Hypertenze & kardiovaskulární prevence

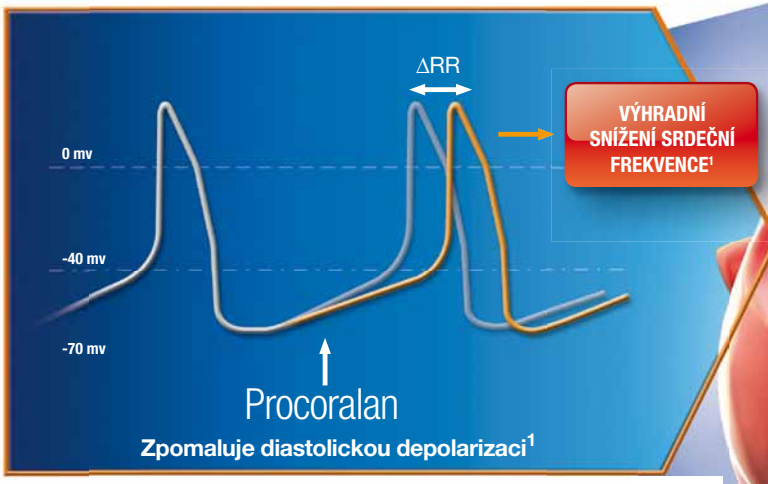
Česká společnost pro hypertenzi

01/2012

Procoralan®

Ivabradin

První selektivní a specifický inhibitor I_f kanálu působící v sinoatriálním uzlu[1]



NOVÁ INDIKACE
LÉČBA CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ[1]

1 tableta 2× denně

Zkrácená informace o přípravku Procoralan 5 mg a 7,5 mg. **Složení a balení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg ivabradinu nebo 7,5 mg ivabradinu/56 tablet a 112 tablet v 1 balení. **Indikace: 1.** Symptomatická léčba chronické stabilní anginy pectoris u dospělých s ICHS s normálním sinusovým rytmem. Ivabradin je indikován u dospělých, u kterých jsou kontraindikovány nebo nejsou tolerovány betablokátory, nebo v kombinaci s betablokátory u pacientů, kteří jsou nedostatečně kontrolováni optimální dávkou betablokátoru a jejichž srdeční frekvence je > 60 tepů/min. **2.** Léčba chronického srdečního selhání (CHSS) třídy NYHA II až IV se systolickou dysfunkcí, u pacientů se sinusovým rytmem, jejichž srdeční frekvence je ≥ 75 tepů/min, v kombinaci se standardní terapií včetně léčby betablokátory, nebo pokud je léčba betablokátory kontraindikována nebo netolerována. **Dávkování a způsob podání: 1.** Léčba ICHS - doporučená úvodní dávka je 5 mg 2krát denně. Po 3 až 4 týdnech léčby může být na základě terapeutické odpovědi dávka zvýšena na 7,5 mg 2krát denně. Pokud se během léčby srdeční frekvence (SF) v klidu trvale sníží < 50 tepů/min. nebo se objeví symptomy vztahující se k bradykardii (závratě, únava nebo hypotenze), dávka musí být titrována směrem dolů až na dávku 2,5 mg 2krát denně. 2. Léčba CHSS by měla být zahájena pouze u pacientů se stabilním srdečním selháním v obvyklé úvodní dávce 5 mg 2x denně. Po dvou týdnech může být dávka zvýšena na 7,5 mg 2x denně, pokud je klidová SF trvale > 60 tepů/min nebo snížena na 2,5 mg 2x denně, pokud je klidová SF trvale < 50 tepů/min, nebo při výskytu symptomů vztahujících se k bradykardii. Léčba musí být ukončena, pokud SF zůstává nižší než 50 tepů/min nebo přetrvávají symptomy bradykardie. **Kontraindikace:** Přecitlivělost, klidová tepová frekvence před léčbou < 60 tepů/min., kardiogenní šok, akutní infarkt myokardu, těžká hypotenze (< 90/50 mmHg), těžká jaterní insuficience, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, nestabilní nebo akutní srdeční selhání, závislost na kardiostimulátoru, nestabilní angina pectoris, AV blokáda 3. stupně, kombinace se silnými inhibitory cytochromu P450 3A4, těhotenství, kojení. **Interakce:** nedoporučuje se současné podávání s přípravky prodlužujících QT interval a středně silnými inhibitory CYP3A4.**Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** ivabradin není účinný v léčbě nebo v prevenci arytmií. U pacientů s CHSS, kteří jsou léčeni ivabradinem může být vyšší riziko vzniku fibrilace síní (fibrilace byla častější u pacientů souběžně užívajících amiodaron nebo silná antiarytmika I. třídy). Pacienti s CHSS s poruchami intraventrikulárního vedení a komorovou dyssynchronií by měli být pečlivě sledováni. Užívání se nedoporučuje: u AV blokády 2. stupně, v kombinaci s verapamilem/diltiazemem, bezprostředně po CMP, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT. Ve studii SHIFT byly u ivabradinu zaznamenány epizody zvýšeného TK v porovnání s placebem (7,1 % vs 6,1 %), které se vyskytovaly krátce po změně léčby TK. Epizody byly přechodné a neovlivnily účinek léčby. **Nežádoucí účinky:** bolesti hlavy, závratě, světelné jevy (fosfeny), rozmazané vidění, bradykardie, AV blokáda 1. stupně (EKG: prodloužený interval PQ), komorové extrasystoly, neupravený vysoký TK. Méně časté: angioedém; synkopa, hypotenze, asténie a únava (možné v souvislosti s bradykardií). Vzácné: erytém, svědění, kopřivka a nevolnost (možná v souvislosti s bradykardií). Velmi vzácné: fibrilace síní, AV blokáda 2. a 3. stupně, sick sinus syndrom. **Uchovávání**: žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/05/316/001-014. **Datum poslední revize textu:** 02/2012.

Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách a výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Servier s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1. Tel.: +420 222 118 111; fax: +420 222 118 300. www.servier.cz

1. Souhrn informací o přípravku Procoralan 5 mg, 7,5 mg. Datum revize textu 02/2012.

Název časopisu: **Hypertenze & kardiovaskulární prevence**

Odborná společnost: Česká společnost pro hypertenzi

Spolupracující společnost: Česká společnost pro aterosklerózu

Pracovní skupina: Preventivní kardiologie ČKS
Srdečního selhání ČKS

Šéfredaktor: prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Zástupce šéfredaktora: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Redakční rada: prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.
prof. MUDr. Jirí Vítovec, CSc.
doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Poradní sbor redakční rady: doc. MUDr. Jiří Ceral, CSc.
prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.
prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
MUDr. Jitka Seidlerová, Ph.D.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.

Vydavatel: TARGET – MD s.r.o.
Sokolovská 899/234
190 00 Praha 9

Grafická úprava: TARGET – MD s.r.o.

Ročník: 1.

Rok: 2012

ISSN: 1805–4129

Copyright: TARGET – MD s.r.o.

Žádná část z obsahu tohoto časopisu, reprintu, suplementa nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího šíření v jakékoliv formě či jakýmkoli způsobem. Ať již mechanickým nebo elektronickým bez písemného souhlasu společnosti TARGET – MD s.r.o. Ke zhotovování a zasílání kopií stránek či jednotlivých článků je oprávněn pouze vydavatel. Vydavatel nezodpovídá za obsah inzerce a reklamy.

OBSAH

Editorial

J. Widimský jr., J. Filipovský 3

Léčba hypertenze

• Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice
P. Widimský, J. Filipovský, J. Widimský jr., M. Branny, V. Monhart, M. Táborský 5

• Současné postavení diuretik v léčbě arteriální hypertenze
J. Filipovský 10

Komentáře ke klinickým studiím

• Studie ONTARGET s odstupem času
M. Souček 15

Lékové profily

• Amesos (amlodipin/lisinopril): nová fixní kombinace v léčbě hypertenze
O. Auzký 18

• Concor® COMBI (amlodipin/bisoprolol): nová fixní kombinace v léčbě hypertenze
J. Slíva 22

• Eprosartan: klinický profil
J. Špinar, J. Vítovec, L. Špinarová 26

• Fixní kombinace (telmisartan/amlodipin) v léčbě hypertenze
J. Widimský jr. 31

Vzdělávací akce

• Ohlédnutí za konferencí v Mikulově
M. Souček 35

• Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci
J. Widimský jr. 38

• Zimní škola hypertenze – St. Moritz 2012
O. Petrák 39

• X. sympózium Arteriální hypertenze: současné klinické trendy
J. Widimský jr. 41

Významná výročí

• 100leté výročí narození prof. MUDr. Jana Broda
J. Widimský sr. 43

• Životní jubileum prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.
J. Vítovec, J. Špinar 47

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

otevíráte prvé číslo časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence, které vydává Česká společnost pro hypertenzi (ČSH) ve spolupráci s firmou TARGET – MD. Realizací tohoto projektu bychom chtěli navázat na předchozí dlouholetou tradici publikování bulletinů ČSH v rozsahu nejméně dvou čísel do roka.

Hlavní náplní časopisu by měly nově býti přehledné články na aktuální klinická témata nejen arteriální hypertenze, ale i aterosklerozy, srdečního selhání či preventivní kardiologie. Novinkou budou lékové profily některých antihypertenzních a hypolipidemických léků či jejich kombinací. V tomto kontextu jsme rádi, že v redakční radě můžeme přivítat i zástupce České společnosti pro aterosklerózu a Pracovních skupin Srdeční selhání a Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti.

Chtěli bychom, aby časopis Hypertenze & kardiovaskulární prevence navázal na bulletin a přispěl ke zvýšení zájmu o ČSH a zejména o problematiku vysokého krevního tlaku. K tomu by měly sloužit také zprávy z odborných akcí ČSH či významných zahraničních sjezdů. Profil časopisu s obsahovou náplní je velice odlišný od většiny odborných periodik. Nechceme tedy soutěžit s množstvím dalších odborných časopisů u nás.

Závěrem mi dovolte poděkovat prof. MUDr. Renatě Cífkové, CSc., za mnohaletou úspěšnou práci v pozici šéfredaktora bulletinu ČSH.

Přejeme Vám příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho nového časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na dalších akcí pořádaných ČSH.

Jménem redakční rady
Hypertenze & kardiovaskulární prevence

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
šéfredaktor časopisu a místopředseda ČSH

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
zástupce šéfredaktora a předseda ČSH

Zmenšujeme rizika

Rosuvastatin
10 mg, 20 mg, 40 mg

TEVA

Zkrácená informace o přípravku Rosuvastatin Teva 10 mg; Rosuvastatin Teva 20 mg; Rosuvastatin Teva 40 mg potahované tablety **Účinná látka:** rosuvastatinum **Indikace:** primární hypercholesterolémie (typ IIa mimo heterozygotní familiární hypercholesterolémie) nebo smíšené dyslipidémie (typ IIb) jako doplněk k dietním opatřením v případech, kdy odpověď na samotnou dietu a tělesnou aktivitu není uspokojivá. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolémie jako doplněk diety nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou (např. LDL aferézou), nebo samostatně, pokud se tyto nedoporučují. **Kontraindikace:** přecitlivělost na rosuvastatin nebo na kteroukoliv složku přípravku. Pacienti s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy, pacieni se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), pacienti s myopatií, pacienti užívající cyklosporin. Dávka 40 mg je kontraindikována u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. **Zvláštní upozornění:** Rosuvastatin je třeba předepisovat s opatrností pacientům s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze, např. s: poškozením ledvin, hypofunkcí štítné žlázy, anamnézou dědičných svalových poruch, předcházející anamnézou muskulární toxicity, nadměrným požíváním alkoholu, věkem nad 70 let, při stavech, kdy může dojít k zvýšeným plazmatickým hladinám, při souběžném užívání fibrátů. Jestliže dojde v průběhu léčby k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy (>5xULN) je třeba léčbu rosuvastatinem přerušit. Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pomocné látky v potahové vrstvě mohou způsobovat alergické reakce. **Těhotenství a kojení:** v průběhu těhotenství a kojení je přípravek kontraindikován. Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody. **Nežádoucí účinky:** často se v klinických studiích objevila bolest hlavy, závratě, nauzea, zácpa, bolesti břicha, myalgie, proteinurie a astenie. Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. **Interakce:** souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu. Zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitaminu K (např. warfarin) může vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušení léčby přípravkem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná kontrola INR. Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové) zvyšují riziko myopatie při podávání současně s inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se neočekávají. **Dávkování a způsob podání:** Rosuvastatin Teva lze podávat kdykoliv v průběhu dne s jídlem nebo mimo jídlo. Doporučená počáteční dávka je 5 nebo 10 mg jednou denně V případě potřeby je možné dávku po 4 týdnech podávání zvýšit. Rosuvastatin se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let. U pacientů s mírným poškozením ledvin není třeba upravovat dávkování. U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice. **Velikost balení:** 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 a 100 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika **Registrační čísla:** 31/139/10-C; 31/140/10-C; 31/141/10-C; 31/142/10-C **Poslední revize textu:** 17.2.2010 **Před předepsáním léku se seznamte se Souhrnem údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Sokolovská 651/136A, 180 00 Praha 8, tel.: 251 007 101, fax: 251 007 110

Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice

Petr Widimský[a], Jan Filipovský[b], Jiří Widimský jr.[b], Marian Branny[a], Václav Monhart[b], Miloš Táborský[a]

[a]*Česká kardiologická společnost*

[b]*Česká společnost pro hypertenzi*

SOUHRN

Článek přináší odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací v České republice.

Závěr: Do té doby než další a/nebo větší randomizované studie potvrdí (či nepotvrdí) slibné výsledky počátečních studií, smějí být renální denervace prováděny výhradně jako součást určitých výzkumných protokolů schválených etickými komisemi. Renální denervace by měly být prováděny pouze v univerzitních centrech pokračující výzkumnou a publikační aktivitou, aby se zajistilo, že výsledky budou hodnoceny objektivně a kriticky. Není etické prosazovat tuto metodu již dnes (na počátku roku 2012) jako standardní (osvědčenou) součást léčby hypertoniků. Každý pacient musí být informován o tom, že renální denervace je stále ve fázi klinického výzkumu.

© 2012, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z.o.o. All rights reserved.

