disease, *European Heart Journal*, Volume 45, Issue Supplement_1, October 2024, ehae666.2086.
28. Bonvicini E, Preda A, Tognola C, et al. Arrhythmic Risk Stratification in Cardiac Amyloidosis: A Review of the Current Literature. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024 Jul 14;11(7):222.
29. Laptseva N, Rossi VA, Sudano I, et al. Arrhythmic Manifestations of Cardiac Amyloidosis: Challenges in Risk Stratification and Clinical Management. *J Clin Med*. 2023 Mar 29;12(7):2581.
30. Scirpa R, Follasa F, De Fazio L, et al. Arrhythmic Stratification of Cardiac Amyloidosis: State of the Art. *Heart Fail Clin*. 2024 Jul;20(35):e33-e44.
31. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.
32. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126.
33. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427-3520.
34. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar 21;81(11):1076-1126.
35. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WJ, et al. Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2020 Aug 1;128:140-146.
36. Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jul;24(7):1227-1236.
37. Miyajima K, Kobayashi W, Hakamata S, et al. Left bundle branch area pacing in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: a case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2025 Jan 15;9(1):ytac677.
38. Biondella, JACC, Cardiovasc, Img, 2021.
39. Gorrie, N., Geenty, P., Rye, E. et al. Atrial cardiomyopathy in cardiac amyloidosis: clinical imaging and manifestations. *npj Cardiovasc Health* 2, 8 (2025).
40. Kanazawa H, Takashio S, Hoshiyama T, et al. Clinical outcomes of catheter ablation for atrial fibrillation, atrial flutter, and atrial tachycardia in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a proposed treatment strategy for catheter ablation in each arrhythmia. *Europace*. 2024 Jun 3;26(6):euae155.
41. Amat-Santos IJ, Delgado-Arana JR, Cruz-González I, et al. Cardiac amyloidosis and left atrial appendage closure. The CAMYLAAC study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023 Jul;76(7):503-510.
42. de Frutos F, Gonzalez-Lopez E. New challenges in the management of patients with transthyretin cardiac amyloidosis: beyond oral anticoagulation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023 Jul;76(7):494-496.
43. Witteles R, Jefferies JL, Kapa S, et al. Atrial Fibrillation as a Prognostic Factor for All-Cause Mortality in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC CardioOncol*. 2024 Apr 30;6(4):592-598.
44. Knoll K, Fuchs P, Weidmann I, et al. Incidence and Predictors of Ventricular Arrhythmias in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2023 Jul 11;12(14):4624.
45. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm*. 2014 Jan;11(1):158-162.
46. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014 May 6;129(18):1840-1849.
47. 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.
48. Amat-Santos IJ, Cittadini E, Mazzocchi L, et al. Risk stratification in transthyretin-related cardiac amyloidosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 21;10:1151803.
49. Smiley DA, Rodriguez CM, Maurer MS. Transthyretin Cardiac Amyloidosis: An Evolution in Diagnosis and Management of an „Old” Disease. *Cardiol Clin*. 2022 Nov;40(4):541-558.
50. Müller ML, Spethmann S, Messroghli D, et al. Accuracy of Established Prognostic Staging Systems for Cardiac Transthyretin Amyloidosis in the Tafamidis Era. *JACC Adv*. 2025 Feb;4(2):101568.
51. Grodin JL, Maurer MS. The Truth Is Unfolding About Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):27-30.
52. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jun;23(6):895-905.
53. Drachman B, Damy T, Hanna M, et al. Long-term tafamidis efficacy in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy by baseline left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2024 Sep;26(9):2038-2046.
54. Masri A, Bhattacharya P, Medoff B, et al. A Multicenter Study of Contemporary Long-Term Tafamidis Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC CardioOncol*. 2025 Apr;7(3):282-293.
55. Dobner S, Bernhard B, Ninck L, et al. Impact of tafamidis on myocardial function and CMR tissue characteristics in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2024 Oct;11(5):2759-2768.

Proč očkovat pacienty po infarktu myokardu proti chřipce?

Význam očkování proti chřipce v prevenci kardiovaskulárních (KV) příhod vyzdvihli přednášející na sympoziu společnosti Sanofi.

Prof. Chlíbek připomněl, že chřipka je spouštěčem řady komplikací, např. 10× zvyšuje riziko infarktu myokardu (IM) a 8× riziko cévní mozkové příhody (CMP). Chřipkové viry mají vysokou plasticitu a neustále se mění, složení vakcín proto reaguje na evoluci viru a je každý rok jiné. Očkování 100% nezabrání vzniku chřipky, ale zmírňuje její průběh, snižuje riziko hospitalizací, předchází závažnému zhoršení stavu u chronicky nemocných a u seniorů může být i život zachraňující. Vakcína proti chřipce je v ČR hrazena pro osoby starší 65 let, pro chronicky nemocné bez ohledu na věk, pro zdravotníky a pracovníky v sociálních službách. Proočkovanost proti chřipce je v ČR stále velmi nízká, v sezóně 2023/24 činila u dospělých 8,9 %, u osob starších 65 let 26,4 %. Na konci roku 2024 vydaly české odborné společnosti ČLS JEP společné stanovisko na podporu očkování proti chřipce u chronicky nemocných.

Prof. Moťovská se zaměřila na očkování proti chřipce u pacientů po IM. Na výsledcích řady studií doložila, že toto očkování významně snižuje riziko KV příhod během 1 roku po prodělaném IM. Přínos z hlediska prevence KV příhod byl prokázán u pacientů s jakýmkoliv akutním koronárním syndromem (AKS), s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), se srdečním selháním, ale také v primární prevenci. Porovnání léčebných postupů u pacientů s IM (statiny, ACEI, β -blokátory) ukázalo, že očkování proti chřipce patří mezi postupy s největším snížením celkové a KV mortality. Doložena je velmi dobrá bezpečnost očkování proti chřipce u pacientů po IM. V KV prevenci jde o snadno aplikovatelný a finančně nenáročný postup. Evropská kardiologická společnost doporučuje očkování proti chřipce jako součásti léčby všech pacientů s AKS s nejvyšší úrovní doporučení. Česká kardiologická společnost se na základě dosavadních důkazů rozhodla usilovat o zvýšení proočkovanosti české populace proti chřipce.

Prof. Ošťádal ukázal, že incidence IM souvisí s výskytem chřipkové epidemie a stoupá s počtem nových případů chřipky. Prezentoval výsledky studie IAMI u pacientů po AKS, ve které snížilo očkování proti chřipce relativní riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin, IM nebo trombózy stentu o 28 %. Podle recentní metaanalýzy studií s pacienty s ICHS snižuje vakcinace proti chřipce relativní riziko IM o 34 %, KV příhody o 33 %, úmrtí z KV příčin o 45 % a úmrtí z jakýchkoliv příčin o 42 %. Česká data klientů pobytových sociálních služeb starších 65 let ukazují, že toto očkování významně snižuje celkovou mortalitu o 26 %, riziko úmrtí na chřipku nebo jinou infekci o 33 %, KV mortalitu o 22 % a riziko úmrtí na IM nebo CMP o 28 %. Proočkovanost české populace s chronickými chorobami proti chřipce je nízká, v sezóně 2023/24 podstoupilo toto očkování pouze 13,5 % pacientů se samotným KV onemocněním a 26,9 % s KV onemocněním + diabetem. Prof. Ošťádal také popsal, jak je v současné legislativní situaci v ČR možné očkovat proti chřipce pacienty po IM ještě při pobytu v nemocnici.

Epidemiologie chřipky a dopady na strategii prevence

Přednášel prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Vojenská lékařská fakulta Univerzita obrany, Hradec Králové

incidence chřipky 1200 : 100 000 obyvatel, nejpostiženější kraje byly Moravskoslezský, Jihomoravský a Praha. I přes doporučené očkování proti chřipce u rizikových skupin byla proočkovanost v roce 2023 v ČR pouhých 7 % (1).

Incidence chřipky v ČR

V ČR zemře v souvislosti s chřipkou a jejími komplikacemi 1 500–2 000 lidí za rok, což je více než počet úmrtí v důsledku dopravních nehod. Sezónní chřipka postihuje každoročně 10–15 % populace, nejvyšší nemocnost je u dětí a mladých dospělých, vyšší riziko komplikací mají ale osoby starší 65 let a jedinci s chronickými chorobami. Po poklesu incidence během opatření v době pandemie covidu-19 došlo v sezóně 2022/23 opět k nárůstu, v sezóně 2023/24 činila

Chřipka jako riziko komplikací a poškození orgánů

Chřipka není jen respirační onemocnění. Je spouštěčem řady komplikací, od respiračních (exacerbace astmatu, CHOPN), přes neurologické a renální po kardiovaskulární (IM, CMP, hluboká žilní trombóza, myokarditida – první ataka nebo dekompenzace). Chřipka může vést ke zhoršení kompenzace diabetu či k dekompenzaci se zhoršením kvality života (2–18). Může poškodit řadu orgánů, např. 10× zvyšuje riziko IM, 8× riziko CMP, 8× riziko pneumonie u dětí do 14 let věku. U 75 % diabetiků

dojde při chřipce k dekompenzaci glykemie a u 23 % pacientů ke ztrátě soběstačnosti (Obr. 1) (19–22).

Sezóna chřipky typicky začíná od začátku září s nástupem dětí do školek a škol, incidence mírně klesá během podzimních prázdnin a výrazněji během Vánoc, po Novém roce opět strmě stoupá a vrcholí na přelomu zimy a jara (19, 20).

Mění se viry chřipky

Virus chřipky má 3 typy – A, B a C. Nejčastější je typ A, humánní infekce vyvolávají subtypy H1–3, N1–2, ale hrozí také subtypy H5N1 a H9N2 (ptačí chřipka).

Tyto viry mají vysokou plasticitu a neustále se mění. Složení vakcín proto reaguje na evoluci viru a je každý rok jiný. Některé roky je vakcína tříšložková, některé čtyřšložková, což je dáno výskytem cirkulujících subtypů virů a jejich evolucí (21). V současné době jsou schválené tetravalentní i trivalentní vakcíny. V letech 2002–2020 se používala tetravalentní vakcína proti subtypům A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Victoria a B/Yamagata. Subtyp B/Yamagata od března v populaci necirkuluje a nepředstavuje hrozbu, proto EMA doporučila pro rok 2024/25 návrat k trivalentním vakcínám (22, 23).

Antigenní změny viru chřipky se označují jako drift nebo shift. Driftová variantní změna probíhá každoročně a je příčinou lokálních epidemií chřipky. Je typická pro chřipku A i B. Jde o tzv. posun a posuv v podobě bodových mutací genomu viru se změnou jedné aminokyseliny. Virus se tak adaptuje na hostitelský organismus a získává rezistenci vůči protilátkám. Při přípravě vakcíny se vychází z predikce těchto změn. Při shiftové změně, která je typická pro chřipku A, jde o tzv. zlom nebo zvrát s náhradou celé části genetické informace viru. Tato změna viru vede k pandemiím chřipky, které nastávají 1x za 20–40 let.

Vakcíny proti chřipce

Chřipkové vakcíny jsou buď inaktivované (neživé), nebo živé oslabené. Rozlišujeme 3 typy vakcín. Pro děti ve věku 2–17 let je dnes k dispozici nadějná celovirionová vakcína, která se podává intranazálně, v USA byla

poprvé povolena její domácí aplikace. Pro dospělé lze použít štěpenou (split) vakcínu nebo subjednotkovou vakcínu (pouze s povrchovými antigeny viru), obě jsou určeny k i. m. aplikaci od 6 měsíců věku.

Účinnost vakcín proti chřipce se mezi jednotlivými roky liší, což vychází z přípravy vakcín dle odhadu subvarianty pro následující sezónu. Je-li odhad úspěšný, má vakcína z hlediska prevence vzniku onemocnění 60–70% účinnost, při menší úspěšnosti odhadu pak 30–40% účinnost. Vždy je ale očkování proti chřipce vysoce účinné proti komplikovanému průběhu, hospitalizaci a úmrtí v souvislosti s infekcí. Pacientům je třeba vysvětlit, že očkování 100% nezabrání vzniku chřipky, ale zmírňuje její průběh, snižuje riziko hospitalizací (u dětí o 74 %, u dospělých v produktivním věku i u seniorů o 40–82 %), předchází závažnému zhoršení stavu u chronicky nemocných, např. s onemocněním srdce (zejm. během prvního roku po IM), u diabetiků a u jedinců s onemocněním plic, chrání ženy během těhotenství (snížení rizika chřipky o 40–50 %) a u seniorů může být i život zachraňující (24–28).

Prioritní skupiny pro očkování proti chřipce

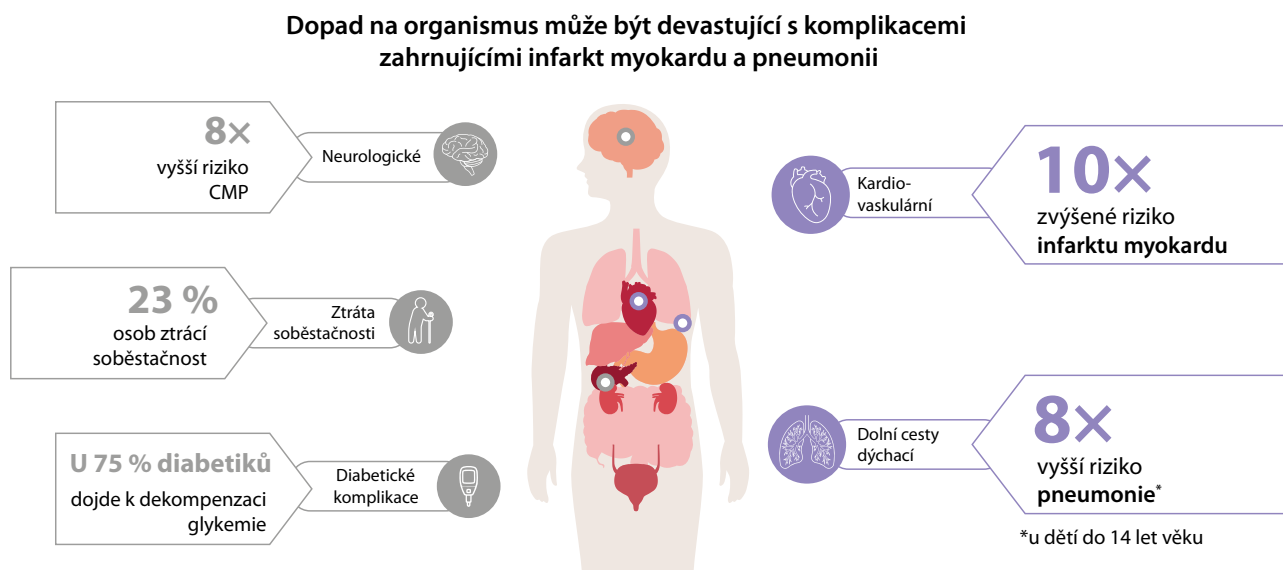
Priority očkování proti chřipce zahrnují na prvním místě osoby starší 65 let, u nichž je výkonnost imunitního systému snižena, na druhém místě chronické nemocné, dále těhotné ženy, malé děti a zdravotnické a sociální pracovníky.

Očkování proti chřipce by tedy mělo být např. součástí péče o pacienty po IM. První kazuistika popisující IM u asijské chřipky byla publikována v roce 1958 (29). O 20 let později začaly diskuze, zda může být chřipka považována za urychlující faktor pro vznik akutního IM (30). V roce 1983 byla popsána myokarditida způsobená chřipkou (31), v roce 1996 byla navržena role chřipky při vývoji IM (32) a v roce 2000 vyšel první článek o možném snížení rizika IM díky očkování proti chřipce (33). Dnes je již preventivní význam očkování proti chřipce u pacientů po IM doložen.

Nízká proočkovanost proti chřipce v ČR

Přesto je proočkovanost proti chřipce v ČR stále velmi nízká, zejm. v porovnání s některými evropskými zeměmi. U dospělých činila 7,2 %

Obr. 1. Chřipka může způsobit poškození řady orgánů (19–22)



v sezóně 2022/23, resp. 8,9 % v sezóně 2023/24, u osob starších 65 let pak 24,0 %, resp. 26,4 %. Nejvyšší proočkovanost proti chřipce byla v Praze. Nejčastěji je vakcína aplikována během září až listopadu, ale očkovat lze i v prosinci a lednu. Např. u nemocných s hypertenzí je proočkovanost proti chřipce mírně vyšší, v sezóně 2023/24 dosáhla ve věkové skupině 65–74 let 24,3 %, u pacientů ve věku 75–84 let 29,9 % a v nejstarší skupině ≥ 85 let 30,3 % (34). I to jsou velmi nízká čísla.

Doporučení pro očkování proti chřipce

Česká vakcinologická společnost doporučuje každoročně očkovat proti chřipce všechny osoby starší 6 měsíců. Očkování je doporučeno zejm.:

- u osob starších 50 let,
- u dětí ve věku 6 měsíců až 5 let,
- u všech osob starších 6 měsíců, které mají faktory zvyšující riziko komplikovaného průběhu chřipky,
- u těhotných žen v jakémkoliv trimestru i u žen, které plánují během chřipkové sezóny otěhotnět (cílem je ochrana ženy i kojence do 6 měsíců věku, kdy sám nemůže být očkovan),
- u všech zdravotníků (ochrana zdravotníků i pacientů),
- u klientů i zaměstnanců zařízení sociální péče a
- u osob (včetně dětí), které jsou v blízkém kontaktu s rizikovými jedinci (35).

Faktory zvyšující riziko komplikovaného průběhu chřipky zahrnují: chronická onemocnění plic a dýchacích cest, srdce a cév, ledvin, jater, chronická neurologická a metabolická onemocnění (včetně diabetu), obezitu a primární a sekundární poruchy imunity (onkologická onemocnění, AIDS, autoimunitní choroby, užívání imunosupresivní terapie) (35).

Vakcína proti chřipce je v ČR hrazena pro osoby starší 65 let, pro chronicky nemocné bez ohledu na věk, pro zdravotníky a pracovníky v sociálních službách. Podání vakcíny probíhá nejčastěji u praktického lékaře. Je ale dnes dostupné při každém kontaktu s lékařem, tedy i za hospitalizace nebo u ambulantního specialisty (kardiolog, diabetolog, pneumolog, onkolog). To by mělo přispět k vyšší dostupnosti očkování a zvýšení proočkovanosti.

Společné stanovisko odborných společností ke zvýšení nabídky a dostupnosti očkování proti chřipce

Na konci roku 2024 vydalo několik českých odborných společností (vakcinologická, pneumologická, kardiologická, nefrologická a epidemiologicko-mikrobiologická) společné stanovisko, které uvádí, že „Pacienti s chronickými onemocněními se mají očkovat. Doporučeno je očkování proti chřipce, covidu-19 a pneumokokům, další vakcíny jsou indikovány dle věku a rizika.“ Česká vakcinologická společnost doporučuje uvádět toto stanovisko jako doporučení pro vybrané skupiny pacientů do souhrnu lékařských zpráv. Jedná se zejména o pacienty s KV chorobami, onemocněním plic včetně astma bronchiale, s onemocněním ledvin a s diabetem.

Závěr

Očkování proti chřipce je klíčové. Chrání pacienty před závažnými komplikacemi, hospitalizací a úmrtím v souvislosti s touto infekcí. Pro

seniory jsou k dispozici moderní vysokodávkové vakcíny, které poskytují lepší imunitní odpověď a vyšší ochranu pro starší populaci. Nové trivalentní složení vakcíny je optimalizované pro dostatečnou ochranu. Očkování proti chřipce je plně hrazené pro seniory starší 65 let, vybrané chronicky nemocné, zdravotníky a pracovníky sociálních zařízení. Dostupnost očkování je nyní kromě praktických lékařů rozšířena na nemocnice a ambulantní specialisty. Cílem je zvýšení dosud každoročně velmi nízké proočkovanosti české populace proti chřipce.

Současné důkazy pro očkování proti chřipce u pacientů s onemocněním srdce

Přednášela prof. MUDr. Zuzana Moťovská, Ph.D.

Kardiologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Očkování proti chřipce u pacientů po infarktu myokardu

Bylo doloženo, že očkování proti chřipce významně snižuje riziko recidiv infarktu myokardu. Ochranný vliv má očkování pro danou chřipkovou sezónu (33). Chřipka je systémové onemocnění, které zatěžuje KV systém, aktivuje sympatický nervový systém, je provázána cytokinovou zátěží a může destabilizovat aterosklerotické pláty a stát se spouštěčem IM. Během 7 dnů od vzniku virové infekce je pro akutní IM hospitalizováno 6 % pacientů s chřipkou, asi 3,5 % s nákazou RS viru a kolem 3 % s infekcí ostatními viry (5).

Studie FLUCAS jako první v roce 2004 ukázala, že očkování trivalentní vakcínou proti chřipce u 301 pacientů s IM nebo plánovanou perkutánní koronární intervencí snižuje relativní riziko úmrtí z KV příčin během následujících 6 měsíců v porovnání se standardní péčí o 75 % (RR 0,25, 95% CI 0,07–0,86, $p = 0,01$) (36). V roce 2008 byly publikovány výsledky randomizované placebem kontrolované studie FLUCAD s 685 ambulantními pacienty s koronarograficky potvrzenou ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Očkování trivalentní vakcínou proti chřipce u nich snížilo relativní riziko koronárních ischemických příhod (úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizace pro koronární ischemii) během 12 měsíců o 46 % (HR 0,54, 95% CI 0,29–0,99, $p = 0,047$) (37). Cílem akademické studie IAMI, která proběhla ve 30 centrech 8 zemí světa včetně ČR (dále Švédsko, Norsko, Dánsko, Skotsko, Lotyšsko, Austrálie a Bangladéš), bylo zhodnotit, zda očkování proti chřipce snižuje výskyt velkých KV příhod u pacientů po nedávno prodělaném IM nebo s vysoce rizikovou ICHS. Jednalo se o randomizovanou placebem kontrolovanou studii, která proběhla v období 4 chřipkových sezón (říjen 2016 až březen 2020) u 2 531 pacientů. Vakcína byla podána za hospitalizace do 72 hodin po přijetí nebo invazivním zákroku. Primární sledovaný parametr zahrnoval úmrtí z jakýchkoliv příčin, IM a trombózu stentu během 12 měsíců po očkování. Výsledky ukázaly významné snížení relativního rizika tohoto parametru v rameni s vakcínou proti chřipce o 28 % (HR 0,72, 95% CI 0,52–0,99, $p = 0,040$). Autoři došli k závěru, že vakcinace proti chřipce má být zvážena jako součást hospitalizační péče o nemocné s IM (Obr. 2) (38).

Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií z let 2000–2021 potvrdila, že očkování proti chřipce významně snižuje KV riziko pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Očkování snížilo relativní riziko KV příhod o 40 % (RR 0,60, 95% CI 0,23–0,85),

absolutní pokles činil 4,5 %. Podle těchto výsledků je pro prevenci jedné velké KV příhody (MACE) třeba očkovat jen 23 pacientů s AKS, pro prevenci jednoho KV úmrtí je potřeba očkovat 26 pacientů (39).

Porovnání kumulativního dopadu léčebných postupů u pacientů s IM na celkovou a KV mortalitu ukázalo, že očkování proti chřipce patří mezi postupy s největším snížením relativního rizika (o 41 %), srovnatelným s podáváním kyseliny acetylsalicylové (o 42 %) a větším než u intenzivní léčby statiny (o 24 %), léčby β -blokátorem (o 21 %) nebo ACEI (o 16 %) (40).

Česká kardiologická společnost se na základě těchto výsledků rozhodla usilovat o zvýšení proočkovanosti české populace proti chřipce. V doporučeních Evropské kardiologické společnosti z roku 2023 je očkování proti chřipce doporučenou součástí léčby všech pacientů s AKS. Má u těchto nemocných nejvyšší úroveň doporučení IA, stejně jako hypolipidemická léčba, β -blokátory a blokátory systému renin-angiotenzin (41).

Očkování proti chřipce u pacientů se srdečním selháním

Přínos očkování proti chřipce byl hodnocen také u pacientů se srdečním selháním. Placebem kontrolovaná studie IVEE publikovaná v roce 2022 hodnotila vliv očkování proti chřipce na výskyt KV příhod v chřipkové sezóně a mimo chřipkovou sezónu. Složený primární sledovaný parametr zahrnoval KV mortalitu, nefatální IM a nefatální CMP, délka sledování byla 3 roky. Kumulativní incidence tohoto parametru byla u očkovaných během chřipkové sezóny významně nižší (HR 0,82, 95% CI 0,68–0,99, $p = 0,038$), mimo chřipkovou sezónu nebyl zjištěn mezi očkovanými a neočkovanými významný rozdíl (Obr. 3) (42).

Metaanalýza 7 studií, které hodnotily vliv očkování proti chřipce na riziko KV příhod u pacientů s ICHS nebo se srdečním selháním, prokázala významné snížení relativního rizika o 26 % (HR 0,74, 95% CI 0,63–0,88) (43).