Výsledky klinických studií s renální denervací

Koncept katetrizační renální denervace (RDN) jako metody léčby rezistentní hypertenze byl podroben klinickému zkoušení ve dvou multicentrických studiích – Symplicity HTN-1 (proof of concept) a Symplicity HTN-2 (randomizovaná kontrolovaná studie).

Symplicity HTN-1

Tato nerandomizovaná multicentrická studie [1] měla za úkol prokázat účinnost a bezpečnost katetrizační renální sympatické denervace. Do studie bylo v letech 2007 a 2008 zařazeno 50 nemocných z pěti center v Austrálii a Evropě, pět nemocných bylo ze studie vyloučeno z důvodu nevhodné anatomie ledvinných tepen. Čtyřicet pět nemocných podstoupilo léčbu katetrovou renální denervací a následně bylo sledováno po dobu jednoho roku.

Zařazovacím kritériem byl systolický tlak ≥ 160 mm Hg navzdory trojkombinační antihypertenzní terapii, zahrnující diuretikum. Primárním cílovým ukazatelem bylo prokázat pokles tlaku a bezpečnost metody v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci po renální denervaci. Sekundárním cílovým ukazatelem bylo zhodnotit funkci ledvin (glomerulární filtrace) a výdej noradrenalinu po provedené renální denervaci.

Již v prvním měsíci po léčbě došlo k signifikantnímu poklesu systolického i diastolického tlaku o 14 mm Hg a 10 mm Hg, ve 12. měsíci po léčbě o 27 mm Hg a 17 mm Hg. Recentně publikovaná data z dvouletého sledování rozšířené skupiny 153 pacientů (pokles tlaku o 32 mm Hg a 14 mm Hg) svědčí pro dlouhodobě příznivý vliv léčby na výši krevního tlaku [2]. Šest ze 45 nemocných (13 %) mělo pokles systolického tlaku o méně než 10 mm Hg, byli označeni jako nonrespondenti. Kontrolní skupina pěti nemocných, která nepodstoupila renální denervaci (vyloučeni ze studie z anatomických důvodů), měla vzestup systolického i diastolického tlaku o +3/–2 a +26/+17 mm Hg v 1. a 9. měsíci. Postprocedurálně došlo ke snížení aktivity sympatiku, vyjádřené signifikantním poklesem ledvinného výdeje noradrenalinu o 47 %. Ledvinné funkce nebyly statisticky významně změněny. U 43 ze 45 nemocných proběhla katetrová renální denervace bez komplikací. Jeden nemocný měl disekci ledvinné tepny vzniklou při zavádění katetru, která si vyžádala odložení denervační léčby. Disekce byla léčena stentingem tepny, bez dalších komplikací či prodloužení doby hospitalizace. Druhý nemocný měl pseudoaneurysma femorální tepny v místě vpichu, byl úspěšně léčen konzervativně.

Symplicity HTN-2

Jde o multicentrickou, prospektivní, randomizovanou studii [3] zahrnující 106 nemocných se systolickým tlakem ≥ 160 mm Hg (≥ 150 mm Hg u diabetiků 2. typu) na troj- a vícekombinační antihypertenzní terapii, kteří byli randomizováni 1:1 do skupiny léčené – podstupující renální denervaci (předchozí tabletová léčba pokračovala bez přerušení) – a skupiny kontrolní – farmakoterapie (pokračující předchozí léčba). Primárním cílovým ukazatelem byla změna hodnot ambulantně měřeného tlaku šest měsíců po randomizaci. Sekundárním cílovým ukazatelem byla okamžitá a dlouhodobá bezpečnost renální denervace, definovaná jako redukce glomerulární filtrace o > 25 % anebo nová > 60 % stenóza ledvinné

tepny na angiogramu po šesti měsících. Sekundární cílový ukazatel tvořil také kompozitní kardiovaskulární ukazatel (infarkt myokardu, náhlá smrt, srdeční selhání, mozková ischemie, revaskularizace periferních tepen apod.), změny ve 24hodinovém měření TK, výskyt poklesu systolického tlaku o > 10 mm Hg apod. Ze 106 původně randomizovaných nemocných bylo finálně hodnoceno 100, šest nemocných bylo vyřazeno z důvodu předčasného ukončení souhlasu se studií anebo nedostavení se ke kontrole. Šest měsíců po randomizaci byl ambulantně měřený tlak ve skupině, která podstoupila renální denervaci, snížen o 32/12 mm Hg z původních 178/96 mm Hg ($p = 0{,}0001$ pro systolický i diastolický tlak). Oproti tomu u kontrolní skupiny (farmakoterapie) došlo ke změně tlaku o 1/0 mm Hg z původních 178/97 mm Hg ($p = 0{,}77$ pro systolický a $p = 0{,}83$ pro diastolický tlak). Podobné, avšak v absolutních hodnotách nižší změny tlaků byly zaznamenány ve 24hodinovém měření TK. Pokles systolického tlaku o > 10 mm Hg byl zaznamenán u 41,8 % nemocných z léčené a 18,3 % z kontrolní skupiny, požadované hodnoty systolického tlaku ≤ 140 mm Hg dosáhlo 19,4 % nemocných léčených renální denervací a 3,6 % ze skupiny farmakoterapie. Nebyly zaznamenány žádné závažné komplikace související s katetrizační renální denervací. Jako nevýznamné příhody související s katetrizační léčbou byly zjištěny následující: jedno pseudoaneurysma femorální arterie v místě vpichu, jeden postprocedurální pokles tlaku, jedna uroinfekce, jeden případ parestezie a bolesti v zádech. Všechny příhody byly úspěšně léčeny standardní terapií a nevedly k dalším komplikacím. Nebyly zaznamenány rozdíly mezi oběma skupinami týkající se změn renálních funkcí. Jeden nemocný ze skupiny renální denervace měl po šesti měsících progresi aterosklerotického plátu v renální arterii nevyžadující intervenci. Plát se nacházel v místě, kde nebyla aplikována radiofrekvenční energie.

Nebyly prokázány rozdíly v kompozitním kardiovaskulárním cílovém ukazateli mezi léčenou a kontrolní skupinou. Na základě výsledků obou studií autoři hodnotí katetrizační denervaci jako bezpečnou metodu k dosažení výrazné a přetrvávající redukce krevního tlaku u rezistentních hypertoniků.

Klinické indikace

Renální denervace je dosud metodou v pokročilé fázi klinického výzkumu. To, co zde nazýváme „klinické indikace k RDN“, vychází z kritérií použitých ve studiích Symplicity HTN-1 a -2 [1–3], které přinesly dosud nejvýznamnější poznatky o tomto způsobu léčby rezistentní hypertenze. Nemocného k výkonu RDN indikuje odborný lékař (internista, kardiolog nebo nefrolog) se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou arteriální hypertenze; je optimální, pokud je nemocný indikován a dlouhodobě sledován ve specializovaném hypertenzním centru. Před indikací by měl být opakovaně kontrolován ve stejném zařízení, nejlépe po dobu alespoň šesti měsíců. Je důležité, aby nemocného sledoval a k výkonu odeslal jiný lékař než ten, který bude provádět vlastní výkon. Lékař musí ověřit adherenci nemocného k léčbě metodami, které jsou pro něho dostupné (počítání tablet zbylých od poslední návštěvy, monitorování koncentrací léků, elektronická monitorace užívání léků) a musí zvážit, zda se nemocný nedopouští účelového jednání (například neužití léků před kontrolou kvůli žádosti o invalidní důchod).

Nemocný musí splňovat kritéria podle krevního tlaku (TK) uvedená níže, a to při stabilní léčbě minimálně třemi antihypertenzivy z různých tříd včetně diuretika, a to v optimálních dávkách. Při měření TK v ordinaci je třeba měřit jej třikrát po sobě a brát v úvahu průměr druhého a třetího měření. Nemocný musí užít svou pravidelnou medikaci ve dnech klinických kontrol (ranní medikaci užije před kontrolou) a také v den provedení ambulantní monitorace TK. Ve studiích Symplicity HTN-1 a -2 nebylo systematicky prováděno 24hodinové ambulantní monitorování TK (AMTK), ale jeho provedení považujeme za nutné k vyloučení izolované klinické hypertenze (tzv. hypertenze bílého pláště): protože tento typ hypertenze má výrazně lepší prognózu než plná hypertenze, není jasné, zda by takový nemocný profitoval z provedení RDN. Při AMTK je TK měřen každých 15 minut v denní periodě a alespoň každých 30 minut v noční periodě.

Kritéria k indikaci RDN jsou:

- dobrá adherence k léčbě,
- hemodynamická stabilita v průběhu sledování,
- věk 18–85 let,
- systolický TK v ordinaci ≥ 160 mm Hg (průměr ze tří návštěv) a zároveň průměr systolického TK za 24 hodin při AMTK ≥ 140 mm Hg při užívání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretika v optimálních dávkách,
- odhadnutá glomerulární filtrace (MDRD) ≥ 1,0ml/s/1,73 m^2.

U klinických indikací se předpokládá zahájení jednání o úhradách s plátci zdravotní péče.

Výzkumné indikace

Výzkumné indikace RDN vycházejí z komplexního patofyziologického pohledu na úlohu renální sympatické inervace nejen ve vzniku a udržení rezistentní hypertenze, ale i jejího podílu na celé řadě dalších onemocnění, která jsou významně spojena s aktivitou systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Realizace renální denervace u diagnóz, kde není zatím schválena indikace, a také pomocí alternativních technologií s absencí certifikátu CE pro tuto indikaci lze uskutečnit výhradně v rámci řádného výzkumného protokolu vedeného dle přísných zásad správné klinické praxe. Každý takovýto protokol musí být schválen etickou komisí příslušného pracoviště, pacient má k dispozici podrobnou písemnou informaci o podstatě a rizicích daného výzkumu a písemně stvrzuje souhlas s provedením zákroku v definované výzkumné indikaci.

V současné době je výzkum RDN veden zejména v oblasti:

1. rezistentní hypertenze u pacientů v dialyzačním programu,
2. možnosti ovlivnění syndromu spánkové apnoe,
3. pokročilého srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční,
4. symptomatického recidivujícího srdečního selhání se zachovanou funkcí levé komory,
5. vlivu na inzulinorezistenci a aterosklerózu,
6. rezistentní hypertenze s hodno-

tami systolického TK v ordinaci ≥ 140 mm Hg a průměr systolického TK za 24 hodin při AMTK ≥ 130 mm Hg při užívání nejméně trojkombinace antihypertenziv.

U výzkumných indikací se zatím nepředpokládá úhrada plátci zdravotní péče.

Rizika a Kontraindikace

Renální denervace je jako každý intervenční výkon prováděný arteriální cestou jednak spojena s obecnými riziky katetrizace (hematom v místě vpichu, AV píštěl, aneurysma, disekce tepny, perforace tepenného řečiště aj.), jednak s některými specifickými komplikacemi.

Specifická rizika spojená s výkonem RDN mohou být:

1. perforace renální tepny v souvislosti s aplikací radiofrekvenční (RF) energie,
2. okluze adrenální arterie při aplikaci RF v odstupu z renální tepny,
3. stenóza/uzávěr a. renalis – zejména při výkonu na tepnách s průměrem < 4 mm,
4. protrahované spasmy a. renalis,
5. bolesti po ukončení aplikace RF energie,
6. disekce a. renalis způsobená manipulací katetrem.

Kontraindikace RDN:

- sekundární hypertenze:
  - nefrogenní hypertenze,
  - endokrinně podmíněná hypertenze,
  - hypertenze vyvolaná léky, které nelze vysadit (například kortikoidy),
  - hypertenze při neléčené spánkové apnoi;
- anamnéza akutního koronárního syndromu nebo cévní mozkové příhody v posledních šesti měsících;
- implantovaný kardioverter-defibrilátor (relativní kontraindikací je kardiostimulátor);
- hemodynamicky významná chlopenní vada;
- diabetes mellitus 1. typu;
- diabetes mellitus 2. typu s rozvinutými orgánovými komplikacemi, například s proteinurií > 1 g/24 hodin nebo s proliferativní retinopatií;
- morbidní obezita (≥ BMI 35 kg/m^2);
- těhotenství (aktuální či plánované v době do šesti měsíců po výkonu);
- jiné nemoci výrazně ovlivňující délku života (předpokládaná délka života kratší než dva roky) nebo jeho kvalitu (především významný pokles kognitivních funkcí);
- renální insuficience s GF < 1,0 ml/s/1,73 m^2;
- renální tepny s nepříznivou morfologií (krátký průběh, masivní kalcifikace, stenózy, stav po předchozí perkutánní balonkové angioplastice [PTA]) nebo s průměrem < 4 mm.

Příprava nemocného na výkon. Provedení renální denervace

Nemocný, který splňuje klinická indikační kritéria k provedení renální denervace [4] a/nebo vstupní kritéria do konkrétního výzkumného projektu, je přijat ke krátké (jeden až dva dny) *hospitalizaci* v režimu organizačně velmi podobném elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI) prováděné femorálním přístupem. Analogická je i *příprava nemocného bezprostředně před výkonem*: nemocný musí být nalačno, avšak dobře hydratován (před výkonem tedy zakazujeme jídlo, nikoli však pití). Farmakoterapie hypertenze pokračuje před výkonem (i po něm) beze změny, před výkonem by nemocný měl užívat kyselinu acetylsalicylovou. Na začátku výkonu je katetrem podán heparin v dávce 100 j./kg váhy jako intraarteriální bolus.

Vlastní *katetrizační renální denervace* (RDN) začíná zavedením zavaděče do femorální tepny (technika shodná s koronarografií či PCI). Poté se katetrem typu „pigtail" provede přehledná angiografie břišní aorty s cílem zobrazit obě renální tepny a eventuálně i další přídatné renální tepny. Tato angiografie musí potvrdit, že renální tepny, v nichž se bude provádět radiofrekvenční ablace, mají průsvit nejméně 4 mm. Měly by mít též délku aspoň 2 cm a neměly by mít významnou stenózu nebo masivní kalcifikace. Podle tvaru odstupů renálních tepen z aorty se zvolí typ zaváděcího katetru (nejčastější typy jsou IMA nebo RDN1, eventuálně RDC1 délky 45–55 cm, šířky 6 F). Ten se pak zavede do odstupu jedné (začínáme obvykle levou) renální tepny.

V tuto chvíli začínáme *analgosedaci*. K ní se nejčastěji používá analgetikum ketamin a sedativum propofol. Alternativně lze použít kombinaci fentanylu s midazolamem. Analgosedaci by měl podávat intenzivista nebo anesteziolog s dostatečnou zkušeností s jejím podáváním. Účinná analgosedace je naprosto nezbytná, protože vlastní ablace v renální tepně je jinak provázena poměrně velmi silnou bolestí v bederní krajině.

Zaváděcím katetrem se pak do renální tepny zavede speciální ablační katetr Symplicity, spojený s generátorem radiofrekvenčního proudu (t. č. jediný systém schválený pro tuto léčbu). Distální konec katetru se zavede těsně před větvení renální tepny a ohnutím a/nebo rotací se přiloží ke stěně renální tepny tak, aby se jí spolehlivě dotýkal, ale příliš silně na ni netlačil. Poté provádíme vlastní aplikaci radiofrekvenčního proudu po dobu 120 sekund. Během správně prováděné ablace by měla stoupnout teplota v místě ablace na cca 45–65 °C (nikdy ne více než na 70 °C), což sledujeme (společně se změnami impedance) na displeji ablačního přístroje. Generátor je konstruován tak, že se automaticky vypne po 120 sekundách trvání ablace, resp. po dosažení maximální energie 8 W. Generátor se automaticky vypne i při nedostatečném vzestupu teploty (což indikuje absenci kontaktu katetru se stěnou tepny). Tento postup ablace se za postupného zpětného stahování a současné rotace ablačního katetru Symplicity opakuje v této renální tepně celkem 4–6×, přičemž se sleduje přibližně spirálový průběh ablačních bodů v tepně. Tyto „ablační body" by měly být od sebe vzdáleny nejméně 5 mm. Poslední ablace (nejblíže k aortě) by se měla provádět na proximální kraniální stěně renální tepny, kde je největší hustota nervových sympatických pletení. Po poslední ablaci a vytažení ablačního katetru se zaváděcím katetrem provede selektivní angiografie této renální tepny s cílem vyloučit eventuální vzniklou komplikaci [5].

Zcela stejný postup se pak (po kontrole účinnosti heparinizace pomocí ACT – cílové hodnoty ≥ 250) opakuje na druhostranné renální tepně. Vzhledem k tomu, že u renálních tepen s průsvitem < 4 mm je vyšší riziko komplikací, zatím se nedoporučuje tyto tepny atakovat. Není zatím dostatek informací, jak

postupovat u nemocných s vícečetnými renálními tepnami, z nichž na každé straně jen jedna má průsvit ≥ 4 mm. Některá pracoviště tyto nemocné k RDN neindikují vůbec, jinde provádějí RDN jen na těch renálních tepnách s dostatečným průsvitem a užší tepny nechávají neošetřené. Tento postup je bezpečný, není však známo, zda je účinný.

Kromě uvedeného materiálu by měly být vždy k dispozici i renální stenty příslušné velikosti (pro případ disekce způsobené zaváděcím nebo ablačním katetrem) a supertenký (0,014“) vodicí drát. Během výkonu je samozřejmostí kontinuální monitorace EKG, dechové frekvence a invazivně měřeného tlaku v aortě.

Celý výkon (od vpichu do tepny až po vytažení všech katetrů ze zavaděče) trvá zpravidla 45–60 min a je při něm podáno celkem 60–100 ml kontrastní látky (míněn objem před ředěním). Kontrastní látka se před podáním do renální tepny ředí fyziologickým roztokem v poměru 1:1.

Po *výkonu* musí být nemocný sledován intenzivně do doby úplného odeznění analgosedace. Poté je režim obdobný režimu po elektivní PCI (jde zejména o péči o třísloa sledování diurézy). Pacient by měl být po výkonu dispenzarizován v centru, které výkon provedlo, a/nebo u specialisty na hypertenzi, který výkon indikoval. Antihypertenzní léčba by měla pokračovat beze změn, pouze pokud by po RDN došlo k trvalému a významnému poklesu TK, lze postupně snížit dávky nebo počet antihypertenziv. Pokles TK po RDN nikdy nenastává okamžitě (jakýkoli okamžitý pokles TK po výkonu je nutno připsat spíše použité analgosedaci nežli okamžitému efektu RDN), ale dochází k němu v průběhu týdnů či měsíců po provedení RDN. Nemocný by měl být po výkonu pečlivě ambulantně sledován nejméně dva roky (hodnoty TK včetně ambulantní monitorace, kontrola renálních funkcí, u diabetiků kontrola diabetu, vhodná je alespoň jedna kontrola morfologie renálních tepen (sonografie, CT či MR) s delším odstupem (za 6–12 měsíců) po výkonu. Za důležitou prevenci trombotických komplikací se považuje podávání kyseliny acetylsalicylové nejméně 4 týdny po výkonu. První kontrola by měla proběhnout do jednoho měsíce po provedeném výkonu a měla by zahrnout kromě klinického vyšetření běžná laboratorní stanovení včetně renálních parametrů a iontogramu, další klinické kontroly by měly být prováděny minimálně v šestiměsíčních intervalech.

Kvalifikační kritéria pro lékaře, kteří se podílejí na indikacích k RDN, na vlastním provádění metody a na sledování pacientů po výkonu

Jak dostatečně vyplývá z výše uvedeného, je katetrizační renální denervace typickým multioborovým výkonem.

(a) Na indikacích k RDN by se měli podílet lékaři se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou těžších forem arteriální hypertenze, nejlépe lékaři pracující ve specializovaných hypertenzních centrech v České republice nesoucích certifikát „Hypertension Excellence centres“ Evropské společnosti pro hypertenzi/European Society of Hypertension (viz www.eshonline.org), tedy internisté, kardiologové a nefrologové.

(b) Vlastní výkon by měl provádět lékař s dostatečnými zkušenostmi s transarteriálním přístupem a s intravaskulárními intervencemi. S transfemorálním retrográdním přístupem mají zpravidla největší zkušenosti *intervenční kardiologové* (funkční licence ČLK F010) a tato specializace se celosvětově nejvíce podílí na rozvoji RDN. Vzhledem ke zkušenostem s radiofrekvenční ablací druhou skupinou lékařů, kteří mohou při těchto výkonech být, jsou *kardiologové se zaměřením na arytmologii* (funkční licence ČLK F014). A samozřejmě s intervencemi renálních tepen mají zpravidla největší zkušenost *intervenční angiologové* (funkční licence ČLK F021) či *intervenční radiologové* (atestace z intervenční radiologie). O tom, který z těchto čtyř specialistů na daném pracovišti výkon provádí, by měla rozhodovat dvě kritéria: rozsáhlé zkušenosti s katetrizačními intervencemi arteriálním transfemorálním přístupem a schopnost systematické vědecké práce a kritické analýzy výsledků včetně publikační aktivity (toto kritérium by mělo platit do doby, než bude místo RDN v klinické praxi definitivně stanoveno a než výkony budou rutinně hrazeny ze zdravotního pojištění).

(c) Analgosedaci během výkonu by měl podávat intenzivista nebo anesteziolog se zkušenostmi s analgosedací.

(d) Sledování pacientů po výkonu: sledování pacientů po výkonu by mělo být prováděno buď indikujícími lékaři (internista, kardiolog, nefrolog) v rámci

Tabulka 1: Personální a věcné vybavení pracovišť, která mohou RDN provádět

Personální zajištění	Věcné vybavení	Počty prováděných výkonů v centru
Nejméně tři intervenční kardiologové (funkční licence F010)	Nejméně dva sály pro katetrizační intervence (koronární, cévní, elektrofyziologické)	> 500 PCI/rok
Nejméně jeden elektrofyziolog (funkční licence F014)	Sál, na němž se provádí RDN, musí mít možnost angiografie, invazivní monitorace tlaku a centrální rozvod kyslíku.	> 100 RF ablací/rok
Nejméně jeden intervenční angiolog (funkční licence F021) nebo intervenční radiolog (atestace z intervenční radiologie)	Generátor RF proudu kompatibilní s katetry Symplicity (generátor používaný v srdeční elektrofyziologii není vhodný).	> 25 renálních angiografií a/nebo intervencí renálních tepen za rok
Nejméně jeden kardiolog, internista nebo nefrolog se zaměřením na hypertenzi (člen ČSH, ambulance pro hypertenzi)	Přístroj na 24hodinové ambulantní monitorování TK s mezinárodní validizací	
Anesteziolog či intenzivista asistující u všech RDN výkonů		
Další personální vybavení viz podmínky pro kardiovaskulární centra	Další věcné vybavení viz podmínky pro kardiovaskulární centra	

hypertenzních center (viz výše), nebo eventuálně kardiology v rámci pracoviště, které provedlo vlastní výkon RDN.

Personální a věcné vybavení pracovišť, která mohou RDN provádět

Z výše uvedeného textu vyplývají určité minimální požadavky na personální a věcné vybavení pracovišť a na počty klíčových výkonů prováděných na pracovištích (viz tabulku 1). V obecné rovině lze říci, že katetrizační renální denervace lze provádět výhradně v kardiovaskulárních centrech (seznam viz Věstník MZ ČR [6]). Kromě toho, že pracoviště provádějící RDN musí být na tomto seznamu MZ, musí splňovat i další požadavky uvedené *v tabulce 1*.

Závěr

Do doby, než se na základě dalších klinických studií rozhodne, zda RDN bude či nebude rutinní metodou (hrazenou ze zdravotního pojištění), je naprosto nezbytné, aby byla metoda prováděna výhradně v rámci řádně schválených výzkumných protokolů a výhradně na pracovištích s výzkumnou a publikační aktivitou zaručující, že výsledky budou objektivně a kriticky hodnoceny. V současné době nelze metodu nabízet nemocným jako prokazatelně účinnou a standardní metodu k vyléčení vysokého krevního tlaku. Každý nemocný před renální denervací musí být informován o tom, že metoda je dosud ve fázi klinického výzkumu.

LITERATURA:

1. Krum H., Sobotka P., Whitebourn R., et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009;373;1275–81.
2. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of Blood Presure Reduction Out to 24 Months. Hypertension 2011;57;911–7.
3. Esler M. D., Krum H., Sobotka P. A., et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment – resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1903–9.
4. Mahfoud F., Vonend O., Bruck H., Clasen W., Eckert S., Frye B., et al, Arbeitsgemeinschaft Herz und Niere der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschunge. V. und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. sowie der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL® – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. Interventionelle renale Sympathikus denervation zur Behandlung der therapie resistenten Hypertonie. Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment. Dtsch Med Wochenschr 2011;136:1–8.
5. Widimský P., Osmančík P., Widimský J. jr. Renální denervace: naděje pro nemocné s refrakterní hypertenzí? Cor Vasa 2011; 53:517–21.
6. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2009;9:2.

Současné postavení diuretik v léčbě arteriální hypertenze

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Úvod

Diuretika se objevila na trhu již koncem 50. let minulého století a patří mezi klasická antihypertenzíva. V dnešní době, kdy máme velký počet tříd antihypertenzív, slábne jejich použití. Zčásti je to oprávněné, protože moderní antihypertenzíva mají řadu výhod, přesto diuretika mají zůstat jedním ze základních kamenů v léčbě hypertenze.

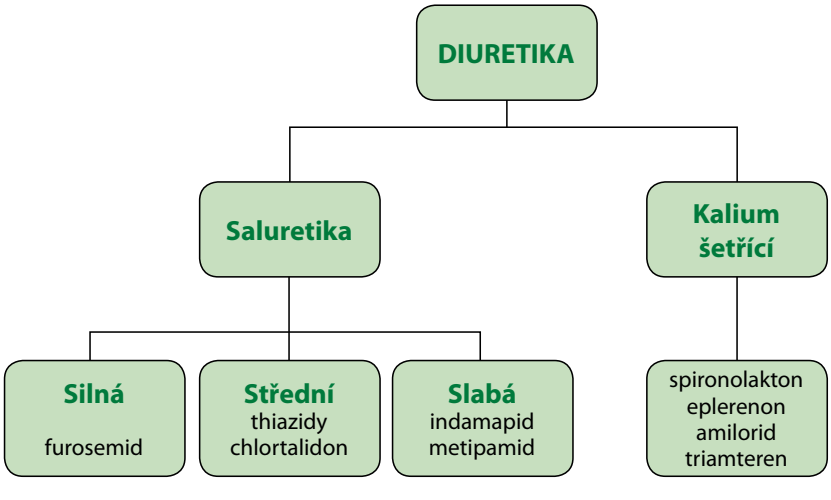
Diuretika dělíme na saluretika (obr. 1), jejichž hlavní účinek je zvýšené vylučování sodíku a následně vody, a na kalium šetřící diuretika [1]. Z druhé skupiny mají specifické postavení v léčbě hypertenze antagonisté aldosteronu, které užíváme při hypertenzi vzniklé na podkladě hyperaldosteronismu (pokud nelze zasáhnout operačně nebo jako přípravu před operací) a které lze také použít u těžké esenciální hypertenze. Furosemid je krátkodobě působící silné saluretikum a jeho role jako antihypertenzíva se omezuje na nemocné s renální insuficiencí, kde nelze použít jiné preparáty. V populačním měřítku jsou zdaleka nejdůležitější thiazidová diuretika a jejich analoga, která se na rozdíl od furosemidu vyznačují dlouhým biologickým poločasem.

Mechanizmy účinku saluretik a jejich nežádoucí účinky

Hlavním mechanizmem účinku těchto diuretik je snížení resorpce sodíku a následně vody v distálním tubulu v ledvinách. Tento mechanizmus dominuje u thiazidů, zatímco u léků typu indapamidu je důležité také vazodilatační působení (to však existuje v menší míře i u thiazidů). Soudí se, že vazodilatační působení je zprostředkováno snížením obsahu sodíku v cévní stěně, čímž se stěna stane elastičtější a méně vnímavá na presorické podněty. Odplavení sodíku ze stěny souvisí také s následným sníženým vstupem vápníku do buněk hladké svaloviny – tímto efektem jsou saluretika podobná blokátorům vápníku.