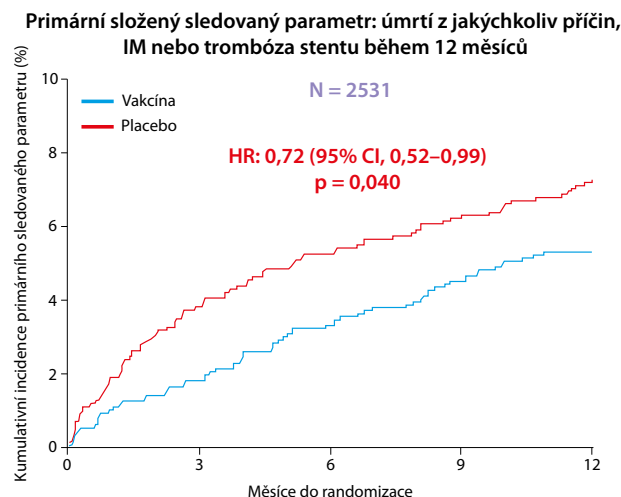
Nízká proočkovanost české populace starší 65 let proti chřipce

ČR patří mezi státy s velmi nízkou proočkovaností populace starší 65 let proti chřipce. Situace se mezi roky 2009 a 2019 téměř nezměnila. Podíl proočkované populace v této věkové skupině se pohybuje kolem 23–24 % (44). Velmi nepříznivá jsou data o proočkovanosti populace starší 65 let s KV onemocněním. V sezóně 2022/23 bylo proti chřipce očkováno v ČR pouze 28,2 % těchto jedinců (nejvíce v Praze, 32,0 %), v sezóně 2023/24 se situace téměř nezměnila, očkováno bylo 30,2 % osob starších 65 let s KV onemocněním (nejvíce v Praze, 35,2 %) (45).

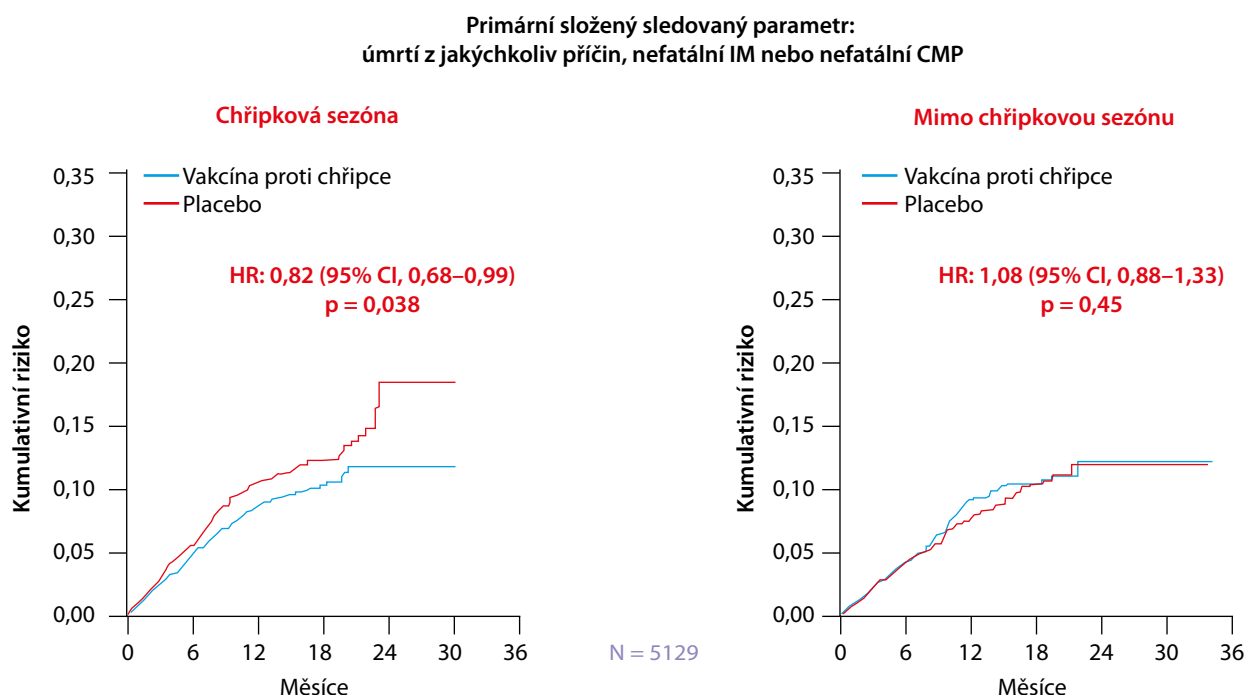
Bezpečnost očkování proti chřipce

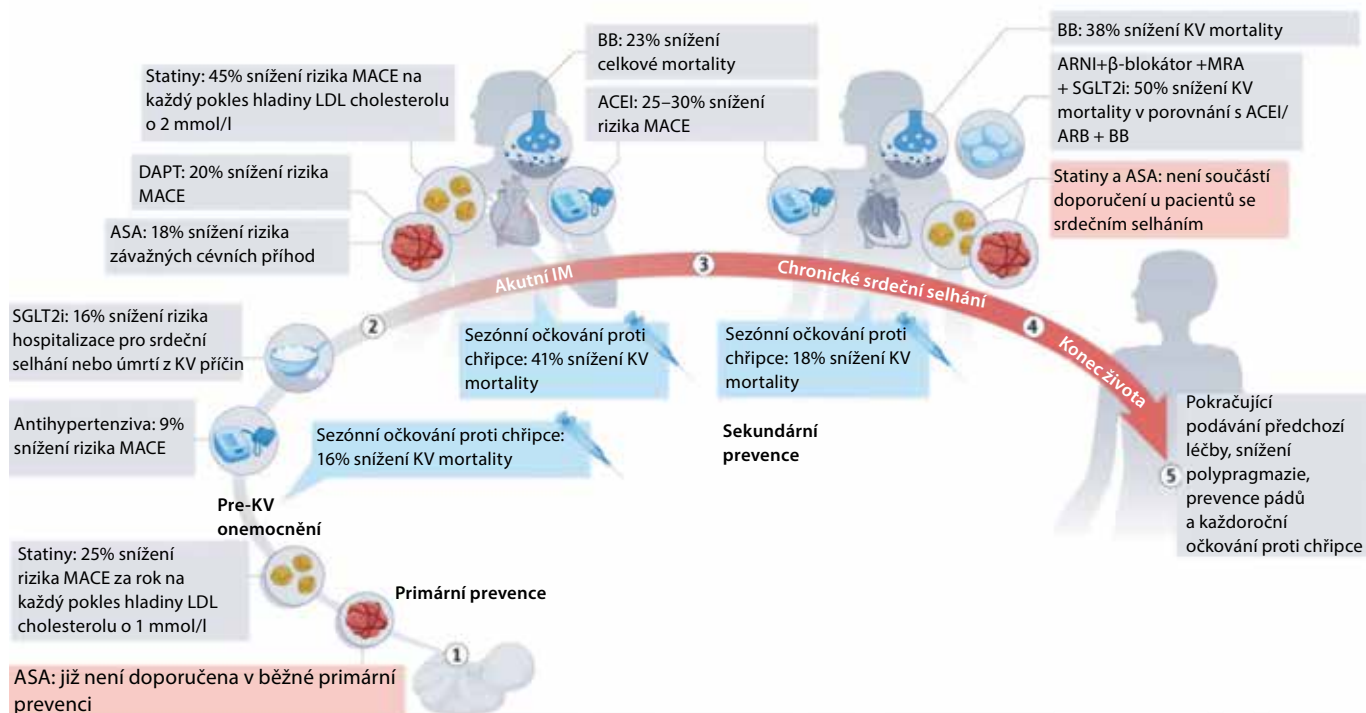
Studie IAMI hodnotila bezpečnost očkování proti chřipce u pacientů po IM/s vysoce rizikovou ICHS pomocí 7denního dotazníku,

Obr. 2. Očkování proti chřipce do 72 hodin po IM snižuje riziko KV příhod během následujících 12 měsíců (38)



Obr. 3. Přínos očkování proti chřipce u pacientů se srdečním selháním z hlediska snížení výskytu velkých KV příhod (42)



Obr. 4. Vliv jednotlivých terapeutických postupů na snížení relativního rizika KV příhod v primární a sekundární KV prevenci (47)


ACEI – angiotenzin konvertující enzym; ARB – sartan; ARNI – inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu; ASA – kyselina acetylsalicylová; BB – β-blokátor; DAPT – duální protidestičková léčba; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; MACE – velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda; MRA – antagonisty mineralokortikoidních receptorů; SGLT2i – inhibitor sodíko-glukózy kotransportéru 2

který vyplňovali sami pacienti (1 272 očkovaných a 1 260 s placebem). Výsledky neukázaly žádné zvýšení rizika systémových reakcí, jako je třes, horečka, bolest hlavy, bolest svalů, poruchy spánku či celkový pocit dyskomfortu po podání vakcíny. Objevily se pouze častěji reakce v místě injekce, jako je bolest (12,1 vs. 6,5 %), zarudnutí (6,8 vs. 2,2 %), otok (6,3 vs. 1,5 %) či zatvrdnutí (7,2 vs. 1,8 %), výskyt těžkých lokálních reakcí byl ale srovnatelný, kromě těžkého otoku (0,6 vs. 0 %) (38).

Očkování proti chřipce v primární prevenci akutních koronárních příhod

Nedávná observační studie sledovala vliv očkování proti chřipce na výskyt KV příhod u 193 900 jedinců ve věku 40–84 let s různým KV rizikem bez prodělané akutní KV příhody. Výskyt KV příhod byl sledován během 120 dnů po očkování v jednotlivých časových úsecích (15–28 dní, 29–59 dní, 60–90 dní, 91–120 dní). Výsledky ukázaly, že očkovaní jedinci mají významně nižší celkové riziko všech akutních KV příhod ve všech časových úsecích i všech jednotlivých KV příhod (IM, nestabilní angina pectoris, akutní levostranné srdeční selhání, CMP, tranzitorní ischemická ataka) ve všech časových úsecích. Autoři studie došli k závěru, že: „Vyšší proočkovanost by mohla pomoci snížit riziko první akutní KV příhody u jedinců, u nichž je vhodné sezónní očkování proti chřipce“ (46).

Porovnání KV přínosu očkování proti chřipce s ostatními terapeutickými postupy

Obrázek 4 ukazuje přínos očkování proti chřipce v prevenci KV mortality u osob v primární prevenci (snížení relativního rizika o 16 %), po akutním IM (snížení relativního rizika o 41 %) a s chronickým srdečním selháním (snížení o 18 %) v porovnání s ostatními farmakologickými postupy (47).

Závěr

Nelze proto ignorovat doložený KV přínos očkování proti chřipce, které představuje bezpečný, snadno aplikovatelný a finančně nenáročný postup. Je nejvyšší čas zbavit se předsudků spojených s tímto očkováním a nenechávat zodpovědnost jen na praktických lékařích. Zodpovědnost za využití očkování proti chřipce v KV prevenci by měli nést i všichni specialisté, kteří pečují o nemocné s KV onemocněním (48).

Očkování proti chřipce za hospitalizace u pacientů s akutním infarktem myokardu

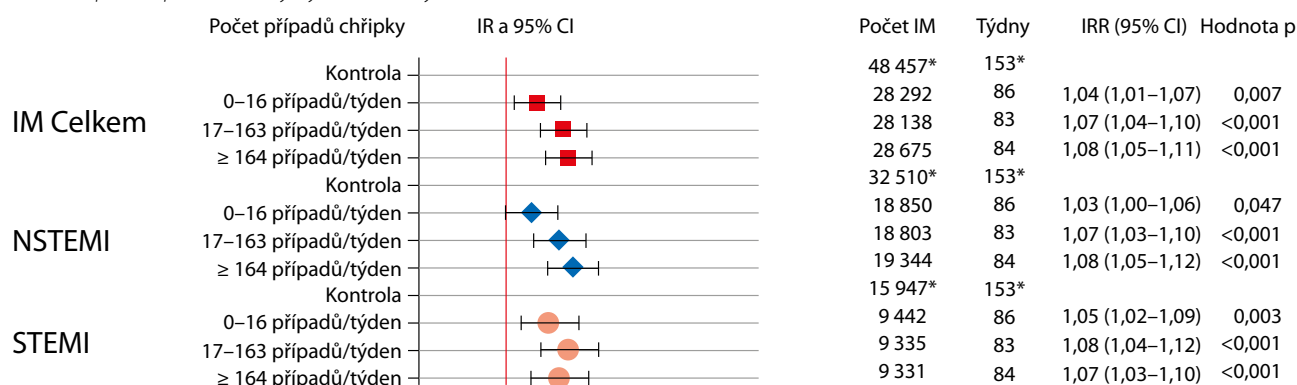
Přednášel prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D.

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souvislost chřipkové epidemie a výskytu infarktu myokardu

Analýza souvislosti výskytu infarktu myokardu s venkovní teplotou ukazuje každoročně častější incidenci těchto příhod v chladnějším období (49). Podle dat z jednotlivých měsíců roku je nejvyšší incidence IM od října do dubna (50), což se týká fatálních i nefatálních IM (51), mužů i žen (50), všech věkových skupin (<55 let, 55–64 let, 65–74 let a ≥75 let) (50) a všech zeměpisných oblastí USA (50). Nejnížší incidence IM byla zjištěna v době, kdy je venkovní teplota na 90. percentilu hodnot v dané zeměpisné oblasti. S klesající teplotou, ale i s rostoucí teplotou nad 90. percentil incidence IM roste (52).

Incidence IM souvisí také s výskytem chřipkové epidemie a stoupá s počtem nových případů chřipky za týden. Nárůst je patrný u IM s elevací i bez elevace úseku ST (Obr. 5) (53).

Obr. 5. Vliv chřipkové epidemie na výskyt infarktu myokardu (53)

* Referenčním obdobím byly kalendářní týdny 21–39, identifikované jako období bez aktivity chřipkových virů.

Nízká proočkovanost pacientů s IM i přes prokázaný kardiovaskulární přínos vakcíny proti chřipce

V již zmíněné studii IAMI u pacientů po IM/s nestabilní ICHS snížilo očkování proti chřipce relativní riziko primárního složeného parametru zahrnujícího úmrtí z jakýchkoliv příčin, IM nebo trombózu stentu o 28 %. Tato studie ale také ukázala, že očkování je spojeno s poklesem relativního rizika úmrtí z KV příčin o 41 % (HR 0,59, 95% CI 0,39–0,90, $p = 0,014$) a s poklesem celkové mortality relativně o 41 % (95% CI 0,39–0,89, $p = 0,010$). Analýza podskupin doložila tento efekt očkování proti chřipce nezávisle na pohlaví, věku, přítomnosti diabetu, kuřáctví, prodělaném IM či typu IM (38).

Přínos očkování proti chřipce dokládá i nová metaanalýza studií s pacienty s ICHS (publikovaných v letech 2004–2022). Vakcinace snížila v této metaanalýze riziko IM o 34 % (HR 0,66, 95% CI 0,46–0,93), riziko KV příhody o 33 % (HR 0,67, 95% CI 0,52–0,87), riziko úmrtí z KV příčin o 45 % (HR 0,55, 95% CI 0,35–0,87) a riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin o 42 % (HR 0,58, 95% CI 0,40–0,84) (54).

Proočkovanost české populace s chronickými chorobami proti chřipce je nízká. V sezóně 2023/24 podstoupilo toto očkování pouze 13,5 % pacientů se samotným KV onemocněním, vyšší procento s kombinací KV a dalšího onemocnění (14,9 % s astmatem, 24,6 % s CHOPN a 26,9 % s diabetem) (55), přesto jsou tato čísla nepřijatelně nízká.

Úhrada a realizace očkování proti chřipce u pacientů s IM v ČR

Úhrada vakcinace proti chřipce u pacientů s akutním IM je v ČR řešena zákonem č. 48/1997, který uvádí úhradu pro „pojištěnce trpící

závažným chronickým farmakologicky řešeným onemocněním srdce a cév“. Podle úhradové vyhlášky 2025 se v rámci zvýšení proočkovanosti nově vyčleňuje úhrada za očkování proti chřipce z paušální úhrady, aby bylo toto očkování hrazeno i v případě jeho provedení za hospitalizace v rámci akutní i následné péče. Bohužel výkon očkování (02105, 02125) zůstal výkonem ambulantním, za hospitalizace tak zatím půjde vykázat pouze očkovací látka jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek.

V FN Motol předchází vakcinaci proti chřipce po IM diskuze s pacientem s vysvětlením potřeby očkování a možnosti jeho provedení za hospitalizace a konzilium s infekční klinikou z důvodu schválení vakcinace. Očkovací látka je aplikována v den propuštění, těsně po dimisi a výkon vykazuje infektolog. V sezóně 2024/25 bylo takto proti chřipce ve FN Motol očkováno 12 pacientů po IM. Toto nízké číslo bylo dáno několika důvody: řada pacientů očkování odmítla, část pacientů byla již očkovaná, někteří pacienti dali přednost očkování u svého praktického lékaře a část pacientů se chtěla nejprve se svým praktickým lékařem poradit.

Závěr

Očkování proti chřipce prokazatelně zlepšuje prognózu nemocných s akutním IM. Toto očkování je bezpečné i při aplikaci ještě během hospitalizace pro IM. Podmínky pro podání této vakcíny za hospitalizace se v ČR zlepšují. Velmi významné je opakované informování veřejnosti o přínosu očkování proti chřipce, zejm. u rizikových skupin populace.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Státní zdravotní ústav, 2024.
2. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021 Mar 15; 39 Suppl 1: A6–A14.
3. Ekstrand JJ. Neurologic complications of influenza. *Semin Pediatr Neurol*. 2012 Sep;19(3):96–100.
4. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018 Mar 29; 51(3): 1701794.
5. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25; 378(4): 345–353.
6. Baral N, Adhikari P, Adhikari G, Karki S. Influenza Myocarditis: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Dec 10; 12(12): e12007.
7. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, et al. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Mar 14; 5(4): 456–463.

8. Zhu T, Carcaillon L, Martinez I, et al. Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009 Dec; 102(6): 1259–1264.
9. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016 Sep; 10(5): 394–403.
10. Kubale J, Kuan G, Gresh L, et al. Individual-level Association of Influenza Infection With Subsequent Pneumonia: A Case-control and Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6; 73(11): e4288–e4295.
11. Schwarze J, Openshaw P, Jha A, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1151–1181.
12. Wesseling G. Occasional review: influenza in COPD: pathogenesis, prevention, and treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007; 2(1): 5–10.

EFLUELDA NABÍZÍ VE SROVNÁNÍ S VAKCÍNOU SE STANDARDNÍ DÁVKOU SUPERIORNÍ
OCHRANU PROTI CHŘIPCE STARŠÍM DOSPĚLÝM¹⁻³ I TĚM PACIENTŮM, KTERÝ SE CÍTÍ

VEČNĚ MLADÍ

Vysokodávková vakcína prokázala lepší ochranu
proti chřipce a hospitalizacím s ní spojených než
vakcína se standardní dávkou¹⁻³



Česká vakcinologická společnost ČLS JEP doporučuje, aby **osoby ve věku 65 a více let** byly prioritně očkovány vysokodávkovou vakcínou.⁴

Prokázaná lepší ochrana proti chřipce
a s ní souvisejícími hospitalizacemi¹⁻³

- o 24,2 % vyšší účinnost proti laboratorně potvrzené chřipce ve srovnání s vakcínou se standardní dávkou.¹



- o 17,9 % snížení hospitalizací z kardiorepiračních příčin²
- o 13,4 % snížení hospitalizací z důvodu pneumonie nebo chřipky²
- o 7,8 % snížení hospitalizací z jakékoli příčiny²

ve srovnání s vakcínou se standardní dávkou v průběhu 12 sezón u 45 milionů osob ve věku 65 let a starších.²



Vysoká dávka antigenu³

4 * více antigenu od každého kmene ve srovnání s vakcínou se standardní dávkou.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ **Název přípravku:** Efluelda, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, trivalentní vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaný), 60 mikrogramů HA/kmen. **Léčivá látka:** Virus chřipky (inaktivovaný, štěpený) obsahující následující kmene*: A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09–varianta kmene (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) 60 mikrogramů HA** A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)–varianta kmene (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A) 60 mikrogramů HA** B/Austria/1359417/2021–varianta kmene (B/Michigan/01/2021, divoký typ) 60 mikrogramů HA** v dávce 0,5 ml. Tato vakcína splňuje doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) (pro severní polokouli) a doporučení EU pro sezónu 2025/2026. **Terapeutické indikace:** Vakcína Efluelda je určena k aktivní imunizaci dospělých ve věku 60 let a starších z důvodu prevence chřipkového onemocnění. Použití vakcíny Efluelda má být založeno na oficiálních doporučeních pro očkování proti chřipce. **Dávkování a způsob podání:** U dospělých ve věku 60 let a starších: jedna dávka 0,5 ml. Bezpečnost a účinnost vakcíny Efluelda u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Preferovaným způsobem podání této vakcíny je intramuskulární, ačkoli vakcína může být podána také subkutánně. Doporučeným místem pro intramuskulární injekci je oblast deltového svalu. Vakcína nemá být injikována do gluteální oblasti nebo do oblastí, kde může být přítomen kmen důležitého nervu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kteroukoli složku, která může být přítomna ve stopovém množství, jako jsou např. vejce (ovalbumin, kuřecí proteiny) a formaldehyd. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Podobně jako u jiných injekčně podávaných vakcín musí být pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny okamžitě k dispozici odpovídající léčba a zajištěn lékařský dohled. Vakcína Efluelda nesmí být za žádných okolností aplikována intravaskulárně. U pacientů s akutním horečnatým onemocněním má být očkování odloženo, dokud horečka neodezní. Pokud se u pacienta vyskytl Guillainův-Barrého syndrom (GBS) do 6 týdnů po předchozím očkování proti chřipce, má být rozhodnutí o podání vakcíny Efluelda založeno na pečlivém posouzení potenciálních přínosů a rizik. Stejně jako u všech ostatních intramuskulárně podávaných vakcín platí, že je nezbytné podávat vakcínu Efluelda se zvýšenou opatrností osobám s trombocytopenií nebo krvácivou poruchou, protože po intramuskulárním podání může u těchto osob dojít ke krvácení. Po jakémkoli očkování, nebo dokonce i před ním se může u pacienta vyskytnout synkopa (mdloba) v důsledku psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Proto je třeba mít zavedené postupy, které zabrání zranění pacienta v případě mdloby a umožní zvládnutí synkopální reakce. Protilátková odpověď může být nedostatečná u pacientů s endogenní nebo iatrogení imunosupresí. Stejně jako u každé jiné vakcíny platí, že ochranná odpověď nemusí být navozena u všech očkováných. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Současné podání vakcíny Efluelda Tetra (vysokodávková trivalentní vakcína proti chřipce) s testovacími posilovacími dávkami 100 mikrogramů mRNA vakcíny proti onemocnění covid-19 (modifikovaný nukleosid /elasomeran) bylo hodnoceno u omezeného počtu účastníků v deskriptivní klinické studii (viz body 4.8 a 5.1). Pokud je třeba vakcínu Efluelda podat současně s jinou injekční vakcínou (s jinými injekčními vakcínami), má být imunizace jednotlivými vakcínami provedena do různých končetin. Je třeba uvést, že současným podáním mohou být zesíleny nežádoucí účinky. Imunologická odpověď může být snížena, pokud pacient podstupuje imunosupresivní léčbu. **Těhotenství a kojení:** Vakcína Efluelda je indikována k použití pouze u dospělých ve věku 60 let a starších. Vakcína Efluelda nebyla klinicky hodnocena u těhotných a kojících žen. Vakcína Efluelda se může použít v průběhu kojení. Na základě zkušeností s vakcínami obsahujícími standardní dávky antigenu se neočekávají žádné účinky na kojené dítě. **Nežádoucí účinky:** Vakcína Efluelda je identická s vakcínou Efluelda Tetra s jediným rozdílem, a to že obsahuje o antigen jednoho kmene chřipky B méně. Bezpečnostní profil vakcíny Efluelda Tetra je proto relevantní pro použití i vakcíny Efluelda. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem po očkování byla bolest v místě injekce hlášená u 42,6 % účastníků studie, následovaná myalgii (23,8 %), bolestí hlavy (17,3 %) a malátností (15,6 %). Většina z těchto reakcí se objevila a odezněla do tří dnů po očkování. Celkově byly nežádoucí účinky obecně méně časté u účastníků ve věku 65 let a starších než u účastníků ve věku 60 až 64 let. Reaktoгенita vakcíny Efluelda Tetra byla ve srovnání se standardní dávkou vakcíny (15 mikrogramů hemaglutininu každého virového kmene na dávku) mírně zvýšena, ale nebyl pozorován žádný zásadní rozdíl v intenzitě. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byla vakcína chráněna před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie. **Registrační číslo:** 59/108/24-C. **Datum revize textu:** 1. 7. 2025

*připravený na oplodněných kuřecích vejcích, **hemaglutinin

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen indikovaným pacientům do výše schválené úhrady z prostředků zdravotního pojištění. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

Reference: 1. DiazGranados CA, et al. *N Engl J Med* 2014;371(7):635–45. 2. Lee J et al. *Vaccine X* 14 (2023) 100327. 3. Souhrn údajů o přípravku Efluelda. Datum revize textu 1. 7. 2025. 4. ČVS ČLS JEP. Doporučení k očkování proti chřipce ze dne 30. 6. 2025. 5. Souhrn údajů o přípravku Vaxigrip. Datum revize textu 2. 6. 2025.

13. Samson SJ, Konty K, Lee WN, et al. Quantifying the Impact of Influenza Among Persons With Type 2 Diabetes Mellitus: A New Approach to Determine Medical and Physical Activity Impact. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 Jan; 15(1): 44-52.
14. Diepersloot RJ, Bouter KP, Hoekstra JB. Influenza infection and diabetes mellitus. Case for annual vaccination. *Diabetes Care*. 1990 Aug; 13(8): 876-882.
15. Watanabe T. Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections. *Eur J Pediatr*. 2013 Jan; 172(1): 15-22.
16. Andrew MK, MacDonald S, Godin J, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Mar; 69(3): 696-703.
17. Barker WH, Borish H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 23; 158(6): 645-650.
18. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, et al. Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Jul; 60(7): 1260-1267.
19. SZÚ. Současná situace (sezóna 2024/2025) akutních respiračních infekcí (ARI) v ČR. Praha 2025. Dostupné na : https://szu.gov.cz/wp-content/uploads/2025/01/4_tyden.pdf
20. ECDC. ERVISS. Overview of respiratory virus epidemiology in the EU/EAA. 2025. Dostupné na: <https://erviss.org/>
21. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Sep; 12(9): 1085-1094.
22. WHO: FLUNET. Influenza laboratory surveillance information. Dostupné na: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/flunetchart/>
23. EMA. EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-2024-2025-seasonal-flu-vaccine-composition>.
24. Ferdinands JM, Olsho LE, Agan AA, et al; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012. *J Infect Dis*. 2014 Sep 1; 210(5):674-683.
25. Thompson MG, Pierse N, Sue Huang Q, et al; SHIVERS investigation team. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015. *Vaccine*. 2018 Sep 18; 36(39): 5916-5925.
26. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013 Oct 23; 310(16): 1711-1720.
27. Thompson MG, Li DK, Shifflett P, et al; Pregnancy and Influenza Project Workgroup. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb; 58(4): 449-457.
28. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, et al; PREVENT Workgroup. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010-2016. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 24; 68(9): 1444-1453.
29. BOINES GJ, BOHAN EM, CAMPBELL JL. Asiatic influenza complicated by myocardial infarction report of a fatal case. *Del State Med J*. 1958 May; 30(5): 127-132.
30. Bainton D, Jones GR, Hole D. Influenza and ischaemic heart disease--a possible trigger for acute myocardial infarction? *Int J Epidemiol*. 1978 Sep; 7(3): 231-239.
31. Engblom E, Ekfors TO, Meurman OH, et al. Fatal influenza A myocarditis with isolation of virus from the myocardium. *Acta Med Scand*. 1983; 213(1): 75-78.
32. Fleming DM. The impact of three influenza epidemics on primary care in England and Wales. *Pharmacoeconomics*. 1996;9 Suppl 3: 38-45; discussion 50-3.
33. Naghavi M, Barlas Z, Siadat S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000 Dec 19; 102(25): 3039-3045.
34. ISIN 2023-2024. NRHS 2010–březen 2024
35. Vakcinace.eu – Doporučení české vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti chřipce.
36. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J*. 2004 Jan; 25(1): 25-31.
37. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008 Jun; 29(11): 1350-1358.
38. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, et al. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation*. 2021 Nov 2; 144(18): 1476-1484.
39. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Association of Influenza Vaccination With Cardiovascular Risk: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1; 5(4): e228873
40. Michos ED, Udell JA. Am I Getting the Influenza Shot Too?: Influenza Vaccination as Post-Myocardial Infarction Care for the Prevention of Cardiovascular Events and Death. *Circulation*. 2021 Nov 2; 144(18): 1485-1488.
41. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12; 44(38): 3720-3826.
42. Loeb M, Roy A, Dokainish H, et al; Influenza Vaccine to Prevent Adverse Vascular Events investigators. Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2022 Dec; 10(12): e1835-e1844.
43. Modin D, Lassen MCH, Claggett B, et al. Influenza vaccination and cardiovascular events in patients with ischaemic heart disease and heart failure: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2023 Sep; 25(9): 1685-1692.
44. Siva H Yedlapati, Anuradha Mendu, Venkat R Tummala, et al. Vaccines and cardiovascular outcomes: lessons learned from influenza epidemics, *European Heart Journal Supplements*, Volume 25, Issue Supplement_A, February 2023, Pages A17–A24.
45. NRHS 2022–2024
46. Davidson JA, Banerjee A, Douglas I, et al. Primary prevention of acute cardiovascular events by influenza vaccination: an observational study. *Eur Heart J*. 2023 Feb 14; 44(7): 610-620.
47. Behrouzi B, Udell JA. Universal flu vaccines: a shot at lifelong cardioprotection? *Nat Rev Cardiol*. 2022 Mar; 19(3): 145-146.
48. Motovska Z, Geisler T. Influenza vaccination in failing hearts. *Lancet Glob Health*. 2022 Dec; 10(12): e1703-e1704.
49. Li N, Ma J, Liu F, et al. Associations of apparent temperature with acute cardiac events and subtypes of acute coronary syndromes in Beijing, China. *Sci Rep*. 2021 Jul 27; 11(1): 15229.
50. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998 May; 31(6): 1226-1233.
51. Manfredini R, Manfredini F, Boari B, et al. Seasonal and weekly patterns of hospital admissions for nonfatal and fatal myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2009 Nov; 27(9): 1097-1103.
52. Alahmad B, Khraishah H, Royé D, et al. Associations Between Extreme Temperatures and Cardiovascular Cause-Specific Mortality: Results From 27 Countries. *Circulation*. 2023 Jan 3; 147(1): 35-46.
53. Mohammad MA, Tham J, Koul S, et al. (2020) Association of acute myocardial infarction with influenza: A nationwide observational study. *PLoS ONE* 15(8): e0236866.
54. Liu X, Zhang J, Liu F, et al. Association between influenza vaccination and prognosis in patients with ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Travel Med Infect Dis*. 2025 Mar-Apr; 64: 102793.
55. ISIN 2023-2024, NRHS do 31. 3. 2024.

Kardiovaskulární prevence a zánět

Symposium společnosti Servier bylo zaměřeno na roli zánětu u cévních onemocnění, konkrétně u tepenné aterosklerózy a u chronického žilního onemocnění. Zánět se významně uplatňuje v patogenezi obou těchto typů cévních onemocnění a může být proto jedním z terapeutických cílů.

Prof. Piňha připomněl úlohu zánětu v rozvoji aterosklerózy. Prezentoval výsledky dosavadních studií, které hodnotily protizánětlivou léčbu v prevenci kardiovaskulárních (KV) aterosklerotických příhod. Kromě určité naděje u kolchicinu ale zatím nepřinesly přesvědčivé důkazy o bezpečné využitelnosti této terapeutické možnosti. Primární i sekundární KV prevence se proto nadále opírá o intervenci známých rizikových faktorů v podobě úpravy životního stylu a farmakologické kompenzace hypertenze, dyslipidemie, hyperglykemie, popř. obezity. Důležitá je simultánní intervence všech přítomných KV rizikových faktorů. Léčba je dlouhodobá a mnohdy doživotní, což vyžaduje podávat co nejúčinnější a co nejlépe tolerované léky při co nejnižším počtu tablet. To dnes usnadňují fixní kombinace účinných látek v jedné tabletě. Příkladem je Lipertance® obsahující 2 antihypertenziva a 1 statin (perindopril, amlodipin a atorvastatin).

Doc. Hirmerová podrobně rozebrala etiologii a patofyziologii chronického žilního onemocnění (CVD). Zánět je zde mechanismem, který vede ke strukturální přestavbě žilní stěny s následnou dilatací, insuficiencí chlopní, žilní hypertenzí a refluxem. Následkem jsou subjektivní příznaky, varixy, otok, kožní změny až bércové vředy. U CVD bylo doloženo zvýšení markerů žilního zánětu. Proto je v terapii kromě režimových opatření a komprese vhodné volit farmakoterapii s prokázaným účinkem na potlačení žilního zánětu. Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF®, Detralex®) prokázala zlepšení žilního tonu, antioxidační účinky, inhibici žilního zánětu, snížení hyperpermeability kapilár a zlepšení lymfatické drenáže. Patří mezi venofarmaka doporučená u všech stadií CVD od čistě symptomatického postižení (C0) až po nejtěžší stadium bércového vředu (C6).

Současné možnosti diagnostiky a léčby zánětu u aterosklerotického procesu

Přednášel prof. MUDr. Jan Piňha, CSc.

Klinika kardiologie / Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Role zánětu v patofyziologii aterosklerózy

Ateroskleróza se začíná rozvíjet již od dětství. Její postupná progresse vede k manifestaci aterosklerotických onemocnění průměrně od 45 let věku u mužů a od 55 let u žen. Dvě třetiny jedinců připraví ateroskleróza o život. V patofyziologii a postupné progresi aterosklerózy se uplatňuje řada buněk imunitního systému, jako jsou T lymfocyty, monocyty, makrofágy (tvořící pěnové buňky a produkující cytokiny), v ateromových plátech dochází k oxidaci LDL cholesterolu, zvyšuje se zde množství pro- a protizánětlivých mediátorů, do progresse aterosklerózy zasahují i autoproti látky produkované plazmatickými buňkami, dochází k poškození endotelu a uplatňují se i trombocyty. Tento chronický subklinický zánět se odráží ve zvýšené hladině triglyceridů. Hladina triglyceridů přitom koreluje s obvodem pasu. Má-li muž obvod pasu >102 cm a žena >88 cm, je 90% pravděpodobnost, že má hladinu triglyceridů >1,7 mmol/l. Obvod pasu koreluje s množstvím viscerálního tuku. Ten blokuje účinky inzulínu, což je důvodem, proč se velká část volných mastných kyselin dostává do jater. Uplatňuje se zde i vliv fruktózy a játra následně tvoří velké množství aterogenních částic, jako je LDL cholesterol či VLDL cholesterol. Kromě toho viscerální

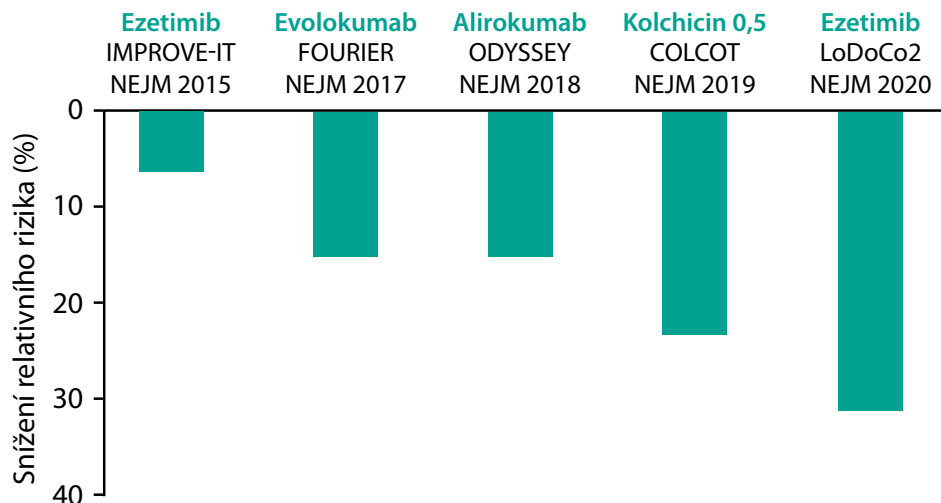
tuk aktivuje imunitní systém, zejm. makrofágy. Produkovaný interleukin 6 se dostává do jater, která následně tvoří C-reaktivní protein (CRP). CRP může destabilizovat ateromové pláty.

V zobrazovacích vyšetřeních v diagnostice aterosklerózy je dnes věnována pozornost vyšetření perivaskulárního tuku, zejm. u koronárních a karotických tepen. Zvýšené množství tekutiny je v oblasti perivaskulárního tuku. Je známkou probíhajícího zánětu. Tento zánět dokáže aterosklerotické pláty destabilizovat i zevnějšku. Bylo doloženo, že probíhající perivaskulární zánět je spojen se zvýšenou mortalitou na srdeční onemocnění (1). Zánět v oblasti perivaskulárního tuku by tedy mohl být dalším diagnostickým, ale i terapeutickým cílem.

Zánět jako terapeutický cíl v kardiovaskulární prevenci

Zánět obecně je terapeutickým cílem u KV onemocnění již dlouho. První dobré výsledky u pacientů s ICHS přinesla americká studie s kanakinumabem, inhibítorem interleukinu 1β. Jedná se ovšem o nákladnou léčbu, která vedla ke zvýšení výskytu fatálních infekčních onemocnění. Studie s kolchicinem přinesly neutrální výsledky. V prevenci KV příhod jsou výsledky s kolchicinem slibné (2–4). Bylo prokázáno, že kolchicin brání tvorbě extracelulárních neutrofilových pastí (NET, Neutrophil Extracellular Traps), provazců nukleových kyselin fungujících jako sítě, které dobře působí např. v případě septického stavu. V oblasti ateromových plátů ale vykazují nepříznivé účinky (5, 6). Kolchicin prokázal snížení CRP, aniž by ovlivnil lipidové spektrum. Zvýšená hladina CRP

Obr. 1. Snížení relativního rizika velkých KV příhod po přidání ezetimibu, PCSK9 inhibitoru nebo kolchicinu ke statinu (7)



přítom významně koreluje s KV mortalitou, a to nezávisle na hladině LDL cholesterolu (7). Přidání kolchicinu ke statinu vedlo k významnému snížení velkých KV příhod (Obr. 1) (7) a tento lék byl v červnu 2023 schválen FDA ke snížení KV rizika. Jde o první protizánětlivou antiaterogenní KV léčbu v historii.

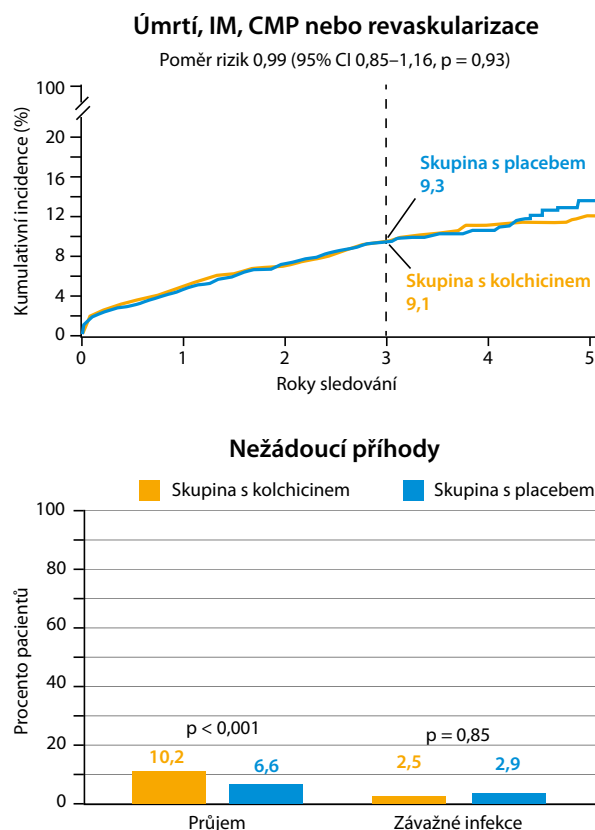
Ovšem mezinárodní randomizovaná placebem kontrolovaná studie publikovaná v letošním roce ($n = 7\,062$) neprokázala žádný efekt přidání kolchicinu k léčbě pacientů po infarktu myokardu IM do 24 hodin na incidenci IM, cévních mozkových příhod (CMP), revaskularizace nebo úmrtí z KV příčin. Výskyt závažných infekcí byl v obou skupinách srovnatelný, ve skupině s kolchicinem byl zjištěn pouze častější výskyt průjmů (8). Přínos kolchicinu nebyl zjištěn ani v čínské studii CHANCE-3, rovněž s multicentrickým randomizovaným dvojité zaslepeným placebem kontrolovaným designem. Tato studie hodnotila přínos přidání kolchicinu do 72 hodin po ischemické CMP nebo TIA (9). Určitou nadějí jsou výsledky randomizované kontrolované studie CONVINCENCE, která naznačila možnost přínosu přidání kolchicinu v prevenci recidiv nekaradioembolických CMP. Výsledky této studie také naznačují, že by mohlo mít vliv i načasování zahájení léčby kolchicinem (10).

Již v roce 2012 byla publikována práce, která ukázala, že po IM se prostřednictvím aktivace sympatického nervového systému vyplavují z kostní dřeně progenitorové kmenové buňky, které se dostávají do srdce ve snaze stabilizovat stav. Tomu by mohly v krátkém období po IM napomáhat neutrofily tvorbou NET (11). Z dlouhodobého pohledu ale mohou tyto progenitorové buňky ateromové pláty destabilizovat. Existuje hypotéza, že časné nasazení kolchicinu by mohlo tomuto krátkodobě prospěšnému efektu progenitorových buněk vyplavených z kostní dřeně bránit. Je třeba ho ověřit ve studiích.

Boj proti zánětu v kardiovaskulární prevenci zatím prostřednictvím kompenzace rizikových faktorů

V kardiovaskulární prevenci tedy dnes můžeme proti chronickému subklinickému zánětu bojovat kompenzací rizikových faktorů. Opatření zahrnují nekuřáctví, 30 minut přiměřené fyzické aktivity denně, BMI $<26\text{ kg/m}^2$, obvod pasu $<102\text{ cm}$ u mužů a $<88\text{ cm}$ u žen, krevní tlak $120\text{--}129/70\text{--}79\text{ mm Hg}$, LDL/non-HDL cholesterol $<3,0/3,8\text{ mmol/l}$

Obr. 2. Absence kardiovaskulárního přínosu kolchicinu přidaného k léčbě pacientů po infarktu myokardu (8)



(nebo méně dle KV rizika), triglyceridy $<1,7\text{ mmol/l}$, HDL cholesterol $>1,1\text{ mmol/l}$ u mužů a $>1,2\text{ mmol/l}$ u žen a glykemie nalačno $<5,6\text{ mmol/l}$ (12). Pro dosažení řady těchto cílů je třeba použít farmakoterapii. Jednoznačně prokázaný efekt na hladinu lipidů mají statiny, ezetimib, kyselina bempedová, PCSK9 inhibitory a inkisiran. Pro léčbu hypertenze se využívají kombinace antihypertenziv z různých tříd, z nichž některé snižují srdeční výdej (blokátory kalciových kanálů [BKK], diuretika, β -blokátory) a některé snižují tuhost tepen a mikrocirkulace (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI], sartany, BKK).

K hypertenzi se velmi často přidávají nepříznivé metabolické faktory, jako je viscerální obezita nebo dyslipidemie. Zejm. v sekundární KV prevenci mají pacienti předepsané velké množství léků. Bylo doloženo, že podávání 3 různých účinných látek (kyseliny acetylsalicylové, ACEI a statinu) ve fixní kombinaci vedlo u pacientů po infarktu myokardu k významnému snížení rizika velkých KV příhod po 6 a po 24 měsících (13). Krevní tlak a hladiny lipidů jsou v KV prevenci parametry, které je třeba mít dlouhodobě pod kontrolou. Dlouhodobá a mnohdy doživotní léčba vyžaduje co nejúčinnější léky, co nejlépe tolerované léky při co nejnižší počtu tablet. Výhodnou fixní kombinaci 2 antihypertenziv se statinem nabízí přípravek Lipertance®, který obsahuje atorvastatin, perindopril a amlodipin.

Souhrn

Proaterogenně působícímu zánětu ve stěně cév je dnes možné předcházet prostřednictvím časně detekce všech rizik, včasné intervence všech rizik a jejich dlouhodobé kompenzace. Otázkou zatím zůstává přínos protizánětlivé terapie a její načasování v sekundární KV prevenci.

Zánět a žilní onemocnění

Přednášela doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika LF v Plzni

Chronické žilní onemocnění a jeho klasifikace

Žilní systém dolních končetin je nízkotlakový, s nízkou rychlostí krevního toku. Jeho hlavní úlohou je návrat žilní krve k srdci, současně však slouží i jako rezervoár krve. Povrchové žíly odvádějí krev z kůže a podkožních tkání a mohou ji přes perforátorové žíly odvádět do hlubokého žilního systému, který má na žilním návratu největší podíl. Pro návrat krve z dolních končetin k srdci je nejvýznamnější svalová pumpa, nazývaná také „periferní srdce“. Na žilním návratu se podílejí také žilní chlopně, které brání zpětnému toku krve (14, 15).

Chronické žilní onemocnění (CVD, z ang. Chronic venous disease), je jakékoliv morfologické nebo funkční chronické postižení žilního systému, které se manifestuje typickými symptomy anebo známkami a vyžaduje lékařské vyšetření a zdravotní péči. Patří sem zejména primární varixy, potrombotický syndrom, dále komprese žil a některé vzácnější stavy, jako je ageneze žilních chlopní, žilní malformace, arteriovenózní píštěle či žilní tumory (16). V ČR postihuje CVD až 63 % populace starší 40 let.

Dle klasifikace CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) je CVD rozdělena do 6 stadií (17):

- C0 Žádné viditelné či palpovatelné projevy žilního onemocnění
- C1 Teleangiektazie, retikulární varixy
- C2 Varixy (uzlovité)
- C2r Recidiva varixů
- C3 Otok
- C4 Kožní změny na dolních končetinách:
 - a) hyperpigmentace, žilní ekzém
 - b) lipodermatoskleróza, bílá atrofie
 - c) corona phlebectatica

- C5 Zhojený bérkový vřed
- C6 Aktivní (otevřený) bérkový vřed
- C6r Recidiva bérkového vředu

Stadia C3–C6 se označují jako chronická žilní insuficience (CVI) (16).

Etiologie CVD

Mezi příčiny CVD patří genetická predispozice, snížený počet žilních chlopní, dlouhodobá statická zátěž, nedostatek pohybu, zvýšený abdominální tlak (sedavé zaměstnání), obostipace, obezita, hormonální vlivy (užívání hormonální antikoncepce, hormonální substituční léčby, gravidita), věk, kouření či prodělaná hluboká žilní trombóza (15, 18).

Při rozvoji CVD se uplatňuje více etiologických mechanismů (15). Primární CVD je vyvoláno různými genetickými a zevními vlivy a je charakterizováno přetrvávající žilní hypertenzí, která má na svědomí vznik i progresi onemocnění. Má progredující charakter. Byly již identifikovány varianty a mutace řady genů, které nepříznivě ovlivňují kontrakce hladké svaloviny, adhezi a migraci imunitních buněk, degradaci nebo remodelaci mezibuněčné hmoty, funkci matrixových metaloproteináz (MMP), odpověď imunitního systému na remodelaci cév, vývoj chlopní lymfatických cév, mezibuněčné junkce, tvorbu kolagenu nebo tvorbu trombů aj. (15).

Sekundární CVD předchází patologická událost. Může být intra-venózní, např. žilní trombóza s reziduální obstrukcí anebo refluxem (Obr. 3 A), úraz, popř. centrální žilní hypertenze, nebo extravenózní, kam spadá dysfunkce žilně svalové pumpy (příkladem může být omezená pohyblivost v kotníku) (Obr. 3 B), komprese žíly tepnou nebo tumorem (Obr. 3 C), úžinové syndromy (15, 20).

Pouze malé procento případů CVD je kongenitálního původu a je způsobeno mutací jediného genu nebo chromozomální aberací. Mezi kongenitální příčiny CVD se řadí Klippel-Trenaunayův syndrom, Parkes-Weberův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom, lymfedém disticházový syndrom, cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL), Chuvashova polycytemie a těžká kongenitální neutropenie typu 4 (15, 19).