Nežádoucí účinky diuretik jsou všeobecně známy. Nejčastěji se vyskytuje hypokalémie, která je dána mechanizmy renálními, ale také endokrinními (organizmus reaguje na vyplavování sodíku zvýšenou sekrecí aldosteronu). Podobně se snižuje také hladina magnézia. Běžným jevem je hyperurikémie, kterou však lze ve většině případů korigovat farmakologicky a není třeba lék vysazovat. Závažnou reakcí na dlouhodobé podávání je hyponatrémie, vyskytující se především u starých osob, jejichž organizmus již není schopen zapojit endokrinní kontraregulační mechanizmus. Proto zvláště u starých nemocných, kde diuretika jsou vysoce účinná v léčbě hypertenze, bychom měli pamatovat na kontroly nejen draslíku, ale také sodíku. Z hlediska kardiovaskulárního rizika je důležité, že diuretika mohou ovlivňovat metabolizmus cukrů a tuků. Vliv na metabolizmus cukrů je dlouho znám. Nověji jej ukázala studie STAR, v níž nemocní s hypertenzí a porušenou glukózovou tolerancí byli randomizováni na kombinační léčbu, a to buď trandolaprilem a verapamilem, nebo losartanem a hydrochlorothiazidem (HCHT). Nemocní s druhou jmenovanou kombinací měli po roce léčby významně horší výsledky orálního glukózotolerančního testu. To ukazuje, že ani současné podávání losartanu, který je metabolicky přátelský, nedokáže eliminovat negativní vliv HCHT na glycidový metabolizmus. Ohledně vlivu diuretik na tukový metabolizmus nejsou výsledky tak jednoznačné. Řada menších studií ukázala, že při krátkodobém podávání diuretik mírně stoupá hladina celkového a LDL cholesterolu. Když se však podíváme na výsledky dlouhodobých prospektivních studií (tab. 1), zjistíme, že negativní vliv na hladinu celkového cholesterolu nelze prokázat [1]. V tab. 1 jsou uvedeny výsledky studií, v nichž jako lék první volby byl použit HCHT nebo chlortalidon (CHTD). Tyto studie byly ukončeny a publikovány ještě před masivním rozšířením statinů, takže hladiny lipidů nebyly významně ovlivněny jejich užíváním.

Nežádoucí účinky diuretik jsou ze všech antihypertenzív nejvíce ovlivněny dávkou: zatímco např. u ACE inhibitorů je výskyt kašle podobný při standardní i dvojnásobné dávce, u diuretik výskyt nežádoucích účinků roste úměrně s dávkou. To je hlavní důvod, proč se již dlouhou dobu preferuje podávání nižších dávek diuretik než v době, kdy tato léčba byla zaváděna



obr. 1: *Rozdělení diuretik*

Tabulka 1: *Změny celkového cholesterolu během dlouhodobé léčby diuretiky (hydrochlorothiazidem nebo chlortalidonem) v prospektivních studiích provedených před zavedením statinů*

Studie (rok publikace)	Trvání (roky)	Změna (%)
EWPHE (1982)	3	-7
MRC (1986)	3	0
SHEP (1985)	1	0
MAPHY (1988)	4	0
HDFP (1986)	5	-2

Podle Widimský J., Hypertenze, Triton, Praha 2008

Tabulka 2: *Metaanalýza vlivu antihypertenzív prvé volby na kardiovaskulární příhody*

	Počet studií	Mortalita	CMP	ICHS	KV příhody
Thiazidy	19	0,89	0,63	0,84	0,70
Betablokátory	5	...	0,83	...	0,89
ACE-I	3	0,83	0,65	0,81	0,76
Antagonisté vápniku	1	...	0,58	...	0,71

Uvedena pouze ta relativní rizika, která dosáhla statistické významnosti. Do metaanalýzy zařazeny randomizované studie kontrolované placebem, v nichž více než 70 % jedinců mělo TK >140/90 mm Hg (celkem 58 040 pacientů ze 24 studií).

Wright JM, Cochrane Library 2009

(ve starších studiích byly použity denní dávky 50–100 mg! HCHT i CHTD). Vyšší výskyt nežádoucích účinků má za následek nižší adherenci nemocných k léčbě ve srovnání s jinými třídami antihypertenzív.

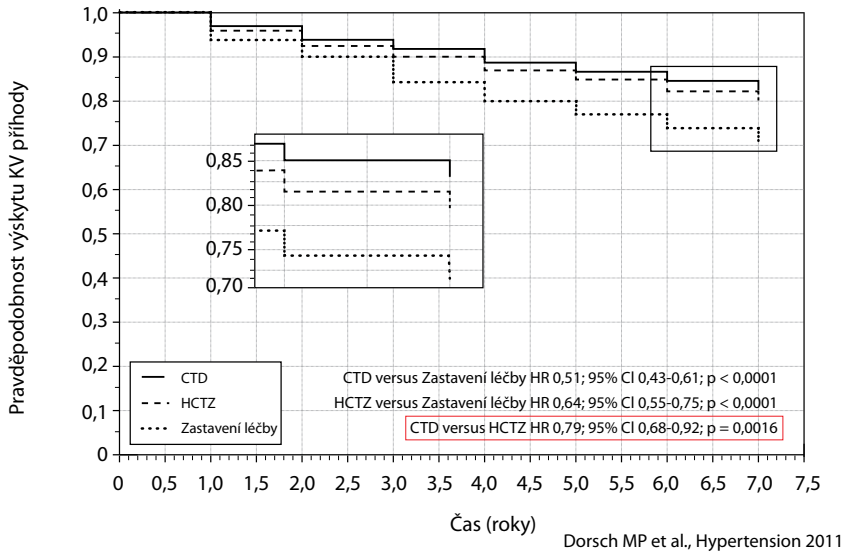
Vliv na riziko kardiovaskulárních příhod

Klasická antihypertenzíva, tj. diuretika a betablokátory, mají za sebou nejvíce prospektivních placebem kontrolovaných studií, a tedy nejsilnější důkazy o snižování rizika kardiovaskulárních příhod. Nedávná metaanalýza srovnala jednotlivé třídy antihypertenzív z tohoto pohledu [2]. Byly zařazeny studie publikované mezi léty 1966 a 2008, které byly kontrolovány placebem a z nichž minimálně 70 % nemocných mělo TK > 140/90 mm Hg (nešlo tedy výhradně o studie z indikace hypertenze, ale také o sekundárně preventivní studie). Celkově bylo zařazeno 58 040 jedinců ze 24 studií (tab. 2). Novější antihypertenzíva jsou při takovém srovnání znevýhodněna, protože při jejich zavedení již nebyly důvody k organizování placebem kontrolovaných studií. Proto sartany nemají žádná taková data a blokátory vápníku jen jednu, a to Syst-Eur, provedenou v indikaci izolované systolické hypertenze. Z tab. 2 je patrné, že diuretika (spolu s blokátory vápníku) si vedou nejlépe v procentuálním snížení celkového počtu kardiovaskulárních příhod i cévních mozkových příhod, jejichž výskyt je nejvíce závislý na krevním tlaku. Nejhůře dopadly betablokátory, a to přesto, že počet randomizovaných studií je dostatečný.

Srovnání hydrochlorothiazidu, chlortalidonu a indapamidu

HCHT a CHTD byly zavedeny na trh téměř současně (v roce 1959 a 1960). Již na začátku bylo známo, že při stejných dávkách je CHTD účinnější, a to 1,5–2×, a má také podstatně delší biologický poločas: u HCHT je to 8–15 hodin, u CHTD 45–60 hodin. Navzdory těmto skutečnostem HCHT byl úspěšněji uveden do klinické praxe a v USA, kde oba léky byly původně uvedeny na trh, HCHT představuje v dnešní době 95 % a CHTD pouze 5 % preskripcí. V naší zemi je situace podobná. Oba preparáty nebyly nikdy přímo srovnány pomocí randomizované studie, ale máme data, která svědčí ve prospěch chlortalidonu, a to z projektu MRFIT (Multiple Risk Factors Intervention Trial). Ten byl zahájen v roce 1973 a byli do něj zařazeni muži středního věku s rizikovými faktory aterosklerózy. Co se týká léčby hypertenze, devět center zvolilo jako lék první volby HCHT a šest center CHTD (studie nebyla v tomto ohledu randomizována). Po čtyřech letech trvání studie bylo zjištěno, že v centrech používajících HCHT je významně vyšší mortalita! Proto bylo doporučeno, aby všechna centra přešla na léčbu chlortalidonem, což však nebylo zcela respektováno. V nedávné době byla data nově vyhodnocena [3] a bylo jasně ukázáno, že pravděpodobnost kardiovaskulární příhody byla významně rozdílná i při komplexní adjustaci: nemocní léčení chlortalidonem měli riziko o 21 % nižší (obr. 2). Byl také analyzován vliv léčby na jednotlivé rizikové faktory a bylo zjištěno, že nemocní na CHTD měli v průběhu studie významně nižší systolický TK, nižší kalémii a vyšší urikémii – tyto změny lze přičíst větší účinnosti CHTD – ale užívání CHTD bylo také spojeno s významně nižší glykémií a nižším celkovým a LDL cholesterolem. Nejedná se tedy jen o kvantitativní rozdíl, ale působení obou léků vykazuje významné rozdílnosti. Přesto vlivem úspěšnějšího marketingu zvítězil HCHT, ale akademické kruhy v USA tato data nezapomněly. Všechny následné jimi iniciované studie, kde byla použita diuretika, použily CHTD: jde o projekty HDFP, SHEP u izolované systolické hypertenze a především ALLHAT srovnávající účinnost všech základních tříd antihypertenzív. V neprospěch HCHT hovoří také nedávno publikovaná metaanalýza zpracovaná Messerlim [4], která ukazuje, že vliv HCHT na TK vyhodnocený pomocí ambulantního monitorování je podstatně menší než vliv ostatních základních antihypertenzív.

V polovině 70. let se objevilo nové diuretikum s podobným účinkem jako thiazidy: indapamid. Tento lék se, rozšířil do klinické praxe a je dnes hojně využíván. Z hlediska medicíny založené na důkazech nám bohužel chybějí velké randomizované studie srovnávající starší thiazidy s tímto lékem. Byly provedeny jen menší takové studie. Madkour et al. [5] publikovali dvouletou studii u nemocných s mírnou renální insuficiencí a mírnou hypertenzí, kde HCHT způsobil pokles glomerulární filtrace o 17 %, zatímco podávání indapamidu vedlo k k jejímu nárůstu o 28,5 %. Ve studii u starších hypertoniků se ukázalo, že indapamid vedl k mírně lepší kontrole TK, především u izolované systolické hypertenze, než HCHT nebo amlodipin [6]. Existují



obr. 2: *Coxova analýza pravděpodobnosti přežití bez kardiovaskulární příhody při komplexní adjustaci*

však také další menší práce ukazující stejný vliv HCHT a indapamidu na TK a vaskulární parametry. Nejdůležitější výhodou indapamidu oproti thiazidům je jeho neutralita vůči glycidovému metabolizmu. V jedné italské studii bylo ukázáno, že indapamid podávaný diabetikům s hypertenzí po dobu 24 týdnů nezhoršuje glykémii nalačno ani ve druhé hodině orálního glukózotolerančního testu a nezvyšuje hladinu glykovaného hemoglobinu. Indapamid jako jediný z dlouhodobě působících diuretik byl použit v prospektivní randomizované studii u diabetiků. Jde o studii ADVANCE, kde byl použit spolu s perindoprilem, a tato kombinace ve srovnání s placebem významně snížila především renální komplikace diabetu (o 21 %), ale také celkovou a kardiovaskulární mortalitu (o 14 a 18 %).

Diuretika a kombinační léčba

V dnešní době je jednoznačně preferována kombinační léčba hypertenze z mnoha důvodů. Především se ukazuje, že kombinační léčba standardními dávkami je daleko účinnější než navyšování dávky jednoho léku. Diuretika byla použita v kombinaci v mnoha velkých studiích. Spolu s ACE inhibitory to byly především studie PROGRESS, ADVANCE, HYVET a ACCOMPLISH, se sartany studie LIFE, SCOPE a RENAAL a s blokátory vápníku ELSA, FEVER, VALUE a COPE. Kombinace s blokátory renin – angiotenzinového systému má svůj podklad v patofyziologických mechanizmech a není překvapivé, že diuretika působí synergicky s těmito léky. Všechny tyto studie ukázaly dobrou účinnost kombinační léčby při použití diuretik. Jedinou výjimkou je studie ACCOMPLISH, kde nemocní s hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem byli randomizováni buď na léčbu ACE inhibitorem benazeprilem a amlodipinem, nebo na léčbu benazeprilem a hydrochlorothiazidem. Studie byla předčasně zastavena zhruba po dvou letech, protože se ukázalo, že nemocní na benazeprilu a HCHT měli o 20 % vyšší riziko kardiovaskulárních příhod. Je nutno vzít v úvahu, že plných 60 % zařazených nemocných mělo diabetes. Je proto pravděpodobné, že právě u nich byl HCHT příčinou horší prognózy, což není překvapivé. Žádná následná analýza – srovnání diabetiků a nediabetiků – nebyla publikována. Kombinace diuretik s blokátory vápníku byla použita v několika studiích, přestože se jedná o léky s podobnými mechanizmy účinku a nepředpokládáme jejich vzájemnou potenciaci. Nedávno publikovaná japonská studie COPE [7] poněkud překvapivě ukázala, že kombinace blokátoru vápníku s diuretikem byla významně lepší ve snížení kardiovaskulárních příhod než kombinace blokátoru vápníku s betablokátorem. Proto také tato kombinace má své místo v léčbě hypertenze.

Diuretika jsou také považována za velmi důležitá u nemocných, kteří vyžadují trojkombinační léčbu. Za nejracionálnější kombinaci je považována léčba blokátorem renin – angiotenzinového systému, blokátorem vápníku a diuretikem. Je však třeba připustit, že nemáme spolehlivá data o trojkombinacích, přestože takovou léčbu potřebuje asi 20 % hypertoniků. Výběr léků v této situaci závisí na klinických okolnostech.