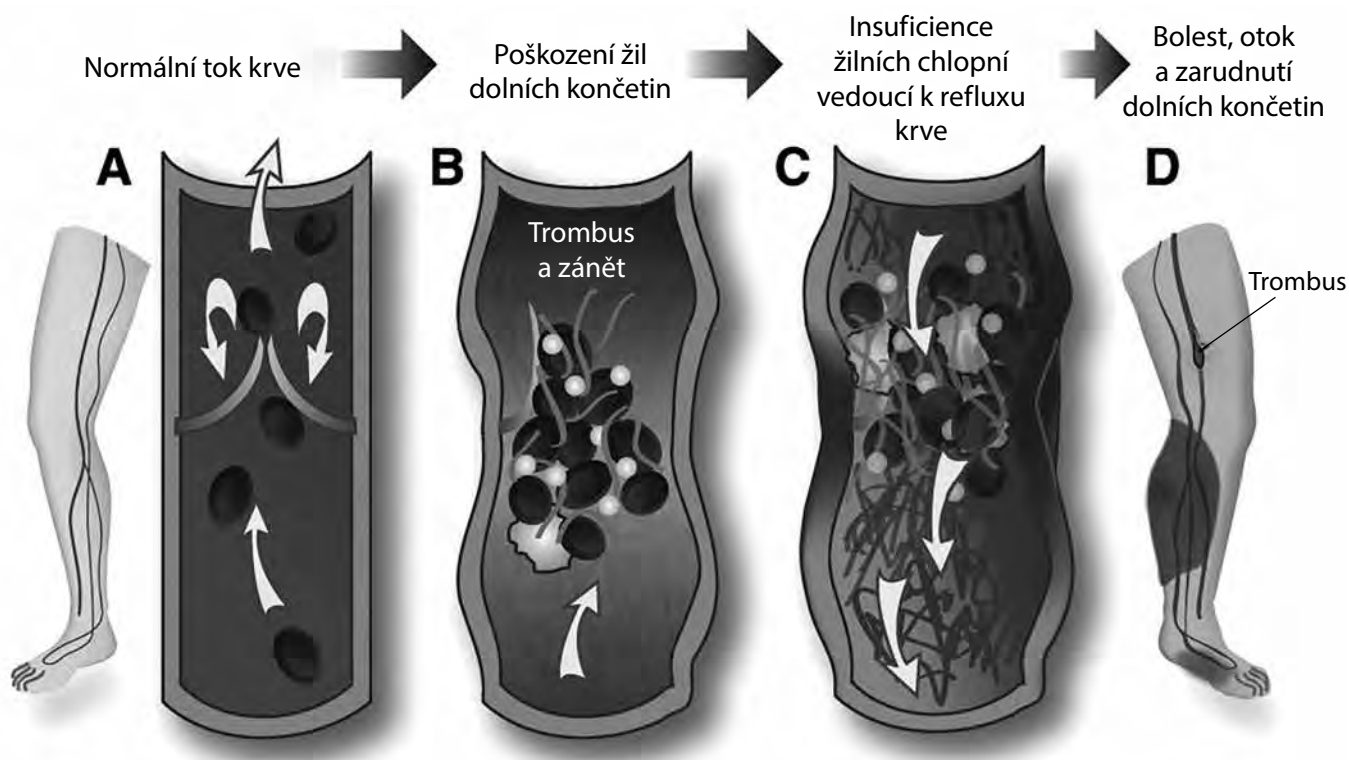
Role zánětu v patogenezi CVD

V případech primárního CVD či primárních varixů jsou za příčinu považovány strukturální změny žilní stěny s následnou dilatací a inkompetencí chlopní. Není zcela jasné, co je spouštěčem těchto strukturálních změn, pravděpodobně by mohlo jít zánětlivé děje v žilní stěně a na žilních chlopních, s aktivací endotelu a leukocytů a následnou remodelací žilní stěny. Léze žilní stěny zahrnují změnu poměru elastin-kolagen a kolagenu I/III, zesílení intimy a medie a zeslabení adventicie (15, 23). Následkem jsou biomechanické a biochemické změny.

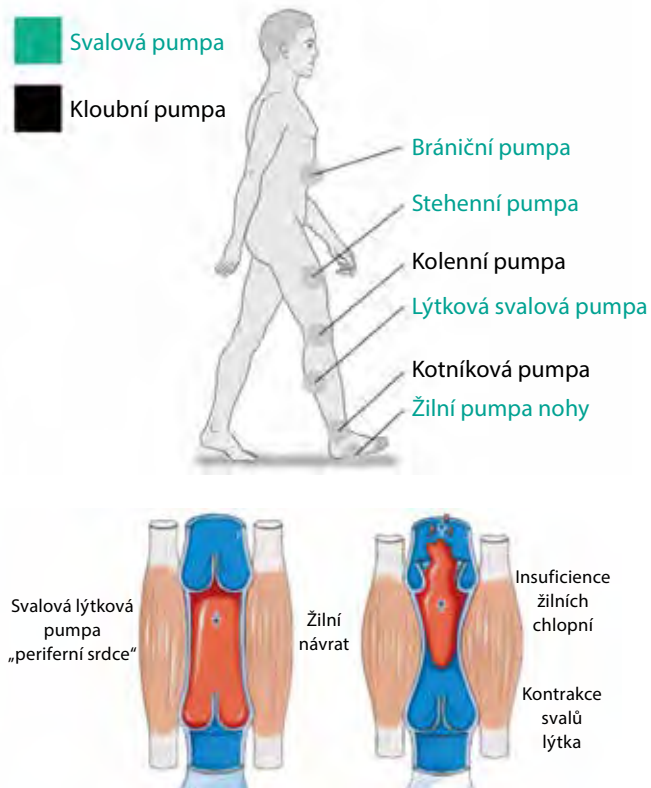
Abnormální tok krve je důvodem poruchy smykového napětí, které vede k poškození a reorganizaci endotelu. Dochází k adhezi leukocytů, které infiltrují žilní stěnu, rozvíjí se chronický zánět žilní stěny a chlopní, dochází k jejich strukturální degradaci a remodelaci, dilataci žíly a insuficienci žilních chlopní s refluxem (Obr. 4) (22, 24, 25). Progreduje chronická žilní hypertenze. Zvyšuje se kapilární permeabilita, rozvíjí se dysfunkce

Obr. 3. Některé příčiny sekundární CVD (15, 20–22)

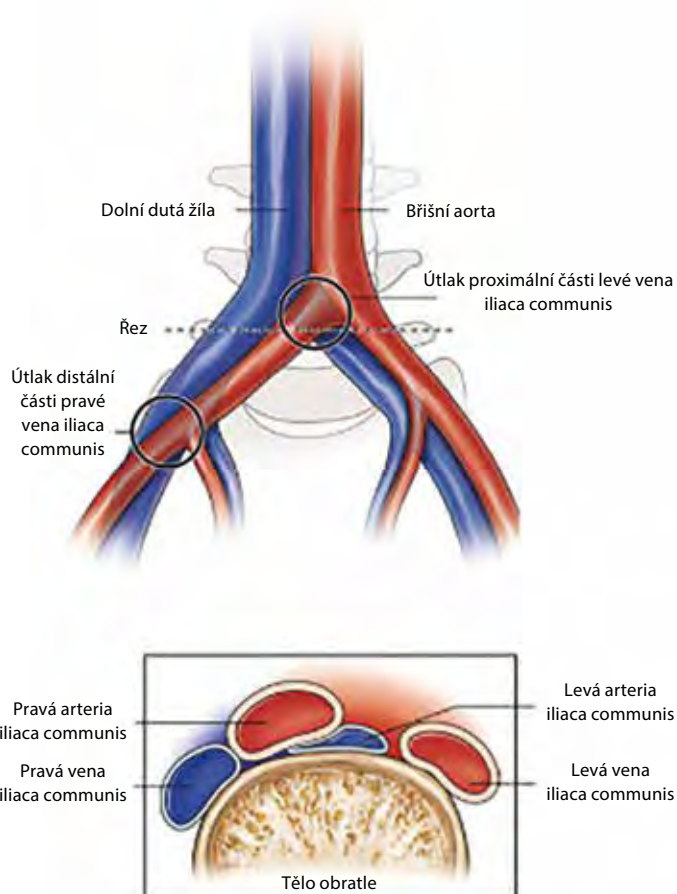
A Posttrombotický syndrom s reziduální obstrukcí anebo refluxem (20)

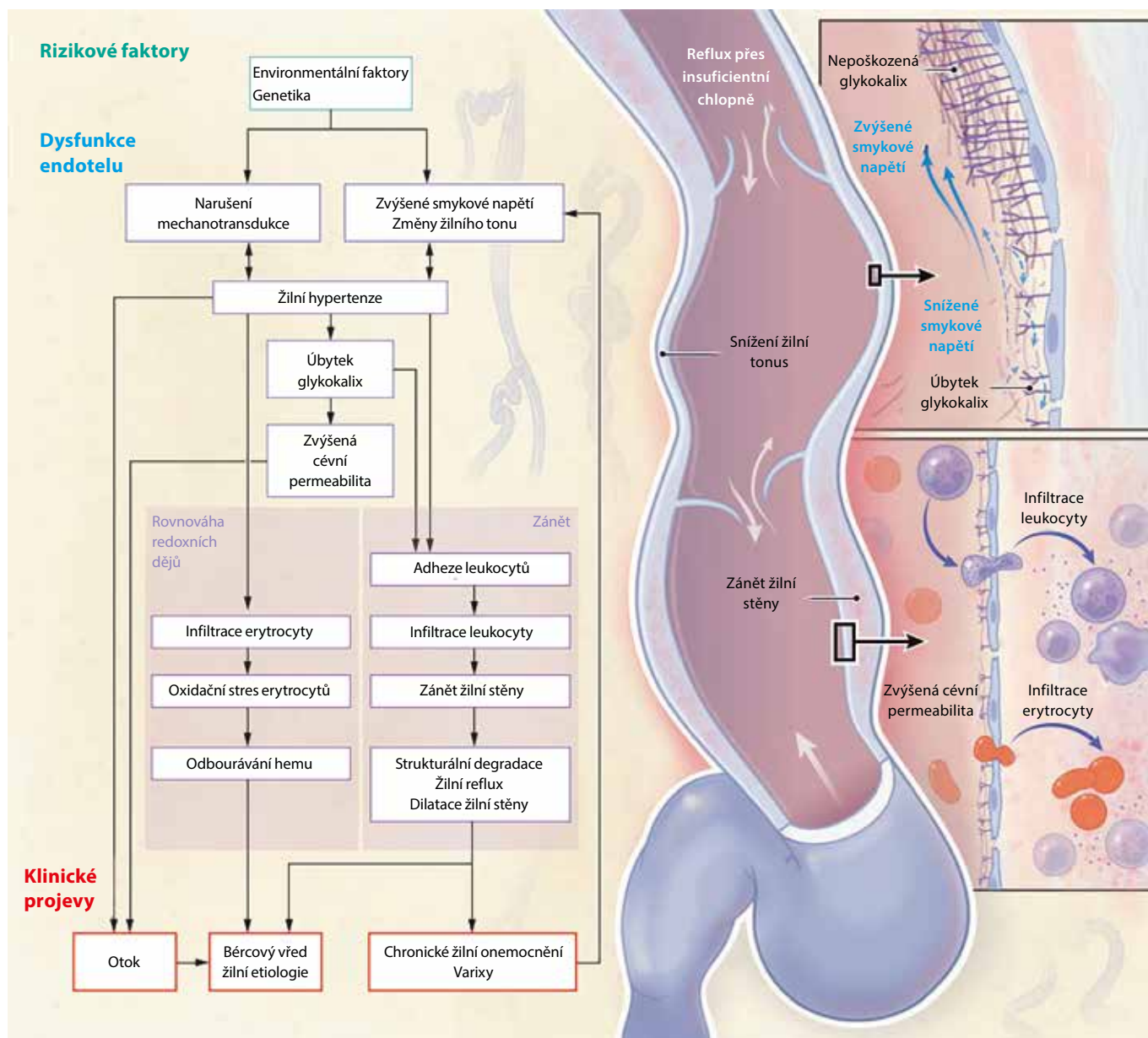


B Dysfunkce svalové a kloubní pumpy (15, 22)



C May-Thurnerův syndrom: útlak levé v. iliaca communis (21)



Obr. 4. Role zánětu v patogenezi CVD (22)


mikrocirkulace a vzniká edém. Ten je důvodem přetrvávající hypoxie tkáně. Dochází k extravazaci leukocytů, které infiltrují extravaskulární tkáň. Jejich aktivace vede k expresi zánětlivých mediátorů a matrixových metaloproteináz (MMP) a rozvíjí se zánět. Transformující růstový faktor β (TGF- β) je zodpovědný za fibrotické změny tkáně, MMP-2 a MMP-9 za degradaci mezibuněčné hmoty. Uvolňují se superoxidové anionty a rozvíjí se oxidační stres (23). Dochází k remodelaci mezibuněčné hmoty i žilní stěny, kde přibývá kolagenu typu I a ubývá kolagenu typu III a elastinu. To vede k snížení elasticity žil a rozvoji fibrózy. Následkem je progresse CVD, kožní změny, až vznik bércevého vředu (15).

Pro významnou roli zánětu v patogenezi CVD svědčí i fakt, že je provázeno zvýšením zánětlivých markerů, jako jsou markery aktivace leukocytů a endotelií (adhezí molekuly), chemokiny, markery aktivace koagulace / poruchy fibrinolýzy, modulatory angiogeneze a markery oxidačního stresu. Patří mezi ně MMP, VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor), TGF- β 1, ICAM-1 (intracelulární adhezivní molekula), VCAM-1 (vaskulární buněčný adhezí protein 1), L-selektin (26).

Doporučená léčba CVD

Evropská doporučení pro léčbu CVD z roku 2022 uvádějí 3 základní pilíře léčby (27):

- režimová opatření: chůze, cvičení, polohování dolních končetin, péče o kůži, redukce hmotnosti,
- kompresní léčbu,
- venofarmaka: mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF®, Detralex®) je doporučena u všech stadií CVD (C0–C6).

MPFF® prokázala zlepšení žilního tonu, antioxidační účinky, inhibici žilního zánětu (konkrétně inhibici adheze a aktivace leukocytů a snížení interakce mezi leukocyty a endoteliálními buňkami cestou potlačení exprese adhezí molekul ICAM-1, VCAM, čímž dokáže oddálit vznik refluxu a poškození žilní stěny i chlopní, snížení hyperpermeability kapilár a zlepšení lymfatické drenáže (28). Patří mezi venoaktivní léky se silným doporučením u pacientů s CVD pro zmírnění bolesti, pocitu tíhy, pocitu otoků, pocitu křečí, funkčního diskomfortu, zarudnutí, kožních

změn, edému, parestezií a pálení a pro zlepšení kvality života (28). Je také jedním z mála venofarmak doporučených u CVD stadia C6, tedy u otevřených bérkových vředů žilní etiologie (29).

Závěr

V patogenezi CVD hraje významnou úlohu zánět. Terapeuticky je proto vhodné volit venofarmaka s prokázanými účinky na potlačení žilního zánětu a oxidačního stresu, jako je MPFF®. Lepší pochopení

komplexních etiopatogenetických mechanismů vzniku a rozvoje CVD otevírá cesty pro nové terapeutické možnosti. Komplexní léčba CVD zahrnující režimová opatření, kompresi a venofarmaka s prokázanou účinností na patogenetické mechanismy CVD může významně zmírnit subjektivní příznaky i klinické projevy a příznivě ovlivnit psychologické parametry a kvalitu života pacientů.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Zkrácenou informaci o přípravku Detralex najdete na stránce 64

LITERATURA

1. Takahashi D, Fujimoto S, Nozaki YO, et al. Validation and clinical impact of novel pericoronary adipose tissue measurement on ECG-gated non-contrast chest CT. *Atherosclerosis*. 2023 Apr;370:18-24.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;77(12):1119-1131.
3. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):752-762.
4. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2497-2505.
5. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res*. 2017 Feb 17;20(4):736-743.
6. González L, Bulnes JF, Orellana MP, et al. The Role of Colchicine in Atherosclerosis: From Bench to Bedside. *Pharmaceutics*. 2022 Jul 1;14(7):1395.
7. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(7):648-660.
8. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, et al; CLEAR Investigators. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2025 Feb 13;392(7):633-642.
9. Li J, Meng X, Shi FD, et al; CHANCE-3 Investigators. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2024 Jun 26;385:e079061.
10. Kelly P, Lemmens R, Weimar C, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2024 Jul 13;404(10448):125-133.
11. Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*. 2012 Jul 19;487(7407):325-329.
12. Soška V, Vavřková H, Vrablík M, et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011 [Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011]. *Vnitř Lek*. 2013 Feb;59(2):120-126.
13. 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.
14. Nijsten T, van den Bos RR, Goldman MP, et al. Minimally invasive techniques in the treatment of saphenous varicose veins. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jan;60(1):110-119.
15. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *J Clin Med*. 2021 Jul 22;10(15):3239.
16. Onida S, Davies AH. Predicted burden of venous disease. *Phlebology*. 2016 Mar; 31(1 Suppl): 74-79.
17. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 May;8(3):342-352.
18. Pospíšilová A. Zánět jako příčina chronického žilního onemocnění. *Med Praxi*. 2017;14(3):111-114.
19. Fortich S, Ritchie C, Shaikh ME, et al. Deep vein thrombosis in the setting of Klippel-Trenaunay syndrome and sirolimus treatment. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2021 Jul 17;7(3):524-528.
20. Vazquez SR, Kahn SR. Postthrombotic syndrome. *Cardiology Patient Page*. *Circulation*. 2010 Mar 2;121(8):e217-9.
21. Kim, Vascular Diseases in Women, Chapter 5 b – The management of May-Thurner syndrome in women. Academic Press. 2021:141-152.
22. Fukaya E, Kolluri R. Nonsurgical Management of Chronic Venous Insufficiency. *N Engl J Med*. 2024 Dec 19;391(24):2350-2359.
23. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem*. 2019 Aug 15; 176: 68-91.
24. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 3;355(5):488-498.
25. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014 Jun;33(3):212-21.
26. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 5;19(6):1669.
27. Nyamekye IK. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *J Med Vasc*. 2022 Apr;47(2):53-55.
28. Maggioni A. Chronic venous disorders: pharmacological and clinical aspects of micro-nized purified flavonoid fraction. *Phlebology*. 2016;23(2):82-91.
29. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018 Jun;37(3):181-254.

Zkrácená informace o přípravku LIPERTANCE* 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg:

Složení*: Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindopril-argininu (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/5 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace*:** Léčba esenciální hypertenze a/ nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání*:** Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky. U pacientů užívajících anti-virotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir jako profylaxe infekce cytomegalovirem, souběžně s přípravkem Lipertance nesmí dávka atorvastatinu v přípravku Lipertance překročit 20 mg/den. Užívání přípravku se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir společně s cyklosporem. Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod Zvláštní upozornění*) lze podávat pacientům s clearance kreatininu < 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. Pacienti s poruchou funkce jater: Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. Pediatrická populace: Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropyridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení*), současné užívání s antiviroty glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C, závažná hypotenze, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioedému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioedém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR<60 ml/min/1,73 m²), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Lipertance nesmí být nasazena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **Upozornění*:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Porucha funkce jater:** Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipertance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipertance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK na začátku léčby významně zvýšené (> 5x ULN), léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK (> 10x ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipertance s určitými léky, které mohou zvyšovat významné koncentrace koncentrací atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir, letermovir atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antivirotk k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/ grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být zvýšeno současným podáváním inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu) a daptomycinu. Je třeba zvážít dočasné vysazení přípravku Lipertance u pacientů užívajících daptomycin, pokud přínos souběžného podávání nepřeváží riziko.** Přípravek Lipertance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipertance přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Pacienti se srdečním selháním:** mají být léčeni s opatrností. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenzi odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:** Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti levého ventrikulárního výtokového traktu. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný. **U pacientů na hemodialýze:** dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. **Hypersenzitivita/angioedém:** okamžitě vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. 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 racekadotrilu, mTOR inhibitorů a gliptiny. **Anafylaktoidní reakce během aferéz nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjetí dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby** (např. jedem blankdílych): reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/ánemie:** Přípravek Lipertance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienty mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Pacienti s **primárním hyperaldosteronismem** obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Hladina sodíku:** bez sodíku. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy:** přípravek nemá být užíván. **Myasthenia gravis, oční forma myastenie:** V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie. Přípravek Lipertance nesmí být v případě hlášených příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu. **Interakce*:** **Kontraindikace:** Aliskiren (u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** kolchicin, kolestipol, daptomycin**, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika, zlat, digoxin, atorvastatin, warfarin, letermovir, antihypertenziva a vasodilatace. **Fertilita, těhotenství a kojení*:** Přípravek Lipertance je kontraindikován během těhotenství a kojení. **Fertilita*:** U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatoz. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** Schopnost reagovat může být narušena při závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauce. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky*:** **Velmi časté:** edém. **Časté:** nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, dysgezie, parestezie, vertigo, postižení zraku, dipopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zčervénání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, změny způsobu ve vyprazdňování stolice, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, únava, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** ninitida, eozinofilie, hypoglykemie, hypoglytemie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hypestezie, amnezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmazané vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest krku, svalová únava, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest na hrudi, bolest, malátnost, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, snížení tělesné hmotnosti, pád. **Vzácné:** trombocytopenie, stavy zmatenosti, periferní neuropatie, cholestáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalu tendonopatie (někdy komplikovaný rupturou), vzestup hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), akutní renální selhání, anurie/oligurie, lichenoidní léková reakce**. **Velmi vzácné:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hypertonie, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundární k nadměrné hypotenzi v vysoké rizikových pacientů, angina pectoris, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzi v vysoké rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, lupus-like syndrom. **Není známo:** imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův fenomén, myasthenia gravis, oční forma myastenie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Předáváování*:** Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasné resuscitační opatření (včetně hyperventile) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory. **Farmakologické vlastnosti*:** Atorvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Amlodipin, derivát dihydropyridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonistu kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **Uchovávání:** Uchovávejte v době uzavření tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Krabička obsahuje 30 nebo90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) potahovaných tablet Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci: LABORATOIRES SERVIER**, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Registrační číslo: Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **Datum poslední revize textu:** 9. 5. 2025. Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://susl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotního-pojisteni>

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

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

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lipertance

Cesta pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií a její možná úskalí

Léčba hypertrofické kardiomyopatie (HCM) mavakamtenem byla tématem sympozia společnosti Bristol-Myers Squibb. Předsedající sympozia, prof. Linhart, v úvodu připomněl, že HCM je stále onemocněním, které výrazně ovlivňuje osud pacientů. Zásadním parametrem je přítomnost obstrukce výtokového traktu levé komory (LVOT). Mavakamten je blokátor myozinové ATPázy, který prokázal účinnost u HCM s obstrukcí LVOT v řadě kontrolovaných studií, a to i v dlouhodobém sledování při zachování dobré bezpečnosti. Nová data ukazují, že během 30 týdnů vede ke zmírnění klinických příznaků (EXPLORER-HCM), přičemž po vysazení se příznaky rychle vracejí, což zdůrazňuje potřebu dlouhodobé léčby. Po 120 týdnech léčby mavakamtenem ve studii MAVA-LTE bylo zjištěno snížení gradientu LVOT při Valsalvově manévru, zachování EFLK, zmenšení objemu levé síně a snížení koncentrace NT-proBNP. Studie VALOR-HCM, která zařadila pacienty s obstrukční HCM splňující kritéria pro septální redukční terapii, ukázala, že léčba mavakamtenem potřebu tohoto terapeutického zákroku v 56. týdnu u většiny pacientů eliminuje. Tento lék je nutné podávat ve specializovaných centrech z důvodu složité titrace dávky a častého pravidelného echokardiografického sledování léčených.

Doc. Kuchynka ukázal komplexní význam echokardiografie v managementu pacientů s HCM, konkrétně při hodnocení hypertrofie, její distribuce a tíže, zjišťování přítomnosti aneurysmat levé komory, hodnocení systolické funkce levé komory, stanovení velikosti levé síně, detekci obstrukce, určení její lokalizace a typu a odlišení chlopenních vad (zejména mitrální regurgitace) a také před provedením septální redukční terapie (SRT). Popsal i limitace vyšetření, kdy je v případech diagnostické nejistoty potřeba použít echokонтрастní látku nebo magnetickou rezonanci (MR) srdce. Zdůraznil, že echokardiografie je klíčová pro zjištění přítomnosti obstrukce LVOT. Hodnotí se klidová obstrukce, obstrukce při Valsalvově manévru a u symptomatických pacientů s negativním výsledkem se doplňuje zátěžová echokardiografie. Provádí se také kvantifikace tíže obstrukce. Za klinicky významnou je obstrukce LVOT považována při gradientu ≥ 50 mm Hg. V léčbě symptomatické HCM s obstrukcí LVOT je při nedostatečné účinnosti či intoleranci negativně inotropních léků před provedením SRT doporučeno zvážit nasazení mavakamtenu.

Doc. Bonaventura předeslal, že cesta pacienta do centra pro léčbu kardiomyopatií je především cestou ke správné diagnóze, která umožní nasazení adekvátní léčby. Diagnostika probíhá (kromě expertních center) vzhledem k prevalenci onemocnění velmi často na regionálních pracovištích. Může mít úskalí v podobě interpretace tloušťky srdeční stěny a její hraniční hodnoty pro stanovení diagnózy HCM, protože tloušťka stěny je ovlivněna věkem, pohlavím a plochou tělesného povrchu. Dále je potřebné posoudit přítomnost obstrukce LVOT. Při diagnostice je důležitá anamnéza (osobní i rodinná), fyzikální vyšetření, EKG a transtorakální echokardiografie, popř. holterovské monitorování EKG v základní stratifikaci rizika. Specializovaná centra nabízejí navíc jícnovou echokardiografii, hodnocení mitrální patologie, indikaci SRT, expertní MR, DPD skeny a koronarografii. V terapii jsou u symptomatických pacientů s HCM s obstrukcí LVOT doporučeny léky 1. linie – často a správně podávané na regionálních pracovištích. V prvním kroku jde o β -blokátory, pokud nejsou účinné nebo tolerované, je doporučen verapamil nebo diltiazem. Při prvním výskytu fibrilace nebo flutteru síní u pacientů s HCM je bez ohledu na CHA2DS2-VA skóre nutné nasadit antikoagulační terapii v prevenci kardioembolických komplikací. Pokud stále přetrvávají příznaky u obstrukční formy HCM, přichází na řadu specifická léčba podávaná v centrech. Ta mohou poskytovat léčbu 2. a 3. linie včetně inhibitoru myozinu mavakamtenu, SRT, dále ablační léčbu arytmií nebo implantaci ICD (implantabilního kardioverteru-defibrilátoru).

Camzyos – dlouhodobá data z klinických studií VALOR a EXPLORER

Přednášel prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

II. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Nepříznivá prognóza pacientů s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je genetické onemocnění, při kterém dochází ke strukturálním defektům myokardu na základě různých mutací, je narušen metabolismus myocytů a u řady pacientů je přítomna hyperkontraktilita. Jako příčina smrti u pacientů s HCM dominuje v mladém věku náhlá srdeční smrt, s přibývajícím věkem se na mortalitě stále více podílí srdeční selhání a transplantace a ve vyšším věku jiné kardiovaskulární i nekardiovaskulární příčiny (1). Přestože je v současné době HCM stále častěji zachycena v méně pokročilém stadiu, stále jde o onemocnění výrazně ovlivňující osud pacientů. Zásadním parametrem je přítomnost obstrukce výtokového traktu levé komory (LVOT).

Studie s 320 po sobě jdoucími pacienty s HCM ve věku 47 ± 17 let, u nichž byl echokardiograficky měřen gradient LVOT v klidu, po Valsalvově manévru a případně při fyzické zátěži, ukázala klidovou obstrukci u 37 % a provokovanou u 33 % vyšetřených. Výsledky této práce potvrdily také významně horší prognózu z hlediska přežití bez srdečního selhání třídy NYHA III/IV u pacientů s klidovou obstrukcí LVOT. Rovněž pacienti s provokovanou obstrukcí LVOT měli v tomto ohledu horší výsledky než pacienti bez obstrukce (2–5).

Dlouhodobé výsledky s přípravkem mavakamten v léčbě HCM s obstrukcí LVOT

Blokáda myozinové ATPázy pomocí mavakamtenu (prvního zastupce této třídy léků) vede u pacientů s HCM ke zmírnění příznaků. Na rozdíl od dosud používaných β -blokátorů a nehydropyridinových blokátorů Ca kanálů má mavakamten v této indikaci dostatek kontrolovaných randomizovaných studií: EXPLORER-HCM, MAVERICK-HCM, PIONEER-OLE, MAVA-LTE a VALOR-HCM (5–11).

Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 EXPLORER-HCM (5, 6) hodnotila mavakamten u obstrukční HCM.

Zařazení byli pacienti s gradientem LVOT ≥ 50 mm Hg a symptomy NYHA třídy II až III. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 do ramene s podáváním mavakamtenu 1× denně (s počáteční dávkou 5 mg 1× denně, následovanou titrací na 2,5/5/7,5/10 mg 1× denně) nebo placebo po dobu 30 týdnů. Poté mohli všichni pacienti po 8týdenní vymývací fázi pokračovat v léčbě mavakamtenem za otevřených podmínek.

Výsledky dvojité zaslepené fáze ukázaly, že mavakamten významně snižuje pozátěžový, klidový a Valsalvovým manévrem vyprovokovaný gradient LVOT, aniž by došlo ke snížení ejekční frakce levé komory (EFLK). Při léčbě mavakamtenem došlo také k poklesu hladiny NT-proBNP a vysoce senzitivního troponinu.

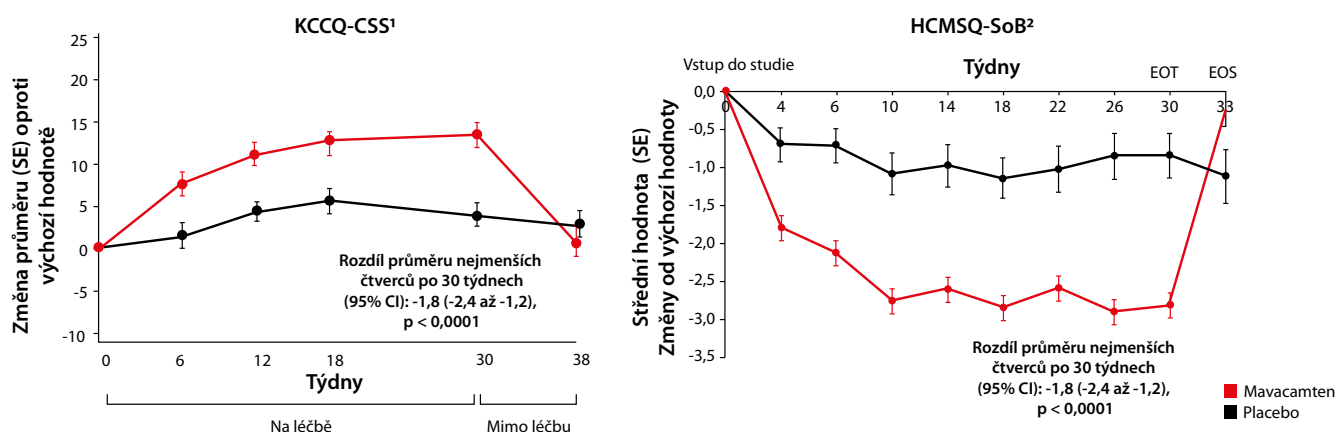
Sekundárním sledovaným parametrem studie EXPLORER-HCM byly pacientem udávané symptomy a kvalita života. Po 30 týdnech došlo při léčbě mavakamtenem v porovnání s placebem ke zlepšení skóre klinických symptomů dle KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score) i skóre dušnosti dle HCMSQ-SoB (HCM Questionnaire Shortness-of-Breath), (obě $p < 0,0001$). Výsledky také ukazují, že hned po vysazení léčby se subjektivní symptomy opět zhoršily (Obr. 1) (7–9), což dokládá potřebu dlouhodobé léčby mavakamtenem.

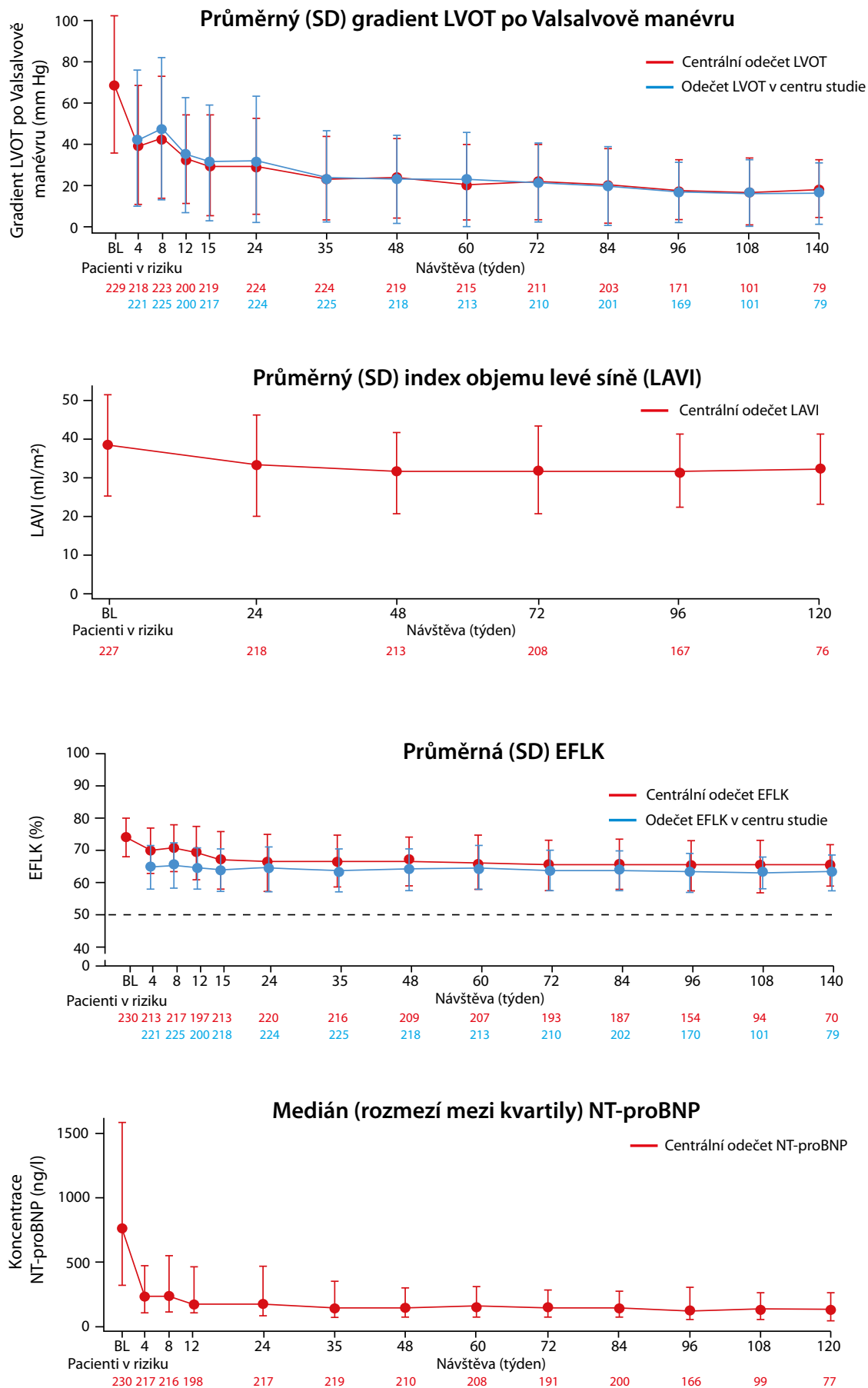
Při léčbě mavakamtenem, který inhibuje myozin, je důležité monitorovat EFLK. Ve studii EXPLORER-HCM došlo k reverzibilnímu poklesu EFLK pod 50 % u 9 pacientů (medián 48 %, rozmezí 35–49 %), a to u 7 (6 %) pacientů s mavakamtenem a u 2 (2 %) s placebem. U 3 ze 7 pacientů léčených mavakamtenem a u 1 ze 2 pacientů s placebem nebylo toto snížení klinicky zjevné. U všech 7 pacientů léčených mavakamtenem došlo po ukončení léčby ke zlepšení EFLK (6).

Dlouhodobé otevřené sledování pacientů z této studie, ve kterém užívají všichni zařazení mavakamten, je naplánováno na 5 let a nazývá se MAVA-LTE. Mezi hlavní kritéria pro zařazení patřila hodnota LVEF ≥ 50 % a bezpečnostní laboratorní parametry v normálních mezích při screeningu. K dispozici jsou údaje po 120 týdnech léčby mavakamtenem u 215 pacientů. Ukazují pokles gradientu LVOT při Valsalvově manévru, zachování EFLK, zmenšení objemu levé síně a snížení koncentrace NT-proBNP (Obr. 2) (9).

Studie VALOR-HCM (10, 11) zařadila pacienty s obstrukční HCM splňující kritéria pro septální redukční terapii (SRT). Hodnotila, zda při-

Obr. 1. Vývoj skóre subjektivních symptomů a skóre dušnosti u pacientů s obstrukční HCM při léčbě mavakamtenem v porovnání s placebem ve studii EXPLORER-HCM (7–9)



Obr. 2. Trvalé zlepšení echokardiografických parametrů u pacientů obstrukční HCM oproti výchozí hodnotě při léčbě mavakamtenem ve studii MAVALTE (9)

dání mavakamtenu k maximální tolerované terapii povede k eliminaci složeného sledovaného parametru: splnění kritérií pro SRT (dle doporučení AHA/ACC z roku 2011), nebo rozhodnutí pacienta podstoupit SRT, nebo nehodnotitelný stav SRT. Pacienti byli randomizováni k užívání mavakamtenu (s titrací dávky), nebo placebo za dvojité zaslepených podmínek. Po 16 týdnech byli všichni pacienti převedeni na mavakamten a od 32. týdne probíhalo dlouhodobé prodloužení. Výsledky ukázaly očekávaný významný pokles gradientu LVOT při Valsalvově manévru průměrně o 47,6 mm Hg ($p < 0,001$). Po 16 týdnech klesl ve skupině s mavakamtenem podávaným od vstupu do studie ($n = 56$) výskyt složeného sledovaného parametru na 16 %, po 32 týdnech na 11 % a po 56 týdnech na 9 % a ve skupině randomizované k placebo a posléze převedené na mavakamten po 16 týdnech na 77 % (což dokládá, že LVOT je dynamická a mění se v čase), po 32 týdnech na 14 % a po 56 týdnech na 19 %. V 56. týdnu došlo ke zlepšení třídy NYHA nejméně o jednu u 93 % pacientů randomizovaných k mavakamtenu a u 73 % pacientů původně randomizovaných k placebo, k poklesu nejméně o dvě třídy NYHA došlo ve stejném období u 44 %, resp. 35 % pacientů (Obr. 3). Díky této studii je přínos mavakamtenu prokázán i u pacientů s velmi těžkou HCM s obstrukcí LVOT indikovaných k SRT (10, 11).

Trvalé zlepšování parametrů při léčbě mavakamtenem bylo v této studii zjištěno i z hlediska poklesu gradientu klidového LVOT, gradientu LVOT při Valsalvově manévru, hladiny NT-proBNP a troponinu I. Zlepšení dalších parametrů, jako je pokles hmoty levé komory, pokles indexu objemu levé síně a zlepšení diastolických indexů, naznačují dlouhodobý příznivý vliv mavakamtenu na remodelaci srdce. Současně vedla léčba mavakamtenem ke zlepšení kvality života dle KCCQ (11, 12).

Z hlediska bezpečnosti nebyla léčba mavakamtenem spojena se snížením průměrné EFLK v porovnání s placebem. Trvalé vysazení mavakamtenu z důvodu poklesu LVEF pod 30 % nebo při dvou po sobě

jdoucích měření pod 50 % navzdory snížení dávky na 2,5 mg bylo nutné jen u 3 (2,8 %) pacientů, dočasné přerušení pro LVEF $> 30\%$ až $< 50\%$ u 9 (8,3 %) pacientů, přičemž u 9 (75 %) z těchto 12 pacientů byl pokles LVEF pod 50 % asymptomatický a po dočasném přerušení u nich bylo možno pokračovat v léčbě mavakamtenem v nižší dávce. Nežádoucí příhody se vyskytly u 9,3 % pacientů a jednalo se o fibrilaci síní, městnavé srdeční selhání, komorovou arytmií a reakci v místě podání. Pro zhodnocení vlivu mavakamtenu na mortalitu pacientů budou jistě potřebná dlouhodobá data.

Mavakamten jako centrová léčba HCM

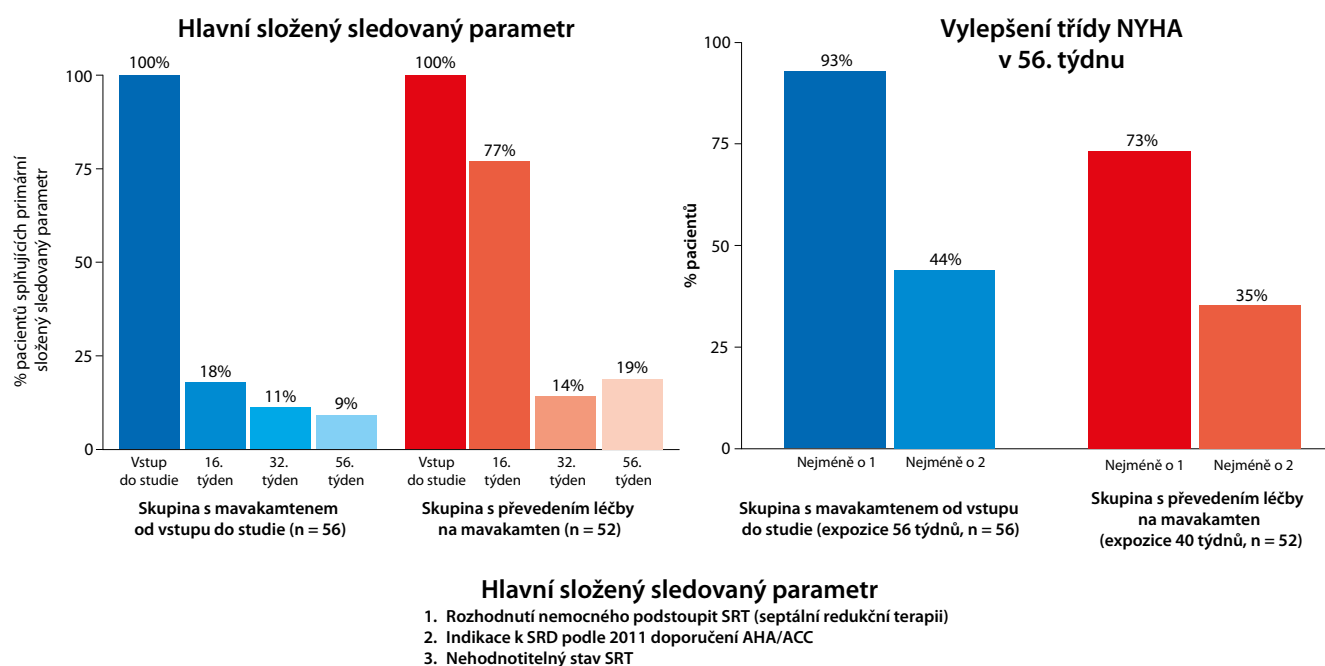
V současných doporučeních pro léčbu pacientů s HCM s klidovou/provokovatelnou obstrukcí LVOT z roku 2023 jsou uvedeny β -blokátory, při přetrvávajících symptomech verapamil nebo diltiazem, v dalším kroku disopyramid nebo mavakamten a v dalším kroku SRT (12). Na základě současných dat bude s velkou pravděpodobností třída doporučení mavakamtenu IIA v následujících doporučeních změněna na třídu I.

Léčba mavakamtenem bude muset probíhat ve specializovaných centrech. Titrace dávky totiž vyžaduje určitou expertízu, protože probíhá podle opakovaně stanoveného gradientu LVOT, podle genetického subtypu, který určí pomalé, střední a rychlé metabolizéry a podle hodnoty EFLK (13). Léčení pacienti musejí být pravidelně sledováni a každých 12 týdnů podstoupit echokardiografické vyšetření s případnou úpravou dávky mavakamtenu podle hodnoty EFLK (55 % up-titrace, 50–55 % ponechání dávky, $< 50\%$ návrat do titrační fáze).

Závěr

Mavakamten je první zástupce třídy inhibitorů myozinu. Představuje efektivní terapeutické řešení i pro nejtěžší pacienty s HCM s obstrukcí LVOT potenciálně indikované k septální redukční léčbě. Efekt této léčby

Obr. 3. Eliminace složeného parametru (indikace/rozhodnutí k SRT) a zlepšení třídy NYHA u pacientů s obstrukční HCM indikovaných k SRT při léčbě mavakamtenem ve studii VALOR-HCM (10, 11)



přetrvával i v dlouhodobých prodlouženích studií při zachování dobré bezpečnosti. Podle výsledků nové studie s pacienty s indikací SRT se většina nemocných na léčbě mavakamtenem k tomuto terapeutickému postupu již nequalifikuje. Podávání mavakamteny vyžaduje pravidelnou monitoraci EFLK každé 4 týdny v průběhu prvních 12 týdnů léčby, v udržovací fázi mají být pacienti vyšetřeni jednou za 3–6 měsíců.

Echokardiografická diagnostika hypertrofické kardiomyopatie

Přednášel doc. MUDr. Petr Kuchynka, Ph.D.

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Komplexní význam echokardiografie u pacientů s HCM

Aktuální evropská i americká doporučení pro léčbu hypertrofické kardiomyopatie jsou v zásadě v souladu, rozdílů však stále přetrvávají v rizikové stratifikaci (12, 14). Již od roku 2014 platí definice HCM, která uvádí, že se jedná o onemocnění charakterizované zesílením ≥ 1 segmentu levé komory na ≥ 15 mm nevysvětlitelné tlakovým zatížením.

U přímých příbuzných a geneticky pozitivních platí hranice ≥ 13 mm (15). Přínos echokardiografie je u HCM komplexní a zahrnuje hodnocení hypertrofie, její distribuce a tíže, detekci obstrukce, její lokalizace a určení typu, zjišťování přítomnosti aneurysmat levé komory, hodnocení systolické funkce levé komory, posouzení chlopenních vad (zejména mitrální regurgitace), stanovení velikosti levé síně a analýzu dalších obvyklých parametrů.

Hodnocení hypertrofie myokardu a její distribuce

Při diagnostice se provádějí všechny základní projekce (parasternální v krátké ose i v dlouhé ose, apikální). U pacientů s HCM může být měření tloušťky stěny při projekci na dlouhé osy nadhodnoceno z důvodu možnosti přiřazení trabekul na pravé straně mezikomorové přepážky. Nevhodná je apikální čtyřdutinová projekce. Výhodné je integrovat a porovnat projekce na dlouhé osy a parasternální projekci v krátké ose (PSAx). PSAx je u pacientů s HCM doporučená projekce na kvantifikaci hypertrofie myokardu. Pokud je to možné, je vhodné skenovat od baze po apex a zaměřit se na tloušťku stěny ve všech jednotlivých úsecích. Obtížné bývá hodnocení anterolaterální oblasti levé komory a jejího hrotu. To ukázala i studie s 10 pacienty s neobjasněnou inverzí T vln na EKG anterolaterálně a normálním echokardiografickým nálezem, u nichž MR srdce potvrdila HCM. Tloušťka stěny byla mnohdy přes 20 mm (16).

Pomocí echokardiografie lze určit distribuci hypertrofie myokardu. Rozlišují se 4 základní typy: sigmoidální typ se zesílením báze septa (40–50 % případů), reverzní typ se srpkovitým tvarem dutiny levé komory (30–40 %), apikální typ (10 %) a neutrální typ (10 %) (17).

Snadno lze na echokardiografii zachytit koncentrickou hypertrofii, problematická může být hypertrofie anterolaterální a zejména apikální. Pomoci může zobrazení z více rovin nebo použití echoktrastní látky.

Problematické může být zjištění přítomnosti aneurysmat levé komory. Při diagnostických nejasnostech je zde potřeba provést MR srdce, kde jsou mnohdy v aneurysmatu nalezeny trombotické hmoty, které indikují nutnost antikoagulační léčby. Studie zahrnující 1 299 nemocných s HCM zjistila aneurysma hrotu levé komory u 2 % zařazených. Echokardiografie ale zachytila toto aneurysma jen v 57 % těchto případů.

Výskyt apikálního aneurysmatu má jistě prognostický význam z hlediska rizika arytmií či kardioembolie (18).

Vyšetření systolické funkce levé komory

Významnou úlohu má echokardiografie u pacientů s HCM pro stanovení systolické funkce levé komory. Primárně se hodnotí podle EFLK. Většina pacientů s HCM má EFLK normální nebo supranormální (65–75 %). EFLK zde ale dobře neodráží reálnou kontraktilitu. Většina pacientů s HCM s normální EFLK má sníženou deformační analýzu a longitudinální strain. Pokles EFLK pod 50 % neznámá jako u běžné populace lehké snížení systolické funkce, ale jde již těžkou kontraktilní dysfunkcí označovanou jako end-stage fáze. Podle registru International Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry s 6793 pacienty s HCM byl pokles EFLK pod 50 % zjištěn během 15 let v 8 % případů. U 35 % z nich došlo během 8 let k výskytu složeného sledovaného parametru zahrnujícího celkovou mortalitu, transplantaci srdce nebo potřebu mechanické srdeční podpory (19).

Stratifikace rizika náhlé srdeční smrti

Echokardiografie je u pacientů s HCM významná také pro stratifikaci rizika náhlé srdeční smrti. Od roku 2014 je k dispozici evropský kalkulátor, kam se zadává maximální tloušťka stěny levé komory, velikost levé síně a maximální gradient LVOT. Pětileté riziko náhlé srdeční smrti < 4 % je považováno za nízké, riziko 4 až < 6 % za střední a riziko ≥ 6 % za vysoké (15). Na základě tohoto rizika je třeba zvážit ICD u středního a vysokého rizika. V dnešní době se přidávají další 2 modifikátory rizika, což je nález pozdního postkontrastního syčení na MR > 15 % a EFLK < 50 %, kdy je vhodné zvážit ICD i u pacientů s vypočítaným nízkým rizikem (12).

Hodnocení přítomnosti obstrukce

Echokardiografie je klíčová pro zjištění přítomnosti obstrukce LVOT. Často na obstrukci upozorní barevná dopplerovská echokardiografie přítomností turbulence. Obstrukce se může vyskytovat na různých místech (midventrikulárně, apikálně), největší praktický a klinický význam má ale obstrukce LVOT. Hodnotí se klidová obstrukce a obstrukce při Valsalvově manévru. U pacientů se symptomy suspektními pro obstrukci LVOT s negativním výsledkem vyšetření obstrukce LVOT v klidu a při Valsalvově manévru je na základě současných doporučení (12) třeba doplnit zátěžovou echokardiografii, která je potentnější z hlediska senzitivity a tíže obstrukce. Při vyšetření může uniknout obstrukce na úrovni okrajů předního cípu mitrální chlopně (Systolic Anterior Motion, SAM) nebo šlašinek mitrální chlopně.

Provádí se také kvantifikace tíže obstrukce. Za klinicky významnou je obstrukce LVOT považována při gradientu ≥ 50 mm Hg. Na kontinuální dopplerovské echokardiografii je patrné pozdní systolické maximum. Při Valsalvově manévru lze pozorovat nárůst obstrukce.

Důležité je odlišení obstrukce LVOT od mitrální regurgitace. Lze se řídit podle několika pravidel.