Variabilita krevního tlaku

Je dlouho známo, že variabilita TK je důležitým prognostickým faktorem. Klinicky stále není používána především proto, že nepanuje shoda v tom, jak ji jednoduše měřit. V poslední době se dostala do popředí zájmu hlavně díky výsledkům studie ASCOT, kde se ukázalo, že existuje rozdílnost ve variabilitě TK, když porovnáme léčbu různými skupinami antihypertenzív: nižší variabilita při porovnání TK měřeného během klinických návštěv byla zjištěna při léčbě zahájené antagonistou vápníku. Webb et al. publikovali nedávno rozsáhlou metaanalýzu prospektivních studií, které trvaly nejméně jeden rok a kde byla k dispozici směrodatná odchylka systolického TK na začátku sledování a po jednom roce léčby [8], (obr. 3). Autoři ukázali, že nejmenší variabilitu TK vykazovali nemocní léčení blokátory vápníku: variační koeficient, tj. poměr směrodatné odchylky a průměrného systolického TK, se snížil o 15 % oproti výchozí hodnotě. Tento poznatek je tedy v souladu se studií ASCOT. Na druhém místě byla diuretika, která snížila zmíněný parametr o 10 %. Naproti tomu ACE inhbitory, sartany i betablokátory, tedy látky, které blokují (přímo či nepřímo) aktivitu renin – angiotenzinového systému, variabilitu významně zvyšují. Takto stanovená variabilita byla v uvedené metaanalýze významným prediktorem rizika cévních mozkových příhod.

Závěr

Lze konstatovat, že dlouhodobě působící diuretika, tj. thiazidy a jejich ana-

PRESTARIUM® NEO COMBI

NORMALIZUJE KREVNÍ TLAK[1,2]

PRO ŠIROKÉ SPEKTRUM PACIENTŮ S HYPERTENZÍ [1]

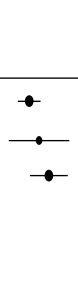
Zkrácená informace o přípravku PRESTARIUM® NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a **10 mg/2,5 mg:**

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. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg, resp. 10 mg perindoprilum arginininum, odpovídající 3,395 mg, resp. 6,79 mg perindoprilum, a 1,25 mg, resp. 2,5 mg indapamidum. **Terapeutické indikace:** Léčba esenciální hypertenze; 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 pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podávaným současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** 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. **Kontraindikace:** Středně těžká a těžká renální insuficience (clearence kreatininu pod 60 ml/min), přecitlivělost na perindopril nebo jiné inhibitory ACE, na indapamid nebo sulfonamidy, angioedém v anamnéze, 2. a 3. trimestr těhotenství, kojení, hepatální encefalopatie, závažné poškození jaterních funkcí, hypokalémie. Přípravek se nedoporučuje v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku způsobujícími torsades de pointes. Přípravek se obvykle nedoporučuje u bilaterální stenózy renální artérie nebo jedné funkční ledviny. Přípravek by neměl být používán u dialyzovaných pacientů, pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním, dětí a dospívajících. **Varování a zvláštní opatření pro použití:** Kombinace perindoprilu a indapamidu nevylučuje možnost vzniku hypokalémie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Stejně jako u jiných antihypertenziv s obsahem diuretika by mělo být prováděno pravidelné sledování plazmatických hladin draslíku. Před zahájením léčby *u starších pacientů* by měly být vyšetřeny renální funkce a kalémie. Je nutné pravidelné sledování plazmatické hladiny sodíku, které musí být u starších pacientů a u pacientů s cirhózou častější. Sledování glykémie je nutné u nemocných s diabetem, zejména pokud jsou hladiny draslíku nízké. **Interakce:** Nedoporučuje se současné podávání s lithiem, s kalium šetřícími diuretiky a solemi draslíku, a dále s přípravky prodlužující QT interval nebo způsobující torsades de pointes. **Těhotenství a kojení:** Vzhledem k účinku jednotlivých látek na těhotenství a kojení se přípravek nedoporučuje během 1. trimestru těhotenství. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji se vyskytující - hypokalémie (hladina draslíku < 3,4 mmol/l; zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním, u vysoce rizikových populací jako jsou starší a/nebo podvyživení jedinci, kteří případně užívají najednou více léků, pacienti s cirhózou, s edémem a ascitem, koronární pacienti a pacienti se srdečním selháním), zácpa, sucho v ústech, nausea, zvracení, abdominální bolest, porucha chuti, dyspepsie, průjem, suchý kašel, poruchy zraku, tinitus, hypotenze ortostatická i jiná, vyrážka, svědění, makulopapulózní erupce, svalové křeče, astenie, parestézie, bolest hlavy, pocit závratě, vertigo. Frekvence neznámá (5 mg/1,25 mg): synkopa, Torsade de pointes, EKG - prodloužený QT interval, zvýšené hladiny jaterních enzymů **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, chraňte před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 tablet, 90 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francie. Registrační číslo: 58/215/06-C (5 mg/1,25 mg), 58/215/09-C (10 mg/2,5 mg). **Datum poslední revize textu:** 4.4.2012 (5 mg/1,25 mg), 21.10.2009 (10 mg/2,5 mg). 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.

Literatura: 1. Mourad JJ et al. Vasc Health and Risk Man. 2007; 3(1): 1–8. | 2. Mourad JJ et al. Curr Med Res Opin. 2009;25(9):2271-80.

Servier s. r. o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1. Tel.: +420 222 118 307; fax: +420 222 118 300, www.servier.cz

SERVIER



	Počet jedinců	Počet studií	Procentuální změna variačního koeficientu během jednoho roku	
CCB	106 697	94	-15,50 % (-17,60–13,40)	<0,0001
CCBND	2 753	39	-10,59 % (-18,52–2,65)	0,0074
DD	81 772	69	-10,32 % (-14,06–6,58)	<0,0001
ARB	39 447	47	10,28 % (7,73–12,83)	<0,0001
ACEI	76 064	125	11,52 % (8,99–14,04)	<0,0001
BB	39 392	78	7,69 % (4,23–11,15)	<0,0001

Analyzována data 389 studií, srovnán variační koeficient (= poměr směrodatné odchylky a průměrného systolického TK) na začátku studie a jeden rok po jejím zahájení.
CCB: blokátory vápníku, CCBND: nondihydropyridinové CCB, DD: diuretika,
ARB: sartany, ACEI: ACE inhibitory, BB: betablokátory.

Webb AJS et al., Lancet 2010

obr. 3: *Metaanalýza účinku antihypertenzív na variabilitu krevního tlaku*

loga, stále patří mezi základní antihypertenzíva a mají nezastupitelnou roli v léčbě hypertenze. Jejich negativa jsou všeobecně známa: jsou to nežádoucí účinky, které vyžadují pravidelné laboratorní kontroly, a některé další problémy (např. snížení potence popisované po thiazidech). Tato fakta vedou k nižší adherenci nemocných k léčbě diuretiky. Naproti tomu diuretika mají nepochybné přednosti. Jsou vhodná v kombinační léčbě, kdy potencují účinky dalších antihypertenzív a kdy je možné je použít v nižších dávkách s menší pravděpodobností vedlejších účinků. Mají dobrý účinek u starších hypertoniků, po cévních mozkových příhodách a u izolované systolické hypertenze. Tito nemocní se špatně vyrovnávají se solnou náloží, a proto jsou u nich diuretika vhodná. Měli bychom také vzít na vědomí nepříliš rozšířený fakt, že diuretika snižují variabilitu krevního tlaku.

V dnešní době je důležité nenazírat na tuto skupinu jako na homogenní a uvědomit si rozdíly mezi jednotlivými preparáty. Nejrozšířenější hydrochlorothiazid má horší data ohledně antihypertenzní účinnosti i ohledně prevence kardiovaskulárních příhod než chlortalidon a je také nejméně šetrný vůči metabolizmu cukrů. Je proto škoda, že výrobci jej v současné době preferují pro fixní kombinace. Indapamid má jako jediné diuretikum spolehlivá data o prospěšnosti při podávání diabetikům.

LITERATURA:

1. Stříbrná J., Widimský J., Diuretika. In: Widimský J., et al. Hypertenze. Triton, Praha 2008, třetí vydání, str. 259–298.
2. Wright J. M., Musini V. M., First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001841. DOI: 10. 1002/14651858. CD001841. pub2.
3. Dorsch M. P., et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide. A retrospective cohort analysis. Hypertension. 2011; 57: 689–694.
4. Messerli F. H., et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A Meta-Analysis of Randomized Trials JACC 2011; 57: 590–600.
5. Madkour H., et al. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension. Am J Nephrol. 1995; 15 (3): 251–5.
6. Emeriau J. P., et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. J Hypertens. 2001 Feb; 19(2): 343–50.
7. Matsuzaki M., et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. Journal of Hypertension 2011, 29: 1649–1659.
8. Webb A. J. S., et al. Eff ects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 906–15.

Studie ONTARGET s odstupem času

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Cíle studie

Cíle studie ONTARGET byly inspirovány výsledky studie HOPE, která ukázala, že inhibitor ACE ramipril snižuje kardiovaskulární (KV) mortalitu, výskyt infarktu myokardu (IM), cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů s anamnézou KV onemocnění nebo diabetes mellitus. Inhibitory ACE nejsou ale tolerovány u 15–25 % těchto nemocných. Základní otázky této studie tedy byly, zda jsou blokátory AT1 receptoru (sartany) stejně účinné a lépe tolerované než inhibitory ACE a zda je kombinace sartanů a inhibitorů ACE lepší než monoterapie. Větev TRANSCEND, pak u pacientů netolerujících inhibitory ACE sledovala účinnost samotného telmisartanu v porovnání s placebem v prevenci KV morbidity a mortality.

Do studie ONTARGET byli zařazeni pacienti ve věku 55 let a výše, s vysokým KV rizikem a anamnézou ischemické choroby srdeční (ICHS), ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), CMP nebo diabetes mellitus s orgánovým postižením. Naopak byly vyloučeny osoby se symptomatickým srdečním selháním a nedostatečně kontrolovanou hypertenzí.

Primárním cílem studie byl výskyt KV mortality a morbidity (nefatální IM a CMP, hospitalizace pro srdeční selhání). Mezi sekundárně sledovnané cíle patřil výskyt nově diagnostikovaného srdečního selhání, diabetu, nefropatie, fibrilace síní a kognitivní poruchy.

V populaci pacientů převažovali hypertonici s dobře kontrolovanou hypertenzí (68,5 %), pacienti po infarktu myokardu (48,8 %), se stabilní anginou pectoris (34,8 %) a diabetes mellitus s orgánovým postižením (37,3 %). Do studie bylo zařazeno více mužů (73,3 %), průměrný věk zařazených pacientů byl 66 let a nemocní měli mírnou obezitu (BMI 28).

Pacienti byli randomizováni do tří skupin: terapie ramiprilem (10 mg/den), terapie telmisartanem (80 mg/den) a kombinace obou léků. Pokud pacienti užívali další medikaci, tak jim byla ponechána (62 % pacientů užívalo statin, 57 % beta-blokátor, 81 % protidestičkovou léčbu, 28 % diuretickou léčbu).

Výsledky

Příhody definované v primárním cíli se vyskytly ve skupině léčené ramiprilem u 1 412 (16,5 %) pacientů, ve skupině léčené telmisartanem u 1 423 pacientů (16,7 %) a ve skupině kde byla podávána kombinace obou léčiv u 1 386 pacientů (16,3 %).

Po přibližně pětiletém sledování byla prokázána srovnatelná účinnost telmisartanu a ramiprilu v prevenci KV morbidity a mortality. Telmisartan měl statisticky významně nižší výskyt nežádoucích účinků (kašel byl u 93 pacientů oproti 360 u ramiprilu, angioedém v 10 případech oproti 25).

Kombinační léčba sartan a inhibitor ACE naopak nepotvrdila očekávání. Kombinace těchto látek totiž nesnižuje KV morbiditu a mortalitu více než monoterapie, a je navíc spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků (hypotenze, synkopy, renální dysfunkce).

Překvapivým výsledkem, o němž se v souvislosti se studií ONTARGET hovořilo, je zvýšený výskyt renální dysfunkce u nemocných užívajících kombinační terapii. Ve srovnání s ramiprilovou skupinou se jednalo o statisticky významný rozdíl (13,5 % vs. 10,2 %; p < 0,001). Určení renálního postižení pacientů se neřídilo jednotnou definicí, ale záleželo na úvaze jednotlivých investigátorů. Také nebyla příliš jasná míra poškození ledvin vedoucí k indikaci dialýzy – zda se jednalo pouze o přechodné snížení funkce ledvin související se snížením krevního tlaku (TK) nebo o závažnější dlouhodobé postižení.

Ve studii ONTARGET došlo k rychlejšímu poklesu eGFR, k častější dialýze, vyšší mortalitě v rameni s kombinovanou léčbou inhibitorem ACE a sartanem, přestože došlo k většímu poklesu TK a proteinurie (obr. 1). Pokles TK by měl zabránit zhoršování glomerulární filtrace, což bylo potvrzeno řadě hypertenzních studií.

Co je tedy jakousi hranicí poklesu TK, abychom snížili na jedné straně proteinurii, ale nezhoršili renální funkce či dokonce nezhoršili mortalitu?

Pojďme se podívat na zařazené pacienty, rychlost dosažení maximální dávky a maximální dávku.

A) Do studie byli zařazeni pacienti buď po vaskulární příhodě (75 %) nebo s diabetes mellitus a orgánovým postižením. Průměrný věk byl 66,5 ± 7,2 let. Co je ovšem zcela zásadní, že do studie bylo zařazeno 31 % pacientů s normálním

	Ram (n = 8576) %	Ram + Tel (n = 8542) %	Ram + Tel v Ram RR (95 % CI)	p hodnota
Renální dysfunkce*	10,04	13,35	1,33 (1,22–1,45)	< 0,0001
Kreatinin × 2	1,84	2,12	1,15 (0,93–1,42)	0,197
K^+ > 5,5 mmol/l	3,32	5,67	1,71 (1,48–1,98)	< 0,0001
Renální selhání	0,28	0,64	2,27 (1,40–3,67)	0,0006
Nutnost dialýzy	0,55	0,78	1,42 (0,98–2,06)	0,066
Úmrtí pro renální selhání	1,84	2,21	1,20 (0,97–1,48)	0,087

* místní definice

obr. 1: *Renální nedostatečnost*

	ramipril n = 8576	telmisartan n = 8542	kombinace RR	kombinace p
Hypotenze	149	224	1,51	**0,0001**
Synkopa	15	18	1,20	0,593
Kašel	359	93	0,26	**< 0,0001**
Průjem	12	19	1,59	0,20
Angioedém	25	10	0,40	**0,0115**
Renálni insuficience	59	68	1,16	0,41
Jiné důvody	2098	1962	0,94	0,02

p < 0,05

obr. 2: *Důvody pro vysazení studované léčby*

	ramipril	telmisartan	kombinace
Systolický TK	-6,0	-6,9	-8,4
Diastolický TK	-4,6	-5,2	-6,0

obr. 3: *Pokles krevního tlaku*

TK, 13,1 % mělo mikro- a 4 % makroalbuminurii, 81 % mělo eGFR > 60 ml/min/1,73 m^2 a zbylých 19 % mělo glomerulární filtraci nižší.

B) Po run-in periodě, která trvala tři týdny, kde se testovala tolerance léků k dávce 5 mg ramiprilu a 40 mg telmisartanu následovala randomizace rychle do plné dávky telmisartanu 80 mg/den a 10 mg ramiprilu/den během dvou týdnů. Žádné postupné zvyšování, buď zvýšit telmisartan na 80 mg a ponechat ramipril na 5 mg delší dobu nebo zvýšit ramipril na 10 mg a ponechat telmisartan 40 mg, a pokud to pokles tlaku dovolil, dát maximální kombinaci. Léčba bohužel nebyla titrována k cílové hladině TK.

C) Studii ukončilo 23,7 % pacientů na ramiprilu, 21 % na telmisartanu a 29,4 % na kombinační léčbě. Symptomatickou hypotenzi mělo ve skupině s kombinační léčbou 405 pacientů ve srovnání s 149 na ramiprilu. Synkopa byla u 29 pacientů ve srovnání s ramiprilem v 15 případech a renální poškození v 93 případech ve srovnání s 59 případy na ramiprilu (obr. 2).

Primární cíl (KV úmrtí, IM, CMP a hospitalizace pro srdeční selhání) byl dosažen po 56 měsících v 16,5 % v rameni s ramiprilem, v 16,7 % s telmisartanem a v 16,3 % při kombinační léčbě. Ovlivnění primárního cíle bylo tedy stejné. Kombinační léčba nebyla úspěšnější, přestože dosáhla většího poklesu TK. (Kombinace: pokles o 8,4/6,0 mm Hg, telmisartan o 6,9/5,2 mm Hg a ramipril o 6,0/4,6 mm Hg). [obr. 3]

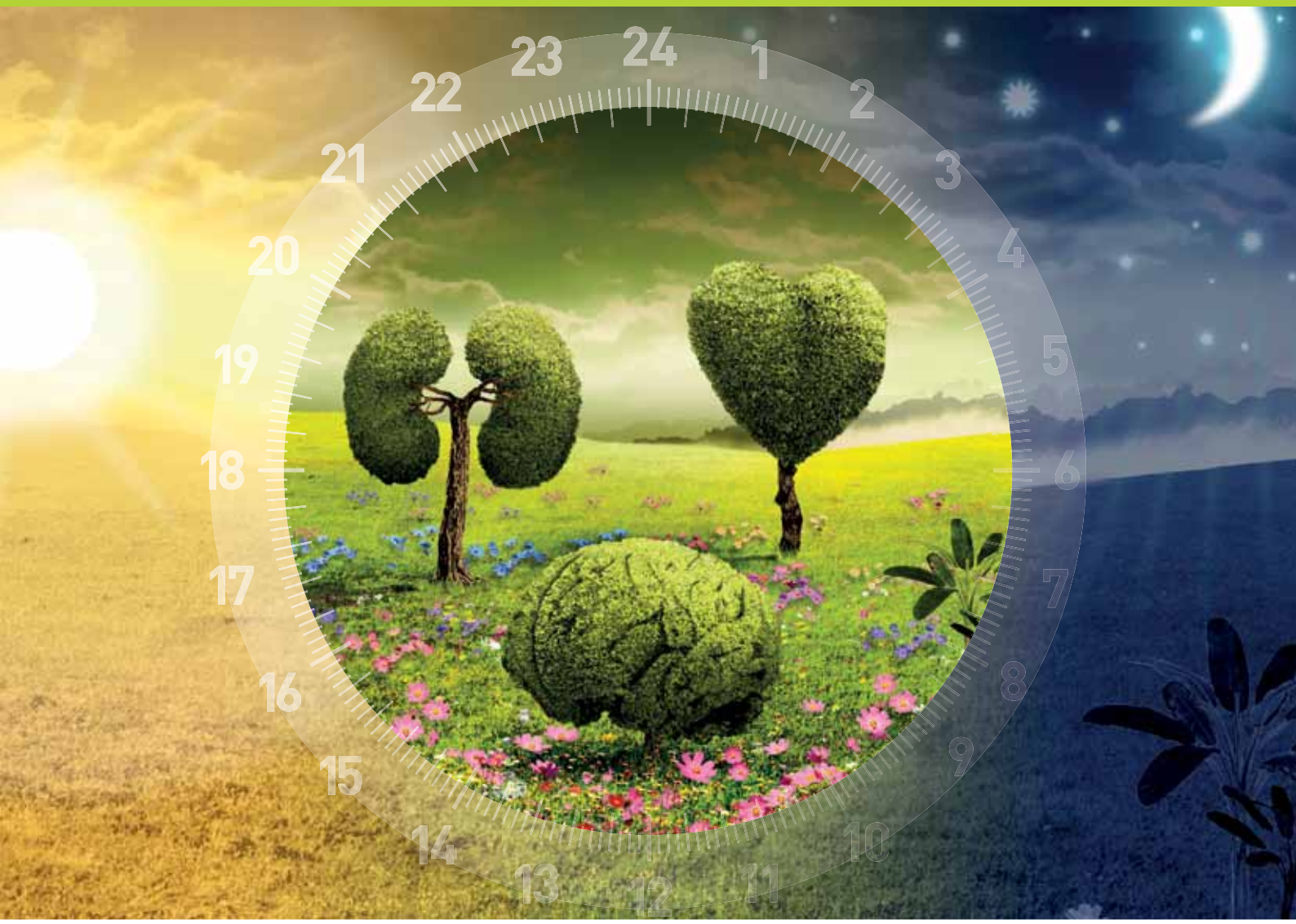
Ovlivnění renálních funkcí (dialýza, zdvojnásobení sérového kreatininu) a výskytu úmrtí bylo dosaženo u ramiprilu v 13,5 %, v telmisartanovém rameni u 13,4 % a při kombinaci 14,5 %.

Pokles eGFR byl -1,17 (ramipril), -2,06 (telmisartan) a -2,49 ml/min/1,73 m^2 pro kombinaci. Potřeba chronické dialýzy (n = 98) byla podobná ve všech třech ramenech, ale potřeba akutní dialýzy byla nejčastěji v rameni s kombinační léčbou v 28 %, ve 13 % s ramiprilem a 13,4 % s telmisartanem.

Závěr

Je nepochybné, že větší pokles TK při léčbě kombinací inhibitorem ACE a sartanem nevedl k lepšímu ovlivnění primárního cíle. To, že měla kombinace větší výskyt vedlejších účinků je již k diskuzi, protože 31 % pacientů mělo normotenzi a v kombinační léčbě dostávalo dávku 80 mg telmisartanu s 10 mg ramiprilu, titrace nebyla postupná, ale hned po run-in periodě dostávali pacienti maximální dávku a většina hypertoniků byla při zahájení studie dobře kontrolována. Můžeme tedy uzavřít, že studie ONTARGET prokázala zhoršení renálních funkcí v důsledku nevhodné preskripce vysokými dávkami duální blokády RAS. Zvýšená mortalita a 29,4 % přerušení léčby v rameni s kombinační léčbou vysoce korelovala s výskytem hypotenze.

Rajská zahrada pro kardiovaskulární systém



TELMISARTAN

-ratiopharm 80mg

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Sokolovská 651/136A,
180 00 Praha 8, Tel. + 420 251 007 101
www.teva.cz

Zkrácená informace o přípravku Telmisartan-ratiopharm 80 mg tablety Účinná látka: telmisartanum **Indikace:** léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů, snížení kardiovaskulární morbidity u pacientů s manifestním aterotrombotickým kardiovaskulárním onemocněním (ischemická choroba srdeční v anamnéze, cévní mozková příhoda nebo ischemická choroba periferních tepen) nebo diabetes mellitus typu 2 s dokumentovaným orgánovým poškozením. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, druhý a třetí trimestr těhotenství, obstrukce žlučovodů, závažné poškození funkce jater. **Zvláštní upozornění:** u pacientů s poškozením renálních funkcí, kteří užívají telmisartan, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu a/nebo deplecí sodíku se může objevit symptomatická hypotenze. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisejí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Před zahájením léčby je třeba zhodnotit rizikové faktory hyperkalémie. **Těhotenství a kojení:** podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství a během kojení nedoporučuje. Podávání během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno. **Interakce:** tak jako ostatní léčiva ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém může telmisartan vyvolat hyperkalemii. Riziko se může zvýšit v případě kombinované léčby s léčivými přípravky, které mohou také vyvolat hyperkalemii (zvláště při kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a při kombinaci s náhražkami soli obsahující draslík). Současné podávání s draslík šetřícími diuretiky, přípravky obsahujícími draslík nebo lithiem se nedoporučuje. Současné podávání s nesteroidními protizánětlivými léky nebo diuretiky (thiazidová nebo kličková diuretika) vyžaduje opatrnost. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky, antidepresivy nebo jinými antihypertenzivy. Kortikosteroidy snižují antihypertenzní účinek. **Nežádoucí účinky:** v placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem. Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů. Méně často (≥1/1000 až <1/100) se vyskytly infekce horních cest dýchacích a močových cest, anémie, hyperkalemie, deprese, nespavost, synkopa, vertigo, bradykardie, hypotenze, dyspnoe, bolesti břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení, zvýšené pocení, pruritus, vyrážka, myalgie, bolesti zad, svalové spazmy, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. Ostatní nežádoucí účinky se vyskytly vzácně. **Dávkování a způsob podání:** léčba esenciální hypertenze: obvyklá účinná dávka je 40 mg jednou denně. Dávku lze zvýšit až na 80 mg. Telmisartan lze použít v kombinaci s thiazidovými diuretiky. Maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech terapie. Kardiovaskulární prevence: doporučená dávka je 80 mg jednou denně. Telmisartan se může užívat s jídlem nebo bez jídla. U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin nebo podstupujícím hemodialýzu je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater by dávka neměla přesáhnout 40 mg denně. Podávání telmisartanu dětem do 18 let se nedoporučuje. **Velikost balení:** 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** ratiopharm GmbH, Ulm, Německo **Registrační číslo:** 58/725/10-C **Datum registrace / poslední revize textu:** 22.9.2010/ 8.6.2011 **Před předepsáním léku se seznamte se Souhrnem údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Amesos (amlodipin/lisinopril): nová fixní kombinace v léčbě hypertenze

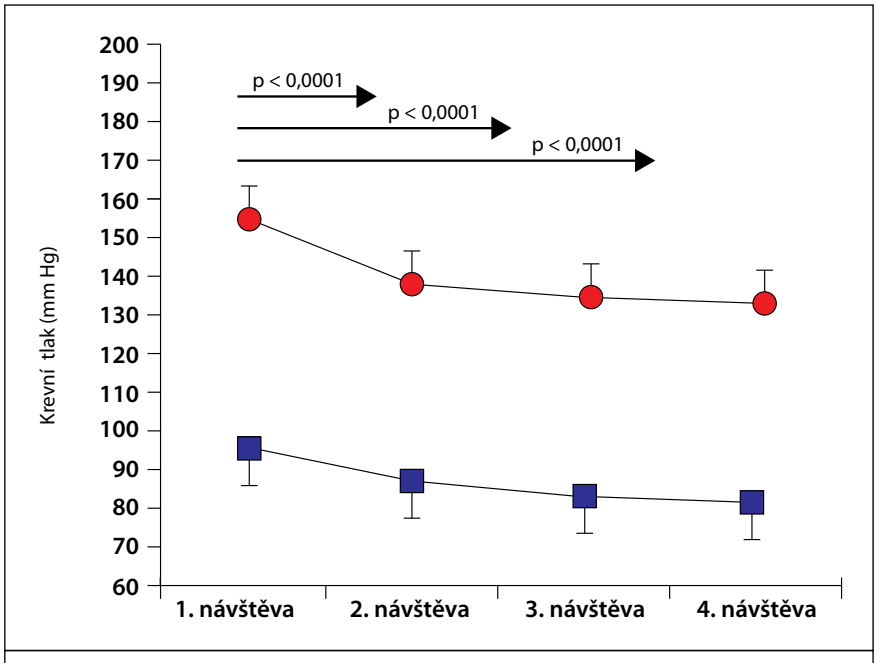
MUDr. Ondřej Auzký, Ph.D.
Kardiologická ambulance, Čumpelíkova 1764/2, Praha 8

Vysoká prevalence arteriální hypertenze představuje ve vyspělých zemích významný zdravotnický a socio – ekonomický problém. Arteriální hypertenze je totiž jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů mozkové cévní příhody a ischemické choroby srdeční, přičemž cerebrovaskulární a kardiovaskulární mortalita a morbidita je závislá na výši krevního tlaku. V doporučených postupech diagnostiky a léčby hypertenze se stále více prosazuje použití fixních kombinací antihypertenzních přípravků, které zpravidla zahrnují dvě antihypertenzní látky v jediné tabletě. Podávání fixních kombinací je spojeno se snížením počtu pacientem užívaných tablet, což vede ke zlepšení kompliance [1, 2]. Jedná se o důležitý faktor, protože je známo, že kompliance k léčbě je u pacientů s arteriální hypertenzí nízká. Použití fixních kombinací může být využito v případech, kdy monoterapie nestačí k požadované redukci krevního tlaku, nebo jako léčba první linie, zvláště u nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

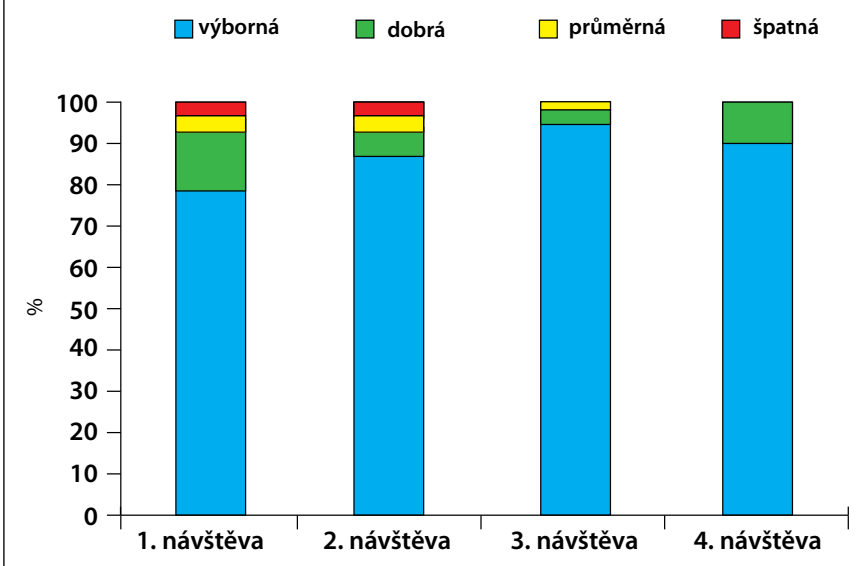
V celé řadě studií byla použita kombinační léčba hypertenze blokátorem kalciových kanálů a inhibitorem anigotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Jednu z možností kombinační léčby představuje přípravek Amesos®, který je fixní kombinací dvou dlouhodobě účinných přípravků – blokátoru kalciových kanálů amlodipinu a inhibitoru ACE lisinoprilu.