Při mitrální regurgitaci vzniká signál bezprostředně po uzavření mitrální chlopně, má většinou delší trvání a vyšší rychlosti. Pomoci může skenování s prokládáním kurzoru s kontinuálním Dopplerem různými oblastmi levé síně.

Dále je potřebné odlišit obstrukci LVOT od valvulární stenózy aortální chlopně, kdy má spektrální křivka tvar písmene V (tj. midsystolické

maximum). Důležité je již iniciálně zobrazit počet cípů a jejich možné postižení při aortální stenóze a v případě nejasností doplnit jícnovou echokardiografií. Existují i případy subaortální stenózy, kdy je tvar spektrální křivky podobný, ale chlopeň je minimálně změněná.

Obstrukce LVOT je často spojena se sekundární mitrální regurgitací. Pokud vznikla mitrální regurgitace jen na podkladě SAM, probíhá excentricky posterolaterálně, naopak pokud je mitrální regurgitace centrální či mediálně orientovaná, jde obvykle o primární patologii chlopně.

Posouzení přítomnosti obstrukce LVOT u pacientů s HCM je dnes velmi důležité, protože je kromě konvenční léčby k dispozici cílená léčba mavakamtenem, která by podle doporučení měla předcházet SRT (12).

Echokardiografie u septální redukční terapie

Echokardiografie hraje roli také při alkoholové septální ablaci a myektomii, a to pre- i periproceduálně. SRT je indikována při maximálním gradientu v LVOT ≥ 50 mm Hg u pacientů s maximalizovanou farmakologickou léčbou a symptomatickou obstrukcí, kteří mají třídu NYHA III-IV, nebo třídu NYHA II a alespoň středně významnou sekundární mitrální regurgitaci, nebo fibrilaci síní nebo alespoň středně významnou dilataci levé síně, a také při opakovaných zátěžích vyvolaných synkopách (12). U alkoholové septální ablace se během zákroku podává echokонтрастní látka k přesnému zobrazení obstrukce. U myektomie se k navedení procedury standardně používá jícnová echokardiografie pro prevenci navození septálního defektu.

Závěr

Echokardiografie je zobrazovací metodou první volby v diagnostice, sledování a managementu nemocných s HCM. U všech pacientů s touto diagnózou je ale třeba doplnit i vyšetření MR. V léčbě symptomatické obstrukční HCM je při neefektivitě/intoleranci běžně podávaných negativně inotropních léků před provedením septální redukční terapie doporučeno zvážit podání selektivního myosinového inhibitoru mavakamtenu.

Cesta pacienta s HCM aneb jak z regionu do centra

Přednášel doc. MUDr. Jiří Bonaventura, Ph.D.

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Hlavním úskalím je správná diagnostika

HCM je onemocnění relativně časté, udávaná prevalence je 1 : 500–200 obyvatel. Patří mezi nejčastější příčiny náhlé smrti (SCD) do 35 let věku. SCD navíc nemusí předcházet žádné symptomy. V diagnostice HCM je zásadní EKG a transtorakální echokardiografie, případně MR srdce. Pacienti mohou mít srdeční selhání, obvykle se zachovanou EFLK, s obstrukcí LVOT. Srdečním selháním mohou trpět ale i pacienti bez obstrukce LVOT. Klinicky je nejčastěji třeba vyloučit hemodynamické příčiny hypertrofie levé komory, jako je arteriální hypertenze, aortální stenóza, sportovní srdce (athlete's heart). Výzvami při cestě pacienta s HCM ze spádového pracoviště do specializovaného centra jsou na regionální úrovni stanovení správné diagnózy HCM, zjištění přítomnosti obstrukce LVOT, léčba 1. linie, na úrovni specializovaného

centra následně léčba 2. a 3. linie, stratifikace rizika SCD a doporučení ICD. Potřebný je také screening příbuzných.

Interpretace a hraniční hodnota tloušťky srdeční stěny

Prvním úskalím může být samotná definice HCM. Jak již bylo uvedeno, diagnostickým kritériem HCM je hypertrofie srdečních stěn bez vysvětlující hemodynamické příčiny. Studie, ve které bylo porovnáváno měření průměrné tloušťky stěny při echokardiografii a při MR srdce 70 různými specialisty, ukázala vysokou variabilitu výsledků. Tato variabilita má dopad na algoritmus doporučené léčby a může ovlivnit i rozhodnutí o případné implantaci ICD (20).

Kromě odlišné interpretace nálezů může být problémem také definice HCM. Britská studie u 5 067 zdravých jedinců ukázala značnou variabilitu tloušťky srdeční stěny, kterou lze až z 36 % vysvětlit demografickými charakteristikami, jako je věk, pohlaví a plocha tělesného povrchu (BSA). U kohorty 43 239 pacientů z UK Biobank bylo zjištěno, že každý 25. pacient splňuje soudobá kritéria HCM. Pokud byla tloušťka stěny adjustována na uvedené demografické charakteristiky, splňoval kritéria HCM jen každý 50. pacient. U 1 626 pacientů s již diagnostikovanou HCM sledovaných ve specializovaných centrech se tloušťka stěny pohybovala od 13 do 17 mm u mužů i u žen. Použití demografických charakteristik významně zvyšuje senzitivitu zachytu HCM u žen ze 73 na 93 %, u mužů z 82 na 86 %. Vytvořena byla tabulka hraničních hodnot tloušťky srdeční stěny pro diagnostiku HCM zvlášť pro muže a pro ženy zohledňující věk a BSA (Tab. 1) (21).

Nejistá prevalence HCM

Druhým úskalím může být skutečná prevalence HCM. Udávaná prevalence 1 : 500 pochází z 30 let staré práce, která hodnotila kardiovaskulární riziko u 4 111 zdravých jedinců z velkých měst v USA a zachytila 7 případů HCM. Prevalenci blízko 1 : 500 následně potvrdily práce z Japonska, Španělska či Velké Británie (22). Data více než 5 milionů pojištěnců zdravotní pojišťovny v Německu ukazují prevalenci klinicky zjevné HCM podle vykázaných kódů (I42.1 Obstrukční hypertrofická kardiomyopatie a I42.2 Jiná hypertrofická kardiomyopatie) v roce 2015. Je zjevné, že prevalence se výrazně liší podle věku a podle pohlaví (23). Další práce renomovaných autorů navrhuje pravděpodobnou prevalenci 1 : 200, pokud jsou zahrnuti i pacienti s genotypem pro HCM zatím bez fenotypové manifestace, pacienti, u nichž není pomocí echokardiografie HCM zachycena (ale může být zjištěna pomocí MR), a také příbuzní pacientů (24). Taková prevalence by znamenala, že např. v ČR žije několik desítek tisíc pacientů s HCM, z nichž značná část není diagnostikovaná, protože nemá symptomy nebo z jiného důvodu není v kontaktu s poskytovatelem zdravotní péče. Ze symptomů je třeba zejména upozornit na nevysvětlenou synkopu, která je nezávislým rizikovým faktorem náhlé smrti a jejíž výskyt si vždy zaslouží podrobné vyšetření.

Diagnostika HCM

Na regionálním pracovišti

Stanovení diagnózy HCM probíhá z velké části mimo centra pro léčbu kardiomyopatií. Je třeba mít na paměti, že značná část pacientů s HCM je asymptomatická. Symptomy HCM zahrnují dušnost (z důvodu diastolické

Tab. 1. Predikované hraniční hodnoty tloušťky srdeční stěny pro diagnózu hypertrofie levé komory podle věku a BSA u mužů v mm (21)

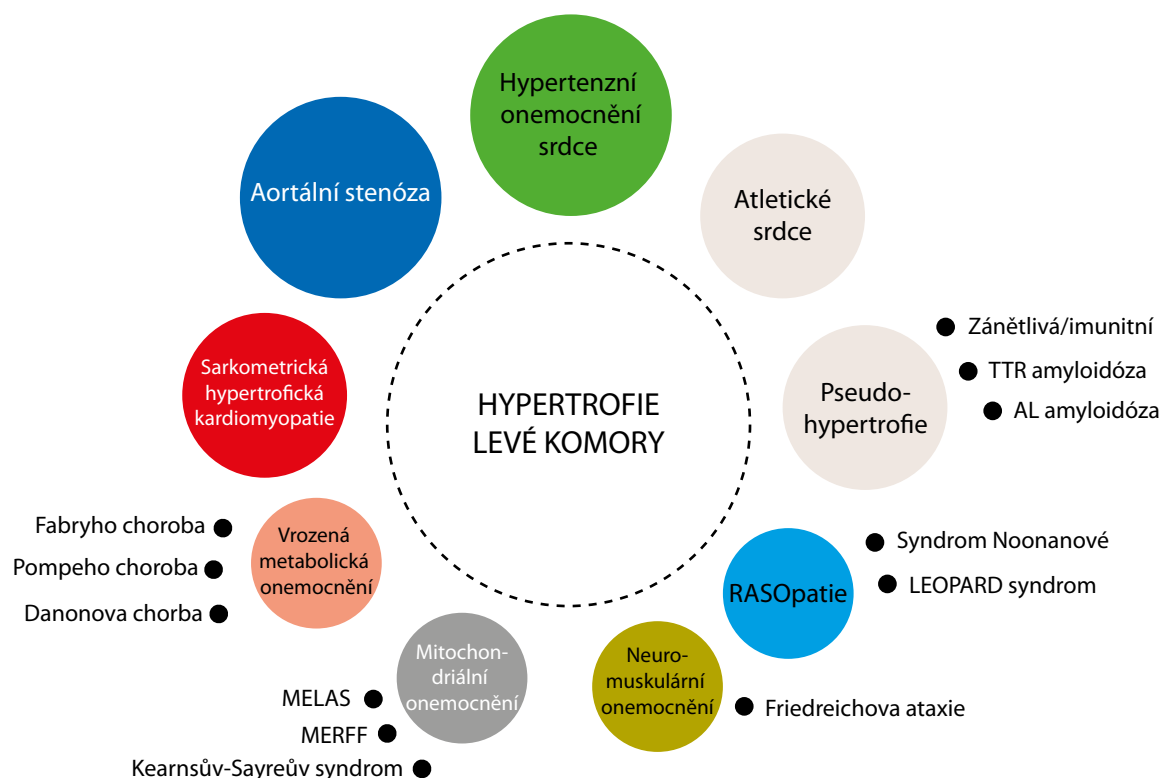
Plocha tělesného povrchu (BSA)		Věk, roky												
		20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
1,7m ²	95% PI (~ 2SD)	12	12	12	13	13	13	13	13	14	14	14	14	15
	99,7% PI (~3 SD)	13	14	14	14	14	14	15	15	15	15	15	16	16
1,8m ²	95% PI (~ 2SD)	12	12	13	13	13	13	13	14	14	14	14	15	15
	99,7% PI (~3 SD)	14	14	14	14	14	15	15	15	15	15	16	16	16
1,9m ²	95% PI (~ 2SD)	13	13	13	13	13	14	14	14	14	14	15	15	15
	99,7% PI (~3 SD)	14	14	15	15	15	15	15	15	16	16	16	16	17
2,0m ²	95% PI (~ 2SD)	13	13	13	14	14	14	14	14	15	15	15	15	16
	99,7% PI (~3 SD)	14	15	15	15	15	16	16	16	16	17	17	17	17
2,1m ²	95% PI (~ 2SD)	13	14	14	14	14	14	15	15	15	15	16	16	16
	99,7% PI (~3 SD)	15	15	15	15	16	16	16	16	16	17	17	17	18
2,2m ²	95% PI (~ 2SD)	14	14	14	14	15	15	15	15	15	16	16	16	16
	99,7% PI (~3 SD)	15	15	16	16	16	16	16	17	17	17	17	18	18
2,3m ²	95% PI (~ 2SD)	14	14	15	15	15	15	15	16	16	16	16	17	17
	99,7% PI (~3 SD)	16	16	16	16	16	16	17	17	17	17	18	18	18

dysfunkce levé komory a srdečního selhání různé etiologie a stupně), bolesti na hrudi (v důsledku hypertrofie a mikrovaskulární dysfunkce), palpitace (z důvodu dilatace síní, supraventrikulárních, ale i nesetrválých komorových arytmií), synkopu (způsobenou arytmií, obstrukcí, nebo neurokardiogenním reflexem) a také náhlou smrt (k níž může dojít nejčastěji v důsledku maligní arytmie na podkladě intersticiální fibrózy, abnormálního metabolismu kalcia, aneurysmatu hrotu levé komory aj.).

V diagnostice je důležitá anamnéza osobní i rodinná, fyzikální vyšetření, které může ukázat systolický šelest, hmatný vír, posun hrotu doleva. Důležité je vyšetření EKG, které je u 90–95% pacientů s HCM patologické, i když nálezy jsou heterogenní (přítomna mohou být voltážová kritéria hypertrofie levé komory, patologická vlna Q nebo úsek QS, elevace nebo

deprese úseku ST, inverze vlny T aj.). Rozhodujícím vyšetřením je transtorakální echokardiografie, která ukáže tloušťku stěny levé komory, může vizualizovat hypertrofii, pozici a počet papilárních svalů, prodloužený přední cíp mitrální chlopně, obstrukci LVOT i midventrikulárně, důležité je také vyšetření s echokontastem, zejména u apikální formy. Přínosné je také holterovské monitorování EKG, které může odhalit nesetrválé komorové tachykardie, ale i jiné arytmie, např. častou fibrilaci síní.

Je třeba myslet na to, že ztlustění srdeční stěny po vyloučení hemodynamických příčin nemusí nutně znamenat hypertrofii kardiomyocytů, může jít o některá vzácnější střádavá/infiltrativní onemocnění, jako jsou např. amyloidózy nebo vrozená metabolická onemocnění včetně Pompeho či Fabryho choroby (Obr. 4). I jejich

Obr. 4. Možné příčiny hypertrofie levé komory (25)

Mavacamten prokázal ve 30. týdnu léčby zlepšení pacientů s obstrukční HCM ve fyzické kapacitě, LVOT obstrukci, NYHA funkční klasifikaci a dalších klíčových aspektech jejich zdravotního stavu

- ▶ **normalizuje kontraktilitu**
- ▶ **snižuje dynamickou obstrukci LVOT**
- ▶ **zlepšuje plnicí tlaky srdce**

Výsledky této klinické studie jasně prokázaly benefit první farmakologické léčby zaměřené na inhibici srdečního myosinu u pacientů se symptomatickou obstrukční HCM

HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LVOT – výtokový trakt levé komory; NYHA – New York Heart Association.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

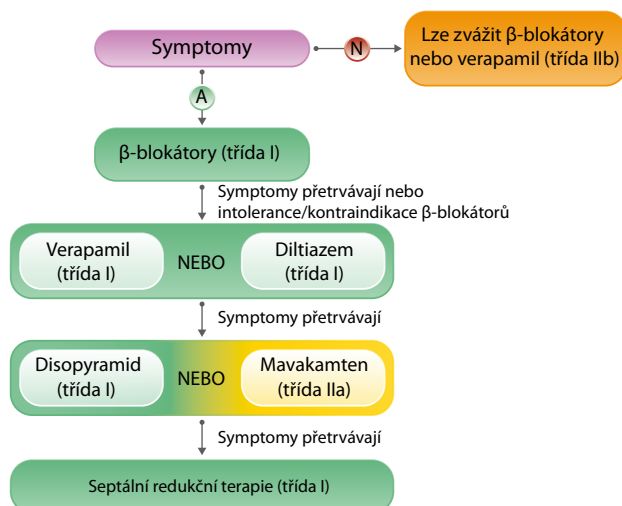
▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavacamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg. **Indikace:** Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátoru CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Podrobné informace o dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátoru CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Mavacamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Prerušení léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 50 %. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Jeli u pacienta užívajícího mavacamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavacamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. **Velikost balení:** 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 05/2025.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku CAMZYOS. 2. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, a kol. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORERHCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10253):759-769.

Obr. 5. Doporučení ESC z roku 2023 pro farmakoterapii pacientů s HCM s klidovou/provokovatelnou obstrukcí LVOT (12)

časná diagnostika je zcela zásadní vzhledem k dostupné léčbě, která je tím účinnější, čím dříve je nasazena. Zde pomáhá provedení MR srdce ve specializovaném centru.

Ve specializovaném centru

Základní vyšetření (EKG a echokardiografie) zůstávají stejná i v centrech. Navíc může specializované centrum nabídnout jícnovou echokardiografii, hodnocení mitrální patologie či indikaci SRT. Doplnuje se expertní MR k odlišení fenokopii, DPD skeny k diagnostice amyloidózy, u symptomatických pacientů s bolestmi na hrudi a dušností dle kardiovaskulárního rizika vyšetření koronárních tepen (CT koronarografie, selektivní koronarografie), které je mandatorní při indikaci k SRT.

LITERATURA

- Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahony C, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes investigators. Mortality Among Referral Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy vs the General European Population. *JAMA Cardiol.* 2020 Jan 1; 5(1):73-80.
- Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006 Nov 21; 114(21):2232-2239.
- Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, et al. Contemporary Natural History and Management of Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 29 67(12):1399-1409.
- Rowin EJ, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS. Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Nov; 10(11):1374-1386.
- Ho CY, Olivetto I, Jacoby D, et al. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2020 Jun 13(6):e006853.
- Olivetto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, et al; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Sep 12; 396(10253): 759-769.
- Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jun 26; 397(10293): 2467-2475.
- Naidu SS, et al. Poster presentation at the ESC-HF 2021 World Congress on Acute Heart Failure; June 29–July 1, 2021; Poster 60612.
- Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, et al Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2024 Dec 16; 45(47):5071-5083.
- Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jul 12; 80(2):95-108.

Management pacientů s HCM

Mimo centra je možné stanovit diagnózu HCM a vyšetřit přítomnost obstrukce LVOT. Problémem někdy může být zjistit přesnou etáž obstrukce. Pomoci může transezofageální echokardiografie. Po stanovení diagnózy jsou u symptomatických pacientů doporučeny léky 1. linie podávané na regionálních pracovištích, které jsou bezpečné, dostupné a levné. V prvním kroku jde o β-blokátory, pokud nejsou účinné nebo tolerované, popř. jsou kontraindikované, je doporučen verapamil nebo diltiazem. Pokud stále přetrvávají příznaky, přichází na řadu specifická léčba podávaná v centrech (Obr. 5) (12).

Důležitá je také léčba fibrilace síní, která má u pacientů s HCM roční incidenci 2–3 % a prevalence se v kohortách pacientů s HCM pohybuje okolo 20–25 %. Přítomnost fibrilace síní násobně zvyšuje riziko CMP oproti pacientům s HCM se sinusovým rytmem. Je spojena s výrazným zhoršením symptomatologie, zejména u již přítomné obstrukce LVOT. Při prvním výskytu fibrilace nebo flutteru síní u pacientů s HCM je bez ohledu na CHA2DS2-VA skóre nutné nasadit antikoagulační terapii v prevenci kardioembolických komplikací (26).

Stratifikace rizika a indikace ICD je doménou specializovaných center. Nelze zapomínat ani na screening příbuzných pacientů.

Závěr

Diagnóza HCM může být komplikovaná a trvat měsíce až roky. Je doménou regionálních pracovišť. Léčba HCM se symptomatickou obstrukcí zahrnuje v 1. linii β-blokátory, popř. verapamil. V případě fibrilace/flutteru síní je nutné vždy podávat antikoagulační léčbu. Specializovaná centra pro kardiomyopatie mohou poskytovat léčbu symptomatické obstrukce 2. a 3. linie včetně inhibitoru myozinu mavakamtenu, septální redukční terapie, dále ablační léčbu arytmií nebo implantaci ICD (implantabilního kardioverteru–defibrilátoru).

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

- Desai MY, Wolski K, Owens A, et al. Study design and rationale of VALOR-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy. *Am Heart J.* 2021 Sep;239:80-89.
- Arbello E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.
- SPC Camzyos. www.sukl.cz.
- Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al; Peer Review Committee Members. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024 Jun 4;149(23):e1239-e1311.
- Authors/Task Force members; Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014 Oct 14;35(39):2733-2779.
- Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart.* 2004 Jun; 90(6):645-649.
- Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, et al. Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations. *Mayo Clin Proc.* 2006 Apr;81(4):459-467.
- Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2008 Oct 7;118(15):1541-1549.
- Marstrand P, Han L, Day SM, et al; SHaRe Investigators. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights From the SHaRe Registry. *Circulation.* 2020 Apr 28;141(17):1371-1383.

20. Captur G, Manisty CH, Raman B, et al. Maximal Wall Thickness Measurement in Hypertrophic Cardiomyopathy: Biomarker Variability and its Impact on Clinical Care. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Nov;14(11):2123-2134.

21. Shiwani H, Davies RH, Topriceanu CC, et al; PRECISION-HCM Collaborative. Demographic-Based Personalized Left Ventricular Hypertrophy Thresholds for Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosis. J Am Coll Cardiol. 2025 Feb 25;85(7):685-695.

22. Massera D, Sherriid MV, Maron MS, et al. How common is hypertrophic cardiomyopathy... really?: Disease prevalence revisited 27 years after CARDIA. Int J Cardiol. 2023 Jul 1;382:64-67.

23. Husser D, Ueberham L, Jacob J, et al. Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany-An analysis of over 5 million patients. PLoS One. 2018 May 3;13(5): e0196612.

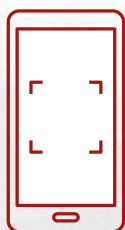
24. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2015 Mar 31;65(12):1249-1254.

25. Aguiar Rosa S, Thomas B, Pieroni M, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in the clinical evaluation of left ventricular hypertrophy: a 360° panorama. Int J Cardiovasc Imaging. 2023 Apr; 39(4):793-809.

26. Puchnerová V, Jenšovský M, Ošťádal P, Bonaventura J. Atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Cor Vasa. 2024;6 (4):429-434.

Nabídka Solenu

pro mladé lékaře...



SOLEN MEDICAL EDUCATION



- první **kongres zdarma** pro absolventy
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let na:
 - předplatné našich časopisů
 - námi pořádané kongresy
- brigády pro studenty medicíny

Protidestičková léčba ve světle současných důkazů a doporučení – zaostřeno na kyselinu acetylsalicylovou a pacienty s diabetem

Současnému postavení kyseliny acetylsalicylové (ASA) v kardiovaskulární (KV) prevenci i jejím dalším přínosům bylo věnováno sympozium společnosti PRO.MED.CS.

Prof. Bultas uvedl ASA jako nejúspěšnější lék v historii a připomněl její mechanismus účinku v nízkých i vysokých dávkách. Poukázal na fakt, že při současném podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI) se riziko KV příhod oproti samotné medikaci ASA významně zvyšuje. Rovněž upozornil, že enterosolventní formy ASA nemají prokázaný přínos na snížení rizika KV příhod. Jak ukazují metaanalýzy, ASA v porovnání s placebem snižuje v sekundární KV prevenci riziko recidivy aterosklerotických příhod o 22 %. Její přidání ke statinu a antihypertenzivům u osob v primární KV prevenci u vysoce rizikových pacientů snižuje relativní riziko velkých KV příhod o dalších 15 %. ASA je dnes v dávce 75–100 mg/den doporučena k doživotní léčbě pacientů po akutním koronárním syndromu i s chronickým koronárním syndromem. Současná data ukazují, že vysazení ASA u těchto jedinců vede k nárůstu relativního rizika MACE o 28 % v primární prevenci a o 46 % v sekundární prevenci, což platí i pro jednotlivé podskupiny dle věku, pohlaví či přítomnosti diabetu. Podávání ASA u pacientů s žilní tromboembolií (VTE), kteří dokončili 6–18 měsíců perorální antikoagulační léčby, snižuje riziko recidivy VTE. U pacientů dlouhodobě léčených ASA bylo navíc jako bonus prokázáno významné snížení rizika maligních nádorů, zejm. kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu.

Doc. Karetová se zaměřila na protidestičkovou léčbu u pacientů s diabetem. Popsala diabetes jako protrombotický stav daný řadou příčin (dysfunkce endotelu, aktivace trombocytů, aktivace koagulace a inhibice fibrinolýzy). V primární KV prevenci se u diabetiků zvažuje individuální podávání protidestičkové léčby (ASA) v případě vysokého rizika. Důkazy o přínosu pocházejí ze studie ASCEND. V sekundární KV prevenci tvoří ASA základ léčby. Po akutních KV stavech se podává duální antiagregační léčba, např. po akutním koronárním syndromu 12 měsíců, po cévní mozkové příhodě 1 měsíc, poté monoterapie ASA. U chronických stavů je doporučena protidestičková monoterapie ASA nebo klopidoogrelem. Duální protidestičková léčba je vhodná pouze dočasně, např. po stentingu, pokud nemá pacient zvýšené riziko krvácení. Antikoagulační léčba probíhá u pacientů s diabetem dle obvyklých doporučení, a je-li indikována, obvykle není nutné přidávat při chronických KV stavech protidestičkovou léčbu. Uplatnění těchto doporučení demonstrovala doc. Karetová na několika krátkých kazuistikách.

Kyselina acetylsalicylová v klinické praxi v roce 2025

Přednášel prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

I přes řadu dostupných protidestičkových léčiv dominuje v této třídě stále kyselina acetylsalicylová (ASA). Užívá ji naprostá většina pacientů s indikací protidestičkové léčby, v ČR 880 tisíc osob v porovnání s 95 tisíci nemocných léčených blokátory ADP (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor). Jde přitom o 125 let starý lék. ASA byla označena za nejúspěšnější lék v historii, Franz Kafka ji v roce 1912 popsal jako zázrak a v roce 1968 byla ASA součástí lékárníčky Apollo 11 pro kosmonauty letící na Měsíc.