Amlodipin je blokátor kalciovych kanálů dihydropyridinového typu. Inhibuje vstup vápníku do buněk hladkého svalstva cév, a to inhibicí pomalých kalciovych kanálů na buněčné membráně. Amlodipin snižuje tonus hladkého svalstva v arteriolách a tím i periferní cévní rezistenci, což vede ke snížení systémového krevního tlaku. Dilatací periferních arteriol a snížením afterloadu působí amlodipin také antianginózně, aniž by docházelo k reflexní tachykardii. Amlodipin může dilatovat koronární cévy a zlepšit zásobení myokardu kyslíkem. Jedna dávka amlodipinu denně snižuje krevní tlak po cely 24hodinový interval. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nedochází k akutní hypotenzi. Blokáda kalciových kanálů spojená s přímou dilataci tepen je doprovázena retencí sodíku a vody a kompenzační aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron [3]. Účinnost amlodipinu byla potvrzena v mnoha klinických studiích. Ve studii PREVENT vedlo podání amlodipinu k signifikantnímu zpomalení progrese aterosklerózy karotických tepen [4]. Ve studii CAMELOT snižoval amlodipin riziko kardiovaskulárních příhod u normotenzních nemocných s ischemickou chorobou srdeční [5]. Ve studii PRAISE nezvyšoval amlodipin u pacientů se závažným srdečním selháním kardiovaskulární ani cerebrovaskulární morbiditu [6]. Výsledky studie ASCOT poukázaly na výhodnost podání amlodipinu v kombinaci s inhibitorem ACE vedoucí ve srovnání s terapií betablokátorem a diuretikem k vyššímu snížení závažných kardiovaskulárních příhod [7].

Lisinopril je inhibitor ACE, který redukuje plazmatické hladiny angiotenzinu II a následně aldosteronu a zvyšuje hladinu bradykininu. Snižuje periferní cévní rezistenci a systémový krevní tlak. Tyto změny mohou být doprovázeny zvýšením srdečního výdeje při nezměněné srdeční frekvenci, a také nárůstem renálního krevního průtoku. U hyperglykemických pacientů lisinopril přispívá k obnově poškozené funkce endotelu. Antihypertenzní účinek lisinoprilu obvykle vzniká 1 hodinu po podání a vrcholí po 6 hodinách. Délka působení je 24 hodin. Náhlé vysazení lisinoprilu není významně spojeno s rebound fenoménem. Kromě přímých účinků na snížení tlaku tlumí lisinopril albuminurii změnou hemodynamických podmínek a struktury tkání v glomerulech ledvin. V kontrolovaných klinických studiích u diabetických pacientů nebyly zjištěny žádné změny v hladinách krevní glukózy ani vyšší výskyt hypoglykémie [3].



obr. 1: *Změna krevního tlaku v průběhu léčby přípravkem Amesos*



obr. 2: *Snášenlivost léčby přípravkem Amesos*

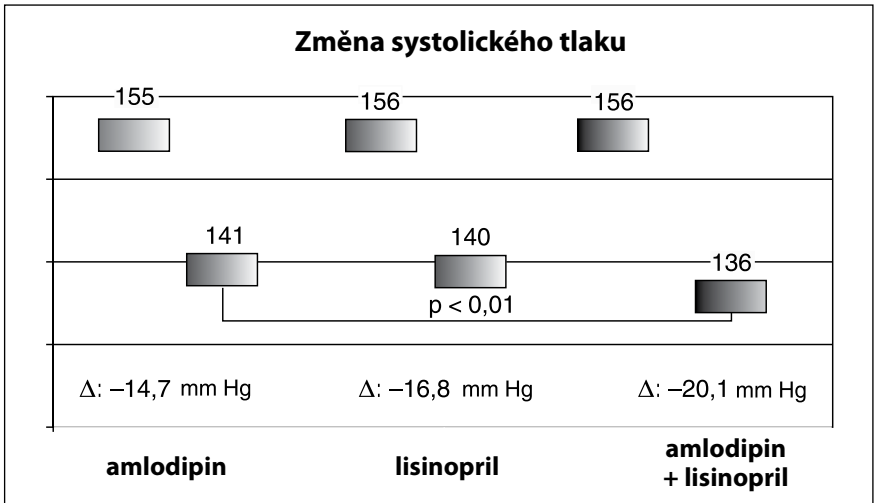
Také účinek ACEI lisinoprilu byl ověřen řadou studií. Ve studie ALLHAT byla léčba lisinoprilem spojena s poklesem výskytu kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod [8]. Ve studii ATLAS vedl lisinopril ke snížení výskytu klinických příhod u nemocných s chronickým srdečním selháním [9]. Ve studii ELUCID bylo podání lisinoprilu spojeno se zpomalením progrese diabetické nefropatie a diabetické retinopatie [10].

Obě komponenty přípravku se ukázaly být účinné v prevenci poškození cílových orgánů (hypertrofie levé srdeční komory, parenchymového poškození ledvin a arteriální remodelace), v reverzi již rozvinutého orgánového poškození či v prevenci další progrese komplikací hypertenze. Využití amlodipinu v kombinaci s lisinoprilem má rovněž významný vliv na omezení výskytu nejčastějšího nežádoucího účinku amlodipinu – otoků dolních končetin.

Účinek fixní kombinace amlodipin/lisinopril byl také hodnocen v klinických studiích.

Studie ALFESS je prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická, studie fáze III ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti dvanáctitýdenní léčby fixní kombinací amlodipin/lisinopril (5 mg amlodipinu a 10 mg lisinoprilu) [11]. Primárním cílem bylo hodnocení účinnosti fixní kombinace amlodipin/lisinopril na redukci krevního tlaku měřeného v ordinacích lékařů u pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí, u kterých dosavadní léčba blokátorem kalciových kanálů a/nebo inhibitorem ACE nevedla k uspokojivým výsledkům léčby (normalizaci krevního tlaku). Sekundárním cílem bylo stanovení bezpečnosti a snášenlivosti fixní kombinace. Do studie bylo zahrnuto 121 hypertoniků průměrného věku 64 let. Osmdesát osm pacientů dokončilo účast ve studii přesně v souladu s protokolem (údaje od 29 nemocných byly vyřazeny z důvodu odchýlení se od protokolu). Průměrná doba na předchozí antihypertenzní léčbě byla 61 měsíců. V populaci podle protokolu došlo v průběhu studie k signifikantnímu poklesu hodnot systolického i diastolického krevního tlaku (ze 155,0 na 129,0 mm Hg resp. 93,9 na 80,0 mm Hg; p = 0,0009). Tepová frekvence zůstala během léčby nezměněna. U 28,4 % nemocných byla dávka studijní medikace v průběhu studie zdvojnásobena. V průběhu studie bylo účinného poklesu krevního tlaku dosaženo u 92 % pacientů, středního účinku bylo dosaženo u 7 % nemocných, zatímco pouze u jediného nemocného nebyla léčba neúčinná. Bez vedlejších účinků léčby bylo 93 % pacientů, vynikající snášenlivost léčby referovalo 88 pacientů a jako dobrou referovalo snášenlivost 22 pacientů (obr. 2). Nežádoucí příhody léčby se vyskytly u 8 % pacientů. Nejčastěji se vyskytoval kašel (u 5 pacientů), závratě (u 5 pacientů), nauzea (u 4 pacientů) a myalgie (u 3 pacientů).

Ve studii HAMLET byla hodnocena účinnost léčby arteriální hypertenze samotným amlodipinem, samotným lisinoprilem a kombinací obou přípravků u pacientů s lehkou až středně závažnou hypertenzí. Studie se zúčastnilo 195 pacientů, kteří po 4týdenním vymývacím a placebovém období vstoupili do 8týdenního období aktivní léčby. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin léčby: amlodipin 5 mg denně, lisinopril 10 mg denně nebo kombinace obou přípravků amlodipin 5 mg denně + lisinopril 10 mg denně. Ve všech skupinách léčby bylo dosaženo poklesu systolického i diastolického krevního tlaku. Ve skupině kombinační léčby poklesl systolický tlak o 20,1 ± 13,6 mm Hg, zatímco ve skupině monoterapie amlodipinem poklesl systolický tlak o 14,7



obr. 3: *Pokles krevního tlaku ve skupině monoterapie amlodipinem, ve skupině monoterapie lisinoprilem a ve skupině kombinační léčby*

± 13,0 mm Hg a ve skupině monoterapie lisinoprilem poklesl systolický tlak o 16,8 ± 10,2 mm Hg (obr. 3). Je rovněž významné, že léčebné skupiny se nelišily ve výskytu nežádoucích příhod spojených s užívání medikace a početně nejnižší výskyt nežádoucích příhod se vyskytl ve skupině kombinační léčby.

Fixní kombinace amlodipin/lisinopril představuje metodu volby účinné léčby hypertenze při výhodném bezpečnostním profilu terapie. Užití fixní kombinace blokátoru kalciových kanálů dihydropyridinového typu amlodipinu a inhibitoru ACE lisinoprilu naplňuje moderní koncept léčby hypertenze v souladu s českými i evropskými doporučeními.

LITERATURA

1. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Cor Vasa 2008;50:K3–K16.
2. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121–58.
3. Souhrn údajů o přípravku Amesos. Datum revize textu 30. 3. 2011.
4. Pitt B., Byington R., Furberg C., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000;102:1503–10.
5. Nissen S., Tuzcu E., Libby P., et al.; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:2217–25.
6. Packer M., O'Connor CM., Ghali JK., et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996;335:1107–14.
7. 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;366:895–906.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–97.
9. Rydén L., Armstrong PW., Cleland JG., et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. Eur Heart J 2000;21:1967–78.
10. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. Lancet 1997;349:1787–92.
11. Farsang C., Abraham G., Kovacs P., Karanyi Z., Ofner P. The effectivity and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in pacient with ESSential hypertension (ALFESS study). Hypertension and nephrology 2009;13:81–8.

Amesos®

lisinopril 10mg amlodipine 5mg
lisinopril 20mg amlodipine 10mg

Pro pacienty, kteří vyžadují metabolicky neutrální preparát

Pacienti s metabolickým syndromem nebo DM 2. typu[1]

Zkrácená informace o přípravku: **Amesos 10 mg/5 mg tablety, Amesos 20 mg/10 mg tablety. Složení:** lisinoprilum a amlodipinum. ***Viz úplná informace o léku.*** **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze, kde je krevní tlak přiměřeně kontrolován lisinoprilem a amlodipinem v dávkách odpovídajících obsahu léčivých látek v přípravku. ***Viz úplná informace o léku.*** **Dávkování:** dospělí - jedna tableta denně, užívání bez ohledu na jídlo. Opatrnosti je potřeba u pacientů s ledvinovým a jaterním poškozením. ***Viz úplná informace o léku.*** **Kontraindikace:** Přecitlivělost na lisinopril nebo jakýkoliv jiný inhibitor ACE, na amlodipin nebo jakýkoliv jiný derivát dihydropyridinu, na jakoukoliv pomocnou látku přípravku. Těžká hypotenze. Anamnéza angioneurotického edému ve spojení s předchozí terapií inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém. Hemodynamicky významná obstrukce výtokové části levé komory mitrální stenóza či kardiogenní šok. Srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Nestabilní angina pectoris. 2.a 3.trimestr těhotenství. **Nežádoucí účinky:** ***Časté:*** bolesti hlavy, kašel, závratě, palpitace, nauzea, pruritus, ortostatická hypotenze, somnolence, zčervenání, průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea, renální dysfunkce, únava, astenie, bolest na hrudi, bolest, malátnost. ***Viz úplná informace o léku.*** **Upozornění a interakce:** K podstatnému poklesu krevního tlaku a z toho důvodu k symptomatické hypotenzi může dojít u pacientů s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku vzniklé po diuretické léčbě, ztrátě tekutin jiného původu, jako je nadměrné pocení, dlouhodobé zvracení a/nebo průjem. Opatrnosti je třeba u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory a se stenózou mitrální chlopně, s poškozením ledvinové funkce, s jaterním poškozením, s kolagenózou, s imunosupresivní terapií, při užívání alopurinolu nebo prokainamidu, u pacientů podstupujících rozsáhlou operaci či během anestezie látkami způsobujícími hypotenzi, u pacientů s rizikem rozvoje hyperkalémie. U pacientů léčených inhibitory ACE byl hlášen agioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu, vzácně byl zaznamenán edém střev. Anafylaktický šok byl hlášen u pacientů podstupujících dialýzu pomocí membrány z polyakrylonitrilu, anafylaktoidní reakce byla zřídka hlášena u pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s dextran-sulfátem a během desenzibilizace na jed blanokřídlého hmyzu. Velmi vzácně byla zaznamenána neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. Často byl při podávání ACE inhibitorů zaznamenán kašel. Opatrnosti je třeba při současném podávání látek ovlivňujících hladiny draslíku, jiných antihypertenziv, diuretik, tricyklických antidepresiv/antipsychotik/anestetik/narkotik, alkoholu, alopurinolu, prokainamidu, cytostatik nebo imunosupresiv, antacid, sympatomimetik, antidiabetik, NSAID, lithia, inhibitorů a induktorů CYP3A4. Přípravek Amesos je v 2. a 3. trimestru těhotenství kontraindikován a nedoporučuje se v 1. trimestru a u kojících matek. ***Viz úplná informace o léku.*** **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu. **Balení:** Amesos 10 mg /5mg tablety: 30 nebo 90 tablet v blistrech v krabičce, Amesos 20 mg/10 mg tablety: 30 nebo 90 tablet v blistrech v krabičce. **Držitel registrace:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. **Registrační číslo:** Amesos 10 mg/5mg: 58/238/09-C, Amesos 20 mg/10 mg: 58/772/09-C **Datum poslední revize textu:** 30.3.2011. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, se Souhrnem informací o přípravku.* ***Tato zkrácená informace je platná ke dni tisku materiálu 21.2.2012.***

Ref.: [1] Widimský Jr., J., R Cífková, J. Špinar a J. Filipovský. „Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertentenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi.“ Cor Vasa, 2008: 50, 1, K5–K22.