Mechanismus účinku ASA

Mechanismem účinku ASA je blokáda cyklooxygenázy (COX1, COX2). Tato blokáda je ireverzibilní a znemožňuje trombocytům syn-

tetizovat tromboxan A_2 (TXA₂). Tím dochází k potlačení jejich agregace. Kromě toho tlumí blokáda COX tvorbu prostaglandinů, čímž dosahuje dalších účinků.

ASA je účinná látka i proléčivo. V nižších dávkách (100 mg denně) se uplatňuje účinná látka (kyselina acetylsalicylová), která vede k acetylaci řady proteinů (enzymů, strukturálních proteinů, receptorů), má protidestičkový efekt a in vitro potencuje fibrinolýzu. Aktivní metabolit (kyselina salicylová) se terapeuticky uplatňuje při vyšších dávkách ASA. Zasahuje do transkripce genů a exprese řady enzymů a signálních proteinů. Má protizánětlivý, antipyretický a analgetický efekt, kontroluje proliferaci nádorů a některé metabolické pochody.

Snížení účinnosti při současném podávání PPI a u enterosolveních forem ASA

ASA je slabá kyselina s pH 3,5. Vstřebává se pouze v nedisociované formě při pH < 3,5, tj. v žaludku a proximálním duodenu. Dobře absorbo-

vatelné jsou rychle rozpustné formy ASA. Při léčbě inhibitory protonové pumpy (PPI) či užití enterosolventních forem dostupnost ASA výrazně klesá. Přitom je asi 30 % pacientů s preskripcí ASA léčeno současně PPI a asi 35 % užívá tzv. protektivní enterosolventní formy ASA (ecASA).

Snížení dostupnosti ASA při podávání PPI či užívání ecASA má klinický význam. Analýza dat 20 tisíc pacientů po infarktu myokardu (IM) léčených ASA nebo ASA + PPI z Dánského národního registru ukázala významný nárůst kardiovaskulárních (KV) příhod při kombinaci ASA s PPI. Relativní riziko IM bylo při této kombinaci zvýšeno o 39 %, KV mortalita o 71 %, riziko MACE (úmrť z KV příčin, nefatální IM nebo cévní mozková příhoda [CMP]) o 46 % (Obr. 1). Nebyl zjištěn rozdíl mezi jednotlivými PPI (pantoprazol, omeprazol, lansoprazol, esomeprazol). Naopak užívání inhibitoru H₂ receptorů (famotidinu) spolu s ASA riziko KV příhod nezvyšovalo (1).

Podobné výsledky ukázala i studie, která hodnotila výskyt KV příhod při kombinaci duální protidestičkové léčby (ASA + klopido-grel) s PPI. I v této studii znamenalo současné užívání PPI zvýšení relativního rizika IM o 33 %, CMP o 60 %, trombózy stentu o 32 %, KV mortality o 25 % a celkové mortality o 28 %. Pokles rizika gastrointestinálního (GI) krvácení nebyl statisticky významný (2).

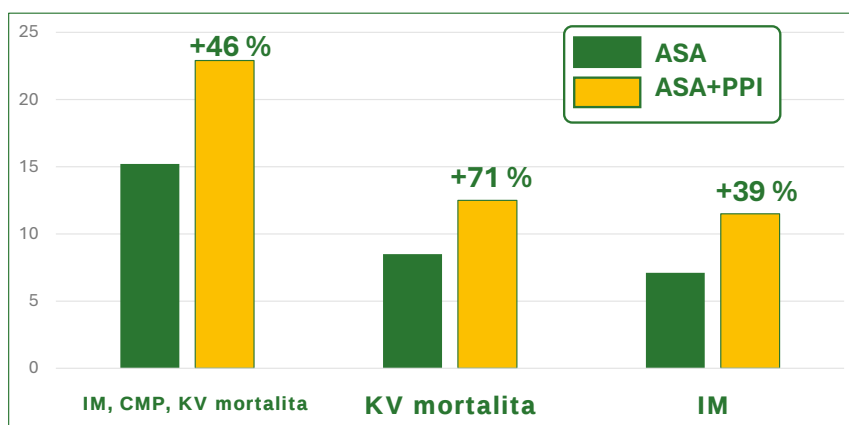
Podle doporučených postupů se PPI mají přidat k protidestičkové léčbě v případě duální protidestičkové léčby (DAPT) u pacientů s anamnézou GI krvácení či s vysokým rizikem GI krvácení a u nemocných léčených současně perorálními antikoagulancii, nesteroidními antirevmatiky či glukokortikoidy či s infekcí *Helicobacter pylori*, v případě monoterapie protidestičkové léčby má být indikace PPI individuálně zvážena s ohledem na riziko GI krvácení (nízká úroveň doporučení). Komedikace s PPI tedy rozhodně není indikována při podávání protidestičkové léčby plošně, vždy ji je nutno individuálně zvážit (3, 4).

Placebem kontrolované studie s ecASA v primární (JPPP, ARIVE, ASPREE) a sekundární KV prevenci (ASCEND, AAA) nedoložily přínos těchto přípravků z hlediska snížení rizika MACE. Pouze ve studii ASCEND bylo prokázáno snížení relativního rizika MACE při podávání ecASA u pacientů s diabetem (Obr. 2) (5, 6). Nemáme tedy důkazy o efektu ecASA na snížení rizika KV příhod.

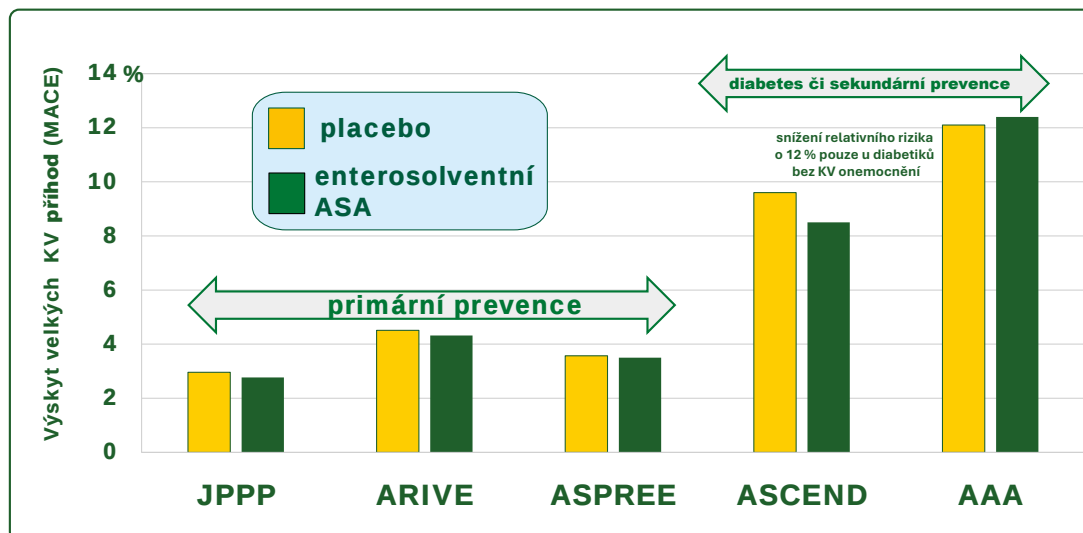
ASA v sekundární KV prevenci

Dominantní indikací ASA je profylaxe recidivy velkých aterosklerotických příhod, tj. sekundární KV prevence.

Obr. 1. Významný nárůst KV příhod při kombinaci ASA s inhibitory protonové pumpy (PPI) (1)



Obr. 2. Nemáme důkaz o účinnosti enterosolventních forem ASA na snížení rizika KV příhod (5, 6)



Meta-analýza 139 studií, které porovnávaly účinnost ASA s placebem v prevenci recidivy aterotrombotických příhod přibližně celkem u 160 tisíc pacientů, ukázala průměrné snížení rizika s ASA o 22 %. Významný přínos ASA byl prokázán u všech jednotlivých indikací v sekundární prevenci (Obr. 3) (7). U podskupiny nemocných po IM (cca 40 tisíc pacientů) byl zjištěn relativní pokles rizika MACE o 19 % ($p < 0,05$). Další práce ukázala, že největšího snížení rizika MACE je dosaženo při podávání optimální dávky ASA (75–100 mg). Relativní pokles výskytu MACE v sekundární prevenci MACE dosáhl u pacientů s touto dávkou 32 %, zatímco při nižších dávkách jen 13 % a při vyšších dávkách 19–26 % (7).

ASA v primární KV prevenci

Další indikací ASA je primární prevence aterotrombotických příhod u velmi rizikových osob (po individuálním posouzení KV rizika a rizika krvácení). Meta-analýza studií s rychle rozpustnou formou ASA v primární KV prevenci v porovnání s placebem doložila významné snížení rizika všech vaskulárních příhod o 14 % ($p < 0,001$) a rizika IM o 19 % ($p = 0,042$) (8).

Nedávno publikovaná meta-analýza 3 studií zahrnující přes 18 tisíc jedinců s vysokým KV rizikem v primární prevenci, kteří byli sledováni průměrně po dobu 5 let (20 % pacientů po dobu 10 let), ukázala, že přidání ASA do fixní kombinace (polypill) k intenzivní komplexní péči vede k dalšímu zlepšení prognózy. Přidání ASA ke statinu a antihypertenzivům snížilo u vysoce rizikových pacientů relativní riziko velkých KV příhod o dalších 15 %. Relativní riziko IM se po přidání ASA do polypill snížilo o dalších 12 %, riziko CMP o 13 % a KV mortalita relativně o 22 % (9).

Podávání ASA dle doporučených postupů

Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2023 se ASA (75–100 mg/den p.o. po počáteční nasycovací dávce) podává u všech pacientů po akutní koronární příhodě bez kontraindikací dlouhodobě, na prvních 12 měsících se přidává blokátor ADP. DAPT je

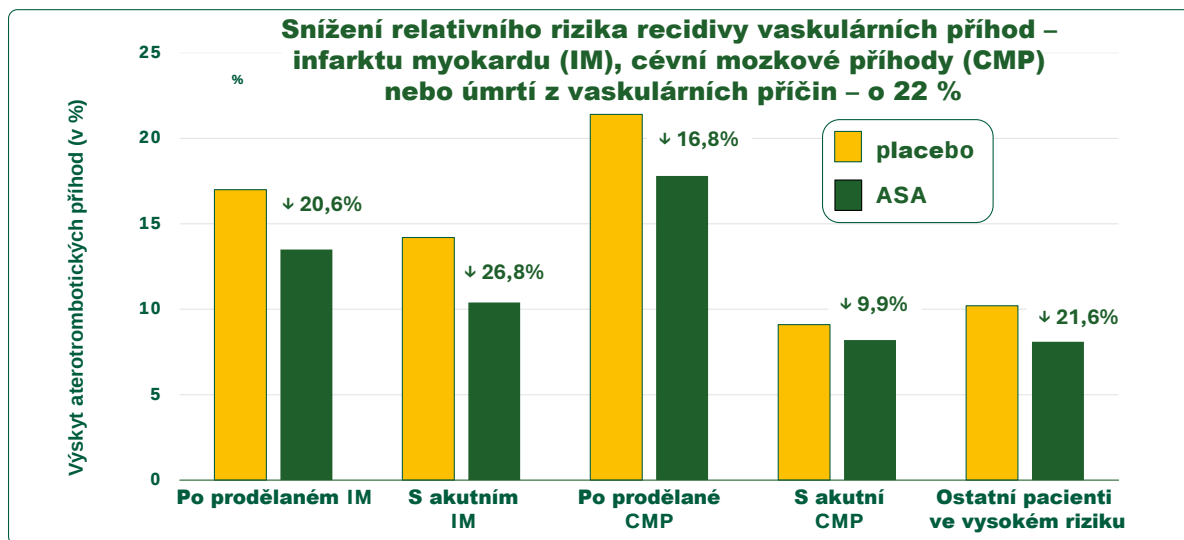
také doporučena po perkutánní koronární intervenci (PCI) s implantací stentu nejméně na 3 měsíce (4).

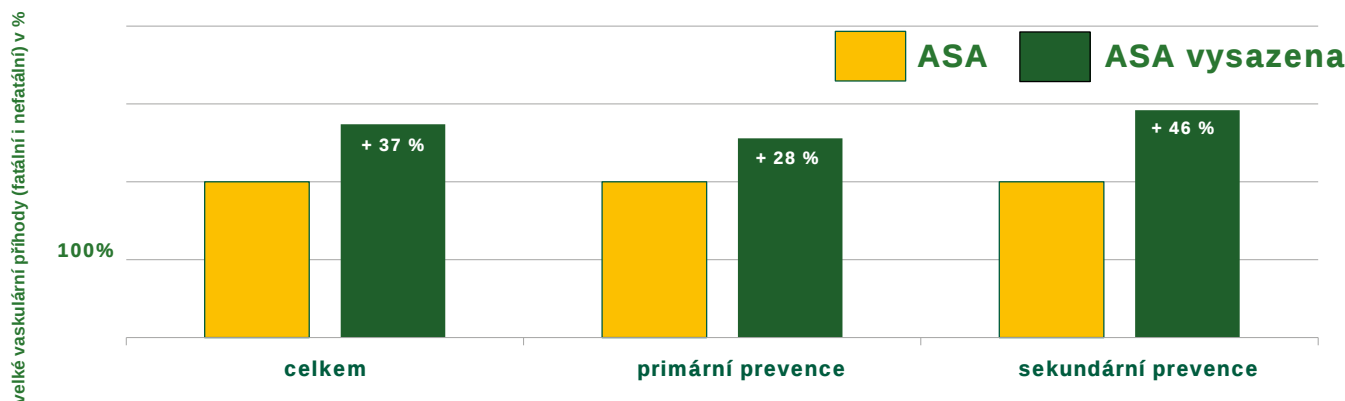
U chronických koronárních syndromů je podle doporučení ESC z roku 2024 ASA (v dávce 75–100 mg/den po celý život) vhodná v profylaxi aterotrombotických příhod v koronárním řečišti u pacientů po předchozím IM nebo PCI, po CABG nebo s prokázanou obstrukční ICHS. DAPT má být podávána nejméně 3 měsíce (při riziku krvácení), optimálně 12 měsíců, poté pokračuje protidestičková monoterapie ASA. Při antikoagulační léčbě se doporučuje ukončit protidestičkovou léčbu nejpozději po 12 měsících (4). U fibrilace síní není protidestičková léčba jako alternativa antikoagulační léčby indikována. S výjimkou pacientů s AKS není u pacientů s fibrilací síní indikováno ani přidání protidestičkové léčby k antikoagulační léčbě (4).

Význam dlouhodobé pokračující léčby ASA

Všechny placebem kontrolované studie v sekundární KV prevenci jsou starší než 20 let. Vzhledem k významnému prokázanému přínosu není nová klinická studie s ASA kontrolovaná placebem v sekundární KV prevenci etická. Objevují se proto otázky, zda platí závěry studií z 90. let i v současné době, zda je efekt ASA patrný i v dalších letech po IM/CMP, zda je doložitelný u žen, seniorů, u pacientů s diabetem 2. typu. K dispozici jsou ale čerstvá observační data ze švédského registru preskripce. Jedná se o tříleté sledování zhruba 600 tisíc pacientů v primární či sekundární KV prevenci, kteří byli nejméně 1 rok léčeni ASA. Data se týkají 1,2 milionu paciento-roků sledování s více než 60 tisíci KV příhod. Compliance k léčbě byla v této studii ≥ 80 %. Výsledky ukázaly, že přerušení/ukončení léčby ASA zvýší incidenci KV příhod o 37 %. V primární prevenci se jednalo o nárůst relativního rizika MACE o 28 %, v sekundární prevenci o 46 % (Obr. 4). Riziko stoupá brzo po vynechání ASA a přetrvává i v následujících letech (12). Zvýšení rizika KV příhod po vysazení ASA bylo zjištěno i u jednotlivých podskupin rozdělených dle věku, pohlaví či přítomnosti diabetu (10).

Obr. 3. Snížení relativního rizika recidivy aterotrombotických příhod při podávání ASA v porovnání s placebem (7)



Obr. 4. Zvýšení incidence KV příhod po přerušení/ukončení léčby ASA v primární i sekundární KV prevenci (10)


ASA u tromboembolických příhod

Multicentrická, dvojitě zaslepená studie VARFASA randomizovala pacienty s první žilní tromboembolií (VTE), kteří dokončili 6–18 měsíců perorální antikoagulační léčby ($n = 402$) k podávání ASA (100 mg/den) nebo placebo po dobu 2 let. Sledovány byly recidivy VTE a výskyt velkého krvácení. Výskyt recidivy VTE činil 5,9 %/rok ve skupině s ASA vs. 11,0 %/rok ve skupině s placebem, což znamená snížení relativního rizika o 45 % za rok. Výskyt velkého krvácení byl v obou skupinách stejný (1 příhoda v každé terapeutické skupině) (11).

ASA v prevenci onkologických onemocnění

ASA je jediným léčivem doporučeným k dlouhodobé profylaxi maligních nádorů, zejm. karcinomu tračnicku, v rámci onkologických doporučených postupů. ASA není určena k samostatné „onkoprevenci“, ale jako přínos navíc při protidestičkové léčbě podávané z důvodu profylaxe aterotrombotických příhod. Jedinou výjimkou je profylaktické podávání ASA u hereditárního kolorektálního karcinomu (Lynchův syndrom) (12, 13).

Meta-analýza 71 studií s více než 120 tisíci probandů, u nichž byla sledována incidence maligních nádorů, ukázala významný pokles relativního rizika při léčbě ASA (o 26 %). Největší přínos ASA byl pozorován u kolorektálního karcinomu (pokles relativního rizika o 28 %), karcinomu prsu (o 31 %) a karcinomu prostaty (o 11 %) (14). Efekt ASA v profylaxi kolorektálního karcinomu dokládají nejen observační, ale i randomizované placebem kontrolované studie. Práce publikovaná v Lancetu v roce 2020 zahrnující pacienty s Lynchovým syndromem ukázala, že po 5 letech profylaxe ASA se u populace s dodržením protokolu studie snížilo relativní riziko kolorektálního karcinomu o 44 % a riziko všech maligních nádorů v rámci Lynchova syndromu o 37 % (15).

Závěr

ASA je stále základním protidestičkovým lékem. Prokázala snížení relativního rizika aterotrombotických příhod v sekundární KV prevenci o 20–30 %, v primární KV prevenci o 10–20 %. Účinnost i bezpečnost ASA jsou srovnatelné s klopido-grelem, riziko významného krvácení je zvýšeno absolutně o 1 %. Data ze švédského registru dokládají přetrvávání efektu ASA v primární i sekundární prevenci i v současné době,

a také dlouhodobou účinnost u jednotlivých podskupin pacientů, jako jsou ženy, senioři či diabetici. Přínos ASA v enterosolventních tabletách není doložen a současné podávání PPI efekt ASA snižuje. Bonusem podávání ASA v rámci profylaxe recidivy aterotrombotických příhod je profylaxe maligních nádorů.

Specifika antiagregační léčby u diabetiků

Přednášela doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

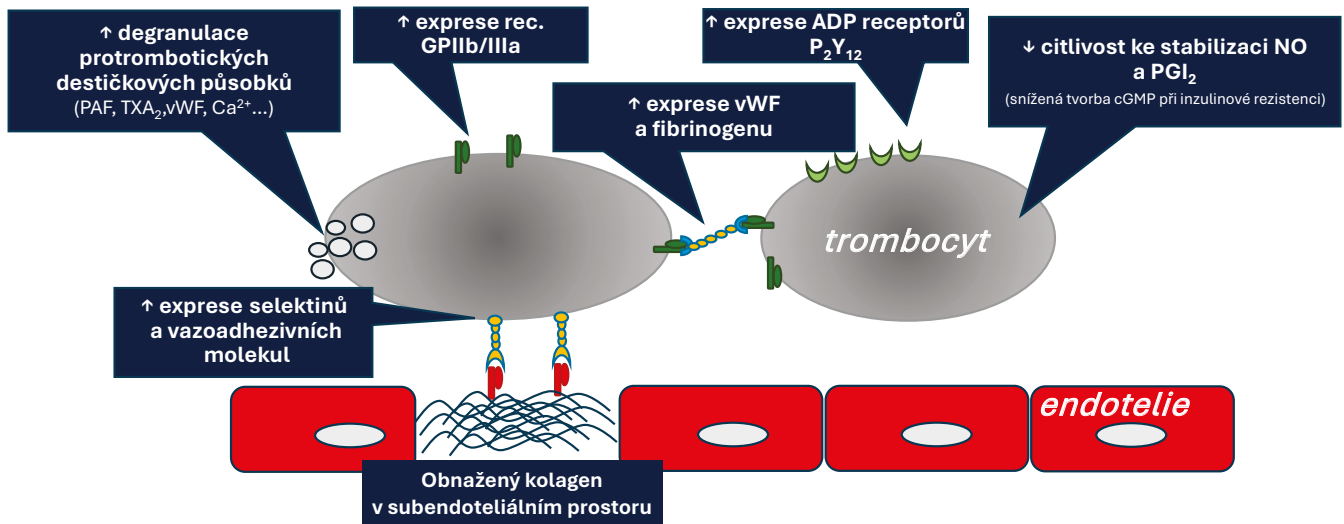
II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

Diabetes představuje protrombotický stav

Pacient s diabetem má zvýšené riziko trombózy z několika důvodů. Jde o hyperglykemii (s osmotickým efektem a expresí P-selektinu atrahujícího trombocyty), deficientní funkci inzulinu (se zvýšením intracelulární degranulace Ca^{2+} a poruchou odpovědi na NO a PGI_2), časté přidružené metabolické poruchy (obezita, dyslipidemie, chronický zánět), ale i o poruchy endotelu či trombocytů. Příčiny hyperkoagulačního stavu u DM zahrnují dysfunkci endotelu, aktivaci trombocytů, aktivaci koagulace a inhibici fibrinolýzy. Protrombotický stav u diabetu 2. typu (DM2) zvyšuje riziko trombotických komplikací, jako je IM nebo CMP, což je nejčastější příčina úmrtí těchto nemocných (16).

Antitrombotická léčba zahrnuje 1) protidestičkové léky, jako je ASA, blokátory receptorů P_2Y_{12} pro ADP (klopido-grel, prasugrel, tikagrelor) a inhibitory receptorů $GPIIb/IIIa$ (abciximab, eptifibatid, tirofiban), 2) antikoagulanty (hepariny, přímé inhibitory trombinu, přímé inhibitory faktoru Xa a antagonisté vitamínu K) a 3) fibrinolytika (altepláza, retepláza, tenektepláza).

U pacientů s diabetem se trombocyt ocitá v hyperglykemickém prostředí s alterací COX-1, což limituje kapacitu ASA vázat se na trombocyty a omezovat jejich funkci, a naopak s dostatečnou aktivací TXA_2 (cestou TP receptoru). Dále je přítomen endoteliální zánět, který vede k vzestupu volných radikálů, snížení tvorby NO a vyššímu uvolnění Ca^{2+} , což vše zvyšuje TXA_2 . U diabetu je také zvýšený obrát trombocytů a vyšší exprese $GPIIb/IIIa$ a ADP receptorů P_2Y_{12} . Výrazně vyšší obrát destiček (3–4 dny vs. 5–7 dnů) vede ke kratšímu efektu ASA i ADP blokátorů (Obr. 5) (17).

Obr. 5. Diabetes a hyperaktivace trombocytů (17)

Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií, které hodnotily ASA v KV prevenci, prokázala 12% snížení relativního rizika KV příhod v primární prevenci a 25% snížení v sekundární prevenci. Studie provedené v primární prevenci zahrnují pouze 4 % pacientů s diabetem (18).

ASA v primární KV prevenci u pacientů s diabetem

Účinnosti ASA v primární KV prevenci u pacientů s diabetem se věnuje několik studií. V japonské studii JPAD a v britské studii POPADAD (obě z roku 2008) se přínos ASA u této populace nepodařilo prokázat. Důvodem může být malý počet účastníků (2 539, resp. 1 276). Přínos ASA v primární KV prevenci u diabetiků neprokázala ani mezinárodní studie TIPS-3 (publikovaná v roce 2022), ve které byla použita enterosolventní forma ASA (19). Pozitivní důkaz přinesla studie ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) (20). Porovnávala ASA s placebem u 15 480 pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu bez KV onemocnění průměrně po dobu 7,4 roku. Sledován byl výskyt závažných vaskulárních příhod zahrnujících nefatální IM, nefatální nehemoragickou CMP, úmrtí z KV příčin, tranzitorní ischemickou ataku (TIA) a arteriální revaskularizaci. V rameni s ASA bylo dosaženo relativního poklesu rizika těchto příhod o 12 % (8,5 % vs. 9,6 %, RR 0,88, 95% CI 0,79–0,97, $p = 0,01$), při zvýšení relativního rizika krvácení o 29 % (4,1 % vs. 3,2 %, RR 1,29, 95% CI 1,09–1,52, $p = 0,003$) (20). Obr. 6 ukazuje výsledky studie ASCEND u podskupin rozdělených podle 5letého KV rizika (20).

Podávání ASA v primární KV prevenci u diabetiků je proto potřeba indikovat individuálně. Pro stanovení 10letého KV rizika u pacientů s DM2 je třeba použít tabulku SCORE2-Diabetes, a to pro region s vysokým KV rizikem, kam spadá ČR. Zadávat se informace o věku, pohlaví, kouření, systolickém krevním tlaku a hladině LDL cholesterolu. Za nízké je považováno 10leté riziko <5 %, za střední 5 až <10 %, za vysoké 10 až <20 % a za velmi vysoké ≥ 20 %. Pacienti s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním nebo orgánovým poškozením při diabetu (mikroalbuminurie/proteinurie, renální dysfunkce, retinopatie, neuropatie) spadají automaticky do kategorie velmi vysokého KV rizika.

Ve studii ASCEND byl počet pacientů, které bylo třeba léčit ASA, aby se předešlo jedné KV příhodě, 91 a počet pacientů, kteří byli léčeni ASA

na jeden případ velkého krvácení 111 (23). Podávání ASA (75–100 mg/den) je proto doporučeno zvážit již u pacientů s DM2 s asymptomatickým doloženým aterosklerotickým KV onemocněním (např. s ≥ 50 % stenózou a. carotis interna). Přínosem může být podle doporučení u pacientů ve vyšším KV riziku. Nutné je individuální posouzení rizika krvácení.

ASA v sekundární KV prevenci u pacientů s diabetem

Podávání ASA u pacientů s diabetem v sekundární KV prevenci je jasně definováno v doporučených postupech (21, 22). Její zařazení do léčby pacientů s DM2 a periferním aterosklerotickým onemocněním (PAD) a s akutním či chronickým koronárním syndromem ilustrují následující minikazuistiky.

Kazuistika 1

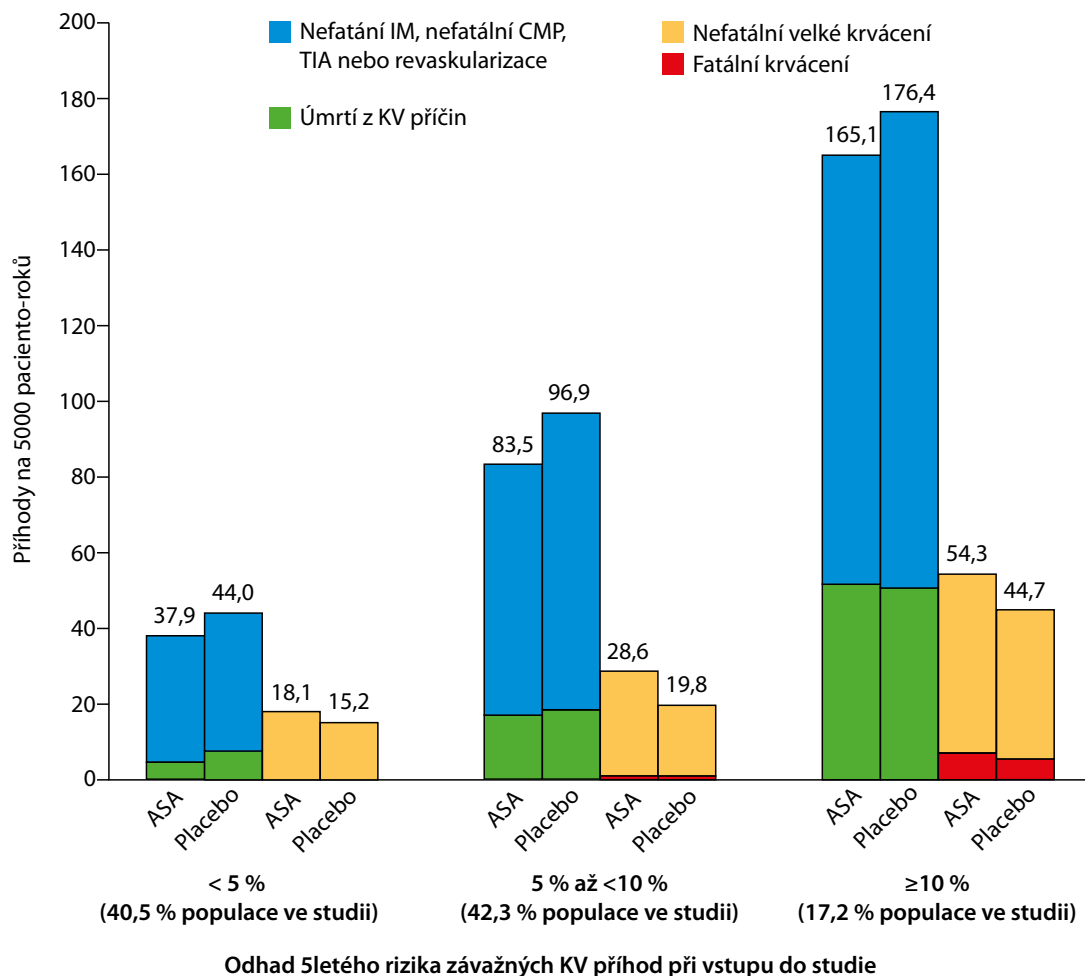
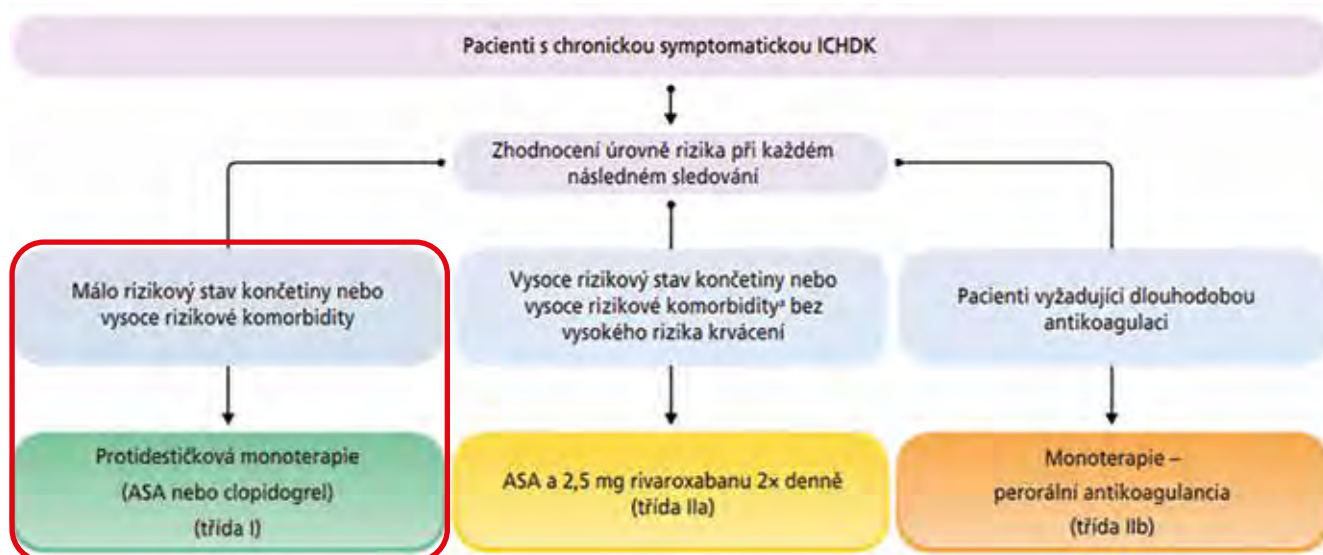
70letý muž, kuřák, s CHOPN, s dobře kompenzovaným DM2 trvající 5 let má ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) diagnostikovanou před 7 lety ve stadiu klaudikací (bez bolesti ujde vzdálenost 350–400 m). Podle doporučení ESC jde o pacienta s málo rizikovým stavem končetiny anebo indikována je protidestičková monoterapie ASA nebo klopido-grelem (Obr. 7) (22).

Kazuistika 2

75letý muž s DM2 léčený perorálními antidiabetiky má ICHDK po femoro-popliteální rekonstrukci pro defekt palce nohy v roce 2020 a po angioplastice distální anastomózy bypassu v roce 2024. Má také ICHS a již podstoupil PCI pravé koronární tepny. U tohoto nemocného je již pro vysoce rizikový stav končetiny doporučena kombinace ASA + rivaroxabanu (2,5 mg 2x denně) (Obr. 7) (22).

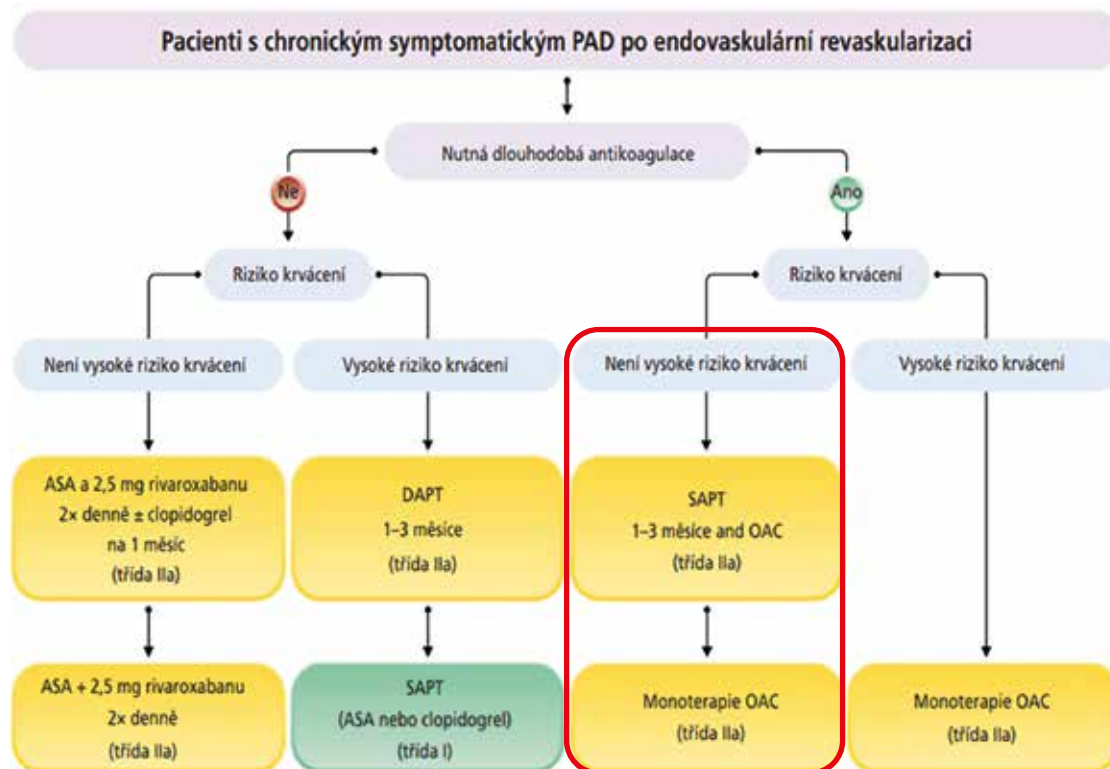
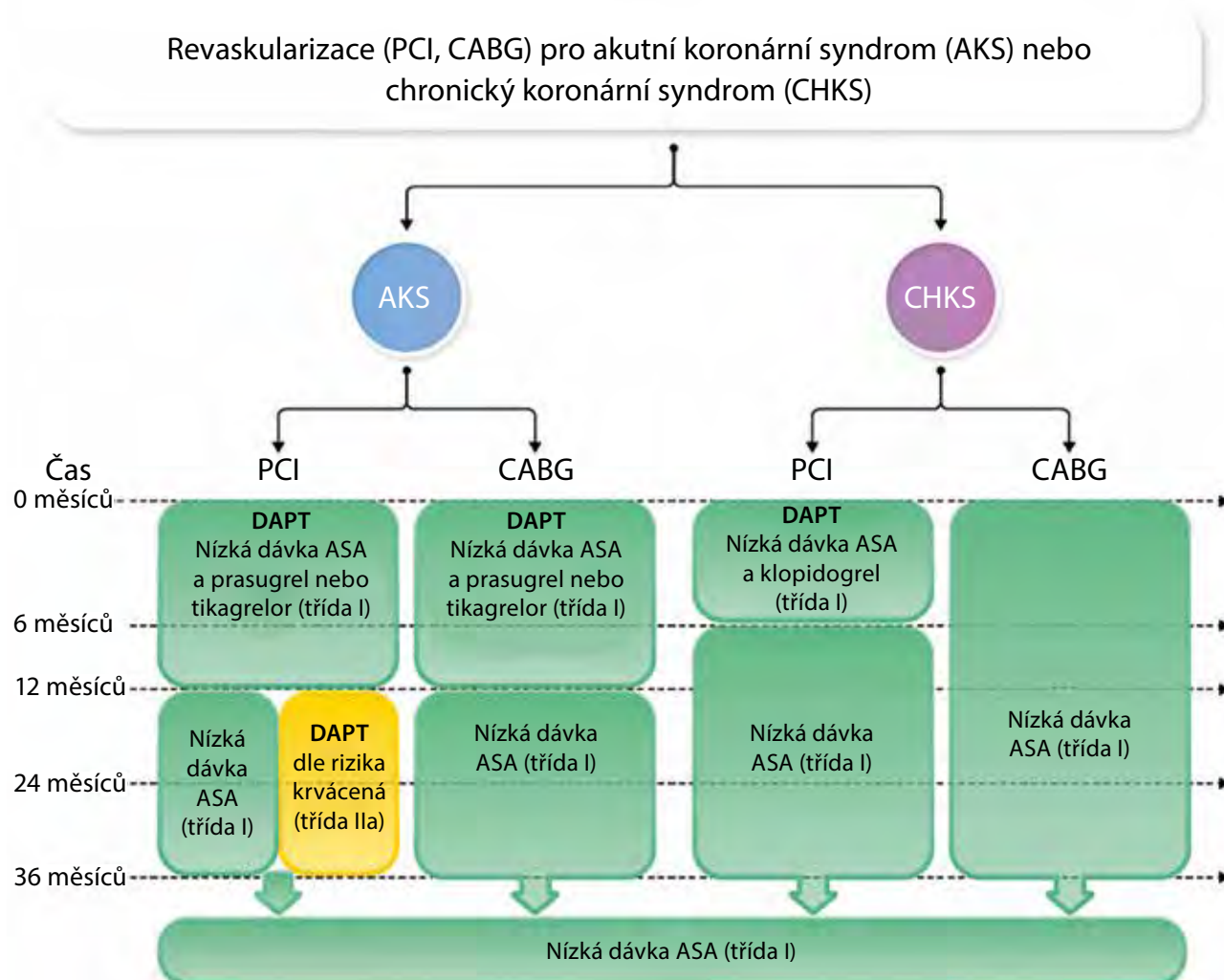
Kazuistika 3

58letá žena má nově diagnostikovaný DM2. V anamnéze má katetrizační radiofrekvenční ablaci pro paroxysmální fibrilaci síní. Má stenózy ilických tepen po aktinoterapii pro gynekologický nádor, nedávno podstoupila perkutánní transluminální angioplastiku s implantací stentu.

Obr. 6. Riziko vaskulárních příhod a velkého krvácení při podávání ASA u pacientů s diabetem ve studii ASCEND dle u podskupin 5letého KV rizika (20)

Obr. 7. Volba antitrombotické léčby u pacientů s ICHDK dle doporučených postupů ESC (22)


U této pacientky je podle doporučení ESC pro nemocné s chronickým symptomatickým PAD, u nichž je nutná dlouhodobá antikoagulace (zde pro fibrilaci síní), a kteří nemají vysoké riziko krvácení, vhodné přidat k perorálnímu antikoagulantu (OAC) ASA na 1–3 měsíce a dále pokračovat v podávání OAC (Obr. 8) (22).

U aterosklerotického postižení koronárních nebo karotických tepen je antitrombotická léčba vhodná při stenóze $\geq 70\%$ u koronárních tepen a $\geq 50\%$ u karotických tepen. Doporučení pro protidestičkovou léčbu u ICHS se liší ještě podle podávání antikoagulantů (Obr. 9) (22).

Obr. 8. Volba antitrombotické léčby u pacientů s chronickým symptomatickým PAD dle doporučených postupů ESC (22)**Obr. 9.** Doporučení pro antitrombotickou léčbu u pacientů s akutním nebo chronickým koronárním syndromem po revaskularizaci (22)

VÍM, PROČ MĚŘÍM KREVNÍ TLAK



Stáhnout v
App Store



ROZJEŽTE TO
Google Play



- deník domácího měření krevního tlaku přímo v mobilním telefonu
- souhrnný výpis naměřených hodnot lze elektronicky sdílet s lékařem
- moderní, bezpečná aplikace bez reklam, dostupná pro vaše pacienty zdarma
- motivuje pacienty k pravidelnému a přesnému měření krevního tlaku

ZAPOJTE SVÉ PACIENTY DO PÉČE O JEJICH ZDRAVÍ!



YLPPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

Zkrácené informace o léčivém přípravku: Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety

Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** 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. **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, anémie, insomnie, deprese, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, 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. *Kombinace, které nejsou doporučeny:* Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). *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. Kombinace s léčivými vyvolávajícími torsade de pointes. Nedoporučuje se duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. *Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:* Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepressiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. 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. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba má být pozastavena. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. Natriemii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorioidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. 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 uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 nebo 100 tablet po 80 mg (telmisartan) / 2,5 mg (indapamid). **Datum revize textu:** 24. 1. 2025. 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.

Kazuistika 4

64letý muž má diabetes 1. typu na inzulínoterapii. V anamnéze má ICHS a v březnu 2025 podstoupil PCI pro NSTEMI. Podle doporučení je u něj indikována duální protidestičková medikace (DAPT): ASA + prasugrel/tikagrelor na 12 měsíců s následným podáváním ASA v monoterapii.

Kazuistika 5

61letá žena má neuspokojivě kompenzovaný DM2 (HbA1c 58 mmol/mol). V anamnéze má ICHS a v dubnu 2025 podstoupila CABG (aorto-koronární bypass) pro syndrom námahové anginy pectoris. Podle doporučení je u ní vhodná dlouhodobá monoterapie ASA (Obr. 9) (22).

Co zvážit před nasazením antitrombotické léčby v sekundární KV prevenci u diabetiků

U pacientů s akutním stavem je vhodná duální protidestičková léčba, zejm. po dobu 1 roku po akutním koronárním syndromu (PCI i CABG). Po periferní intervenci (např. pro CMP) je duální protidestičková léčba doporučena dočasně na 1 měsíc.

U chronických stavů se podává většinou dlouhodobě jen monoterapie. Pokud je u pacienta indikována perorální antikoagulace, je většinou dostačující a antiagregans se podává jen krátce po výkonu. U rizikových stavů, např. při re-ischemii (reokluzi) je vhodná duální protidestičková léčba ASA + klopido-grelem nebo ASA + rivaroxabanem v malé dávce.

Potřebné je posoudit riziko krvácení. Pokud je vysoké, je na místě pokus o odstranění příčiny, hledání bezpečných postupů, popř. snížení dávky antiagregačního léku nebo zkrácení doby medikace.

Rizika navození krvácení do GI traktu zahrnují věk nad 65, resp. 75 let, předchozí GI krvácení, vředovou chorobu žaludku a duodena, současné podávání nesteroidních antirevmatik, kortikosteroidů, antikoagulancií, antidepresiv třídy SSRI, kouření, konzumaci alkoholu, hepatopatie, renální dysfunkci, popř. anémii. Pro snížení rizika krvácení uvádějí doporučení podávat při duální protidestičkové léčbě PPI a nekombinovat klopido-grel s omeprazolem a esomeprazolem.

Závěr

Diabetes 2. typu je protrombotický stav spojený s dysfunkcí endotelu, hyperkoagulací a poruchou fibrinolýzy, u něhož dominuje vyšší aktivace a zvýšený obrát trombocytů. V primární KV prevenci má být u pacientů s DM2 zváženo podávání protidestičkové léčby (ASA) u vysoce rizikových pacientů. V sekundární prevenci je ASA základním pilířem léčby. Preferovány jsou rychle absorbovatelné formy ASA (Godasal, Anopyrin), které vykazují lepší vstřebávání v proximální části trávicího traktu, rychlý nástup účinku a vyšší dostupnost. Duální antiagregační terapie se podává u diabetiků s ICHS v souladu doporučenými postupy, např. po AKS až po dobu 12 měsíců, po CMP 1 měsíc. U pacientů s DM2 a PAD je u chronických stavů doporučena ASA nebo klopido-grel, duální protidestičková léčba pouze dočasně, např. po stentingu, pokud není vyšší riziko krvácení. Antikoagulační léčba probíhá u pacientů s diabetem dle zvyklých doporučení. Žadoucí je pouze častěji sledovat souběžnou léčbu, krevní obraz, funkci ledvin, tělesnou hmotnost apod.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011 May 11342:d2690.
- Lone A, Khan S, Riaz H, et al. Meta-analysis of use of proton pump inhibitors with dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2018; 39(Suppl 1): ehy563.3355.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):e574-651.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.
- Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2510-2520.
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):841-848.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
- Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*. 2011 Jun 15107(12):1796-801.
- Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021 Sep 25;398(10306):1133-1146.
- Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2017 Sep 26;136(13):1183-1192.
- Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1959-1967.
- Chan AT, Ladabaum U. Where Do We Stand With Aspirin for the Prevention of Colorectal Cancer? The USPSTF Recommendations. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):14-18.
- Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 21;164(12):836-845.
- Elwood PC, Pickering JE, Morgan G, et al. Systematic review update of observational studies further supports aspirin role in cancer treatment: Time to share evidence and decision-making with patients? *PLoS One*. 2018 Sep 25;13(9):e0203957.
- Burn J, Sheth H, Elliott F, et al; CAPP2 Investigators. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1855-1863.
- Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2235-2259.
- Rivas Rios JR, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy: from bench to bedside. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Oct;8(5):594-609.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioli MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30; 373(9678):1849-1860.
- Del Bianco-Rondeau M, Robert-Halabi M, Bloom S, et al. Aspirin for Primary Cardiovascular Prevention in Patients with Diabetes: Uncertainties and Opportunities. *Thromb Haemost*. 2022 Sep; 122(9):1443-1453.
- ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18; 379(16):1529-1539.
- Patrono C. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2024 Jul 12;45(27):2362-2376.
- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29; 45(36): 3538-3700.

detralex[®]

MPFF[®] – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

registrovaná
ochranná
známka

DETRALEX[®] – JEDINÝ S MPFF[®] 1-3



**Chronické žilní
onemocnění**
2 tbl denně

**Hemoroidální
onemocnění**
až 6 tbl denně

ČÍSLO 1

v mezinárodních i národních doporučeních⁴⁻⁶

Zkrácená informace o přípravku Detralex[®]

SLOŽENÍ*: Flavonoidum fractio purificata micronisata 500 mg (mikronizovaná, purifikovaná flavonoidní frakce - MPFF): Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě. **INDIKACE*:** Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércevého vředu. Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. Přípravek je indikován k léčbě dospělých. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Venolymfatická insuficience: 2 tablety denně. Hemoroidální onemocnění: Akutní ataka: 6 tablet denně během 4 dní, poté 4 tablety denně další 3 dny. Udržovací dávka: 2 tablety denně. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Podávání přípravku Detralex v symptomatické léčbě akutních hemoroidů nevyklučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Hladina sodíku: bez sodíku. **INTERAKCE*:** FERTILITA*. TĚHOTENSTVÍ/KOJENÍ*: Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se léčivá látka/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /dítě nelze vyloučit. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, vomitus. Vzácné: závratě, bolesti hlavy, pocit neklidu, vyrážka, svědění, kopřivka. Méně časté: kolitida. Frekvence neznámá: abdominální bolest, ojedinělý otok obličeje, rtů, víček, výjimečně Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ*:** FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI*: Venotonikum (venofarmakum) a vazoprotektivum. Detralex působí na zpětný návrat krve ve vaskulárním systému: snižuje venózní distenzibilitu a redukuje venostázu, na úrovni mikrocirkulace normalizuje kapilární permeabilitu a zvyšuje kapilární rezistenci; zvyšuje lymfatický průtok. **UCHOVÁVÁNÍ*:** Při teplotě do 30 °C. **VELIKOST BALENÍ*:** 30, 60, 120 a 180 potahovaných tablet. Datum revize textu: 16. 12. 2022. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni>. Registrační číslo: 85/392/91-C. Držitel rozhodnutí o registraci: LES LABORATOIRES SERVIER 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: 222 118 111, www.servier.cz.

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

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

1. Žádost o poskytnutí informací ze dne 30. 9. 2019, Státní ústav pro kontrolu léčiv (<http://sukl.cz>). 2. Žádost o poskytnutí informací ze dne 9. 1. 2023, Státní ústav pro kontrolu léčiv (<http://sukl.cz>). 3. Rozsudek Městského soudu v Praze ze dne 18. 11. 2024. 4. Nicolaides AN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2018 June; 37(3):181-254. 5. Karetová D. et al. Léčba chronického žilního onemocnění. Doporučený postup ČAS ČLS JEP 2023. ISBN 978-80-11-03348-4. 6. Karetová D. a spol. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře – chronická žilní onemocnění. Novelizace 2024. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. SVL ČLS JEP. 2024.

SERVIER
moved by you