Úplný souhrn údajů o přípravku je možné získat na adrese:
Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o., Na Strži 65, Praha 4, 140 00, tel. recepce: +420 261 141 200, fax: +420 261 141 201
www.richtergedeon.cz, e-mail: richtergedeon@richtergedeon.cz. Lékařský informační servis: +420 261 141 215

RICHTER GEDEON
111 let tradice

Concor® COMBI (amlodipin/bisoprolol): nová fixní kombinace v léčbě hypertenze

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

I navzdory nezpochybnitelným pokrokům v léčbě esenciální hypertenze zůstává mnoho nemocných ne zcela optimálně kontrolováno, respektive není u nich dosaženo cílových hodnot krevního tlaku. Příkladem budiž závěry evropské studie z roku 2004, jejíž autoři popisují optimální kontrolu u 19 % až 40 % hypertoniků [1]. V novější italské průřezové studii z roku 2009 zahrnující bezmála 120 tisíc hypertoniků byla optimální kontrola krevního tlaku dosažena ve 43 %. U nedostatečně kompenzovaných hypertoniků byla zjištěna poddimenzovanost farmakoterapie, neboť 79 % osob s nekontrolovanou hypertenzí užívalo pouze dvě a méně antihypertenzív [2]. Jistě bez zajímavosti není skutečnost, že častěji jsou antihypertenzívy v případě vysokého krevního tlaku léčeny ženy, ovšem s nižší pravděpodobností dosažení cílových hodnot krevního tlaku ve srovnání s mužskou populací hypertoniků [3].

Nedosažení cílových hodnot tlaku lze jistě přičíst na vrub nedostatečné adherenci nemocných k nastavené léčbě, což je ostatně obecný rys jakékoliv dlouhotrvající farmakoterapie (pozn.: podobně tomu je též např. u chondroprotektiv, antidiabetik, antidepresiv apod.), která není doprovázena léčebným účinkem bezprostředně pociťovaným pacientem, jako tomu je např. u analgetik či antipyretik. Nízká compliance může být vysvětlena rovněž polymedikací ve smyslu počtu současně užívaných přípravků, pročež jsou v posledních letech do klinické praxe stále častěji zaváděny fixní kombinace jednotlivých léčivých látek [4]. Vedle fixní kombinace inhibitoru ACE či sartanu s diuretikem a inhibitoru ACE (případně též sartanu) s dihydropyridinovým blokátorem napěťově řízených kalciových kanálů nyní portfolio takových kombinovaných antihypertenzív rozšiřuje beta-blokátor (bisoprolol) s dihydropyridinovým blokátorem kalcia (amlodipin) v přípravku Concor® COMBI (bisoprolol/ amlodipin). Užití obou těchto látek v léčbě hypertenze je plně v souladu se stávajícími doporučeními nejenom České společnosti pro hypertenzi, ale rovněž s mezinárodními postupy dle EHS (*European Society of Cardiology*) či NICE (*National Institute of Clinical Excellence*), podle kterých se společně s inhibitory ACE, sartany a thiazidovými diuretiky řadí mezi základní léčiva volby u esenciální hypertenze [5; 6].

Blokátory vápníkových kanálů (CaI) zaujímají oproti 70. létům minulého století stále významnější postavení, a to nejenom v léčbě hypertenze, ale např. i u ischemické choroby srdeční. Připomeňme, že dle chemické struktury jsou děleny na dihydropyridiny a non-dihydropyridiny, které dále dělíme na benzothiazepiny (diltiazem) a fenylalkylaminy (verapamil). Z hlediska preference přípravku bychom měli upřednostnit ten, který je možné podávat pouze 1× denně, a to při zachování dostatečně dlouhého, 24hodinového účinku.

Dihydropyridiny, mezi které patří právě amlodipin (pozn.: k dispozici jsou přípravky s obsahem amlodipinu ve formě besylátu či maleátu, přičemž v uvedené fixní kombinaci s bisoprololem je přítomen amlodipini besylas [7; 8]), mají vyšší selektivitu pro stěnu cévní, non-dihydropyridiny naopak ovlivněním převodního systému srdečního, blokádou depolarizace v SA i AV uzlu mají bradykardizující účinek [9]. Jistou výhodou dihydropyridinů je možnost jejich současného podání s ostatními běžně užívanými skupinami antihypertenzív, což není na druhé straně možné říci o non-dihydropyridinových derivátech a např. jejich kombinaci s beta-blokátory z důvodu rizika závažné bradykardie. U dihydropyridinů je častěji popisován vznik otoků (zejm. perimaleolárně), návaly horka či reflexivní tachykardie (obecně se týká spíše přípravků s rychlým nástupem účinku); u non-dihydropyridinů je nejčastěji popisována obstipace a bradykardie.

Z publikovaných meta-analýz vyplývá, že užívání CaI je provázeno výrazným ovlivněním hypertrofie stěny cévní, která významně participuje na zvýšené periferní cévní rezistenci u pacientů s arteriální hypertenzí; nej-

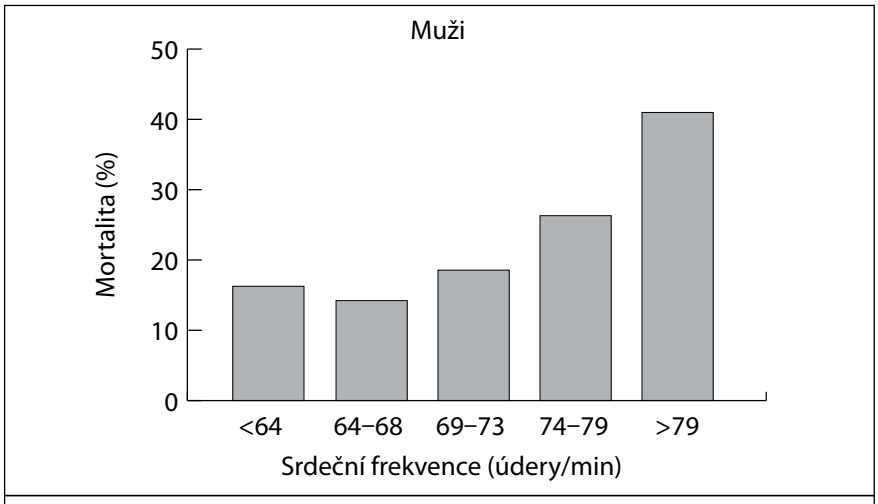
Tabulka 1.: *Vliv jednotlivých kombinací antihypertenzív na krevní tlak (TK) a srdeční frekvenci (SF)*

	TK	SF
„AH" + DIURETIKUM	↓	–
AMLODIPIN + ACEI	↓	–
AMLODIPIN + SARTAN	↓	–
BISOPROLOL + ACEI	↓	↓
BETABLOKÁTOR + DIURETIKUM	↓	–
BISOPROLOL + AMLODIPIN	↓	↓

menší stupeň regrese cévní hypertrofie je pozorován u diuretik a beta-blokátorů [10]. V jiné studii byl naopak pozorován příznivý účinek beta-blokátorů při hodnocení tloušťky intima/medie, a to dokonce ještě vyšší nežli v případě ACEI [11].

CaI významně snižují krevní tlak nejenom na periferní, ale i na centrální úrovni v aortě. Vyšší hodnota centrálního tlaku je přitom v současné době dávána do souvislosti např. s infarktem myokardu, hypertrofií levé komory srdeční či náhlou srdeční smrtí. Vykazují také příznivý vliv na redukci hypertrofie levé komory srdeční. Dle některých prací se dokonce ukazuje, že jsou účinnější nežli inhibitory ACE při snížení rizika cévní mozkové příhody nad rámec poklesu krevního tlaku.

U bisoprololu připomeňme nejenom kardioselektivitu bez přítomné vnitřní sympatomimetické aktivity, ale rovněž jeho hydrofilitu, a tedy nízkou variabilitu v biodegradaci, a konečně, i poměrně dlouhý biologický poločas,



obr. 1a: *Vztah mezi srdeční frekvencí a mortalitou u mužů s hypertenzí [17]*

který je ostatně vlastní i výše uvedenému amlodipinu.

Zde diskutovaná kombinace amlodipinu a bisoprololu splňuje prakticky všechny požadavky na optimální kombinaci, neboť obě látky mají odlišné mechanismy účinku, které se vzájemně kombinují. Kombinaci je současně možné podávat 1× denně, přičemž poskytuje ochranu proti orgánovému poškození a nikterak významně nezvyšuje riziko nežádoucích účinků plynoucí z užívání obou látek užívaných samostatně (naopak jej spíše snižuje), což v konečném důsledku přispívá k vyšší compliance a předpokládanému vyššímu antihypertenznímu účinku [12]. Principiálně bisoprolol, vedle svého

Concor® Combi
bisoprolol/amlodipin

NOVÁ fixní kombinace bisoprololu a amlodipinu

Zkrácená informace o přípravku:

CONCOR® Combi 5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg; tablety.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Concor Combi 5 mg/5 mg: bisoprololi fumaras 5 mg a 5 mg amlodipinum, Concor Combi 5 mg/10 mg: bisoprololi fumaras 5 mg a 10 mg amlodipinum, Concor Combi 10 mg/5 mg: bisoprololi fumaras 10 mg a 5 mg amlodipinum, Concor Combi 10 mg/10 mg: bisoprololi fumaras 10 mg a 10 mg amlodipinum v 1 tabletě. **Indikace:** Concor Combi je indikován k léčbě hypertenze jako substituční léčba u pacientů náležitě léčených jednotlivými přípravky podávanými souběžně ve stejných dávkách jako v kombinovaném přípravku, ale ve formě samostatných tablet. **Kontraindikace:** Concor Combi nesmí být používán u akutně zhoršeného srdečního selhání, šoku, 2. a 3. stupně AV bloku, syndromu chorého sinu, těžkého sinoatriálního bloku, bradykardie (pod 50/min před zahájením léčby), hypotenze (systolický tlak pod 90 mm Hg), tendence k bronchospasmu (bronchiální astma, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální), Raynaudova syndromu, při současném užívání inhibitorů MAO (kromě MAO–B inhibitorů). **Upozornění:** U nemocných s feochromocytomem je nutno podat nejdříve blokátor alfa receptorů. Těhotenství, laktace a dětský věk jsou relativní kontraindikací, protože není dostatek informací o bezpečném užití přípravku v těchto situacích. **Nežádoucí účinky:** Většinou přechodně na začátku léčby únava, cefalea, adynamie, vertigo, poruchy spánku. U nemocných s chronickou bronchitidou může dojít ke zhoršení dušnosti a k pocitu chladných končetin může dojít u nemocných s poruchou periferního prokrvení. **Interakce:** Při současném podání přípravků snižujících tlak nebo zpomalujících srdeční frekvenci může dojít ke vzájemné potenciaci účinků. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je 1 tableta dané síly. Užívá se ráno, s jídlem nebo bez něj. **Balení:** Blistr po 30 tabletách. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck spol. s r.o., Praha 4, Česká republika. **Registrační číslo:** Concor Combi 5 mg/5 mg: 41/975/10-C, Concor Combi 5 mg/10 mg: 41/976/10-C, Concor Combi 10 mg/5 mg: 41/977/10-C, Concor Combi 10 mg/10 mg: 41/978/10-C. **Podmínky uchovávání:** Uchovávat při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 13. 07. 2011. Výdej na lékařský předpis. Částečná úhrada ZP. Úplné informace o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

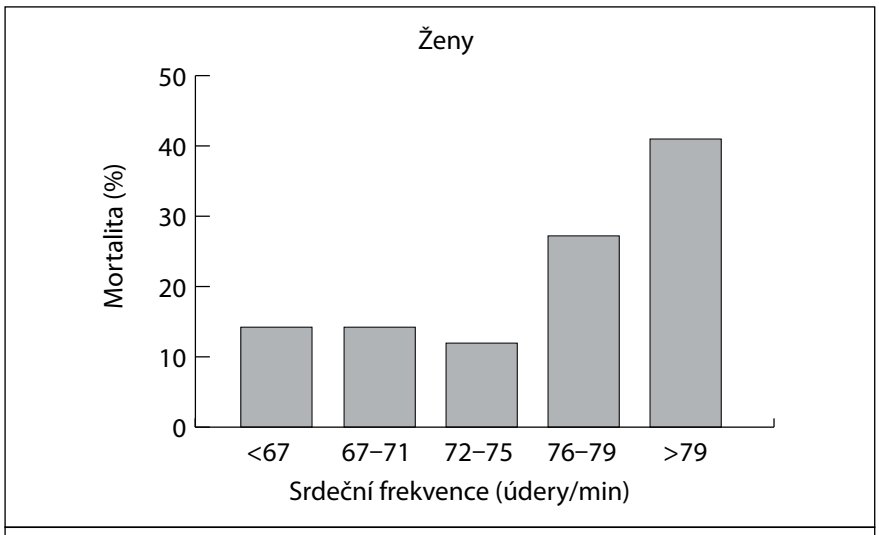
MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4,
tel.: 272 084 211, **www.merck.cz**

Společně proti hypertenzi

KAR 12 CCO XX

Merck Serono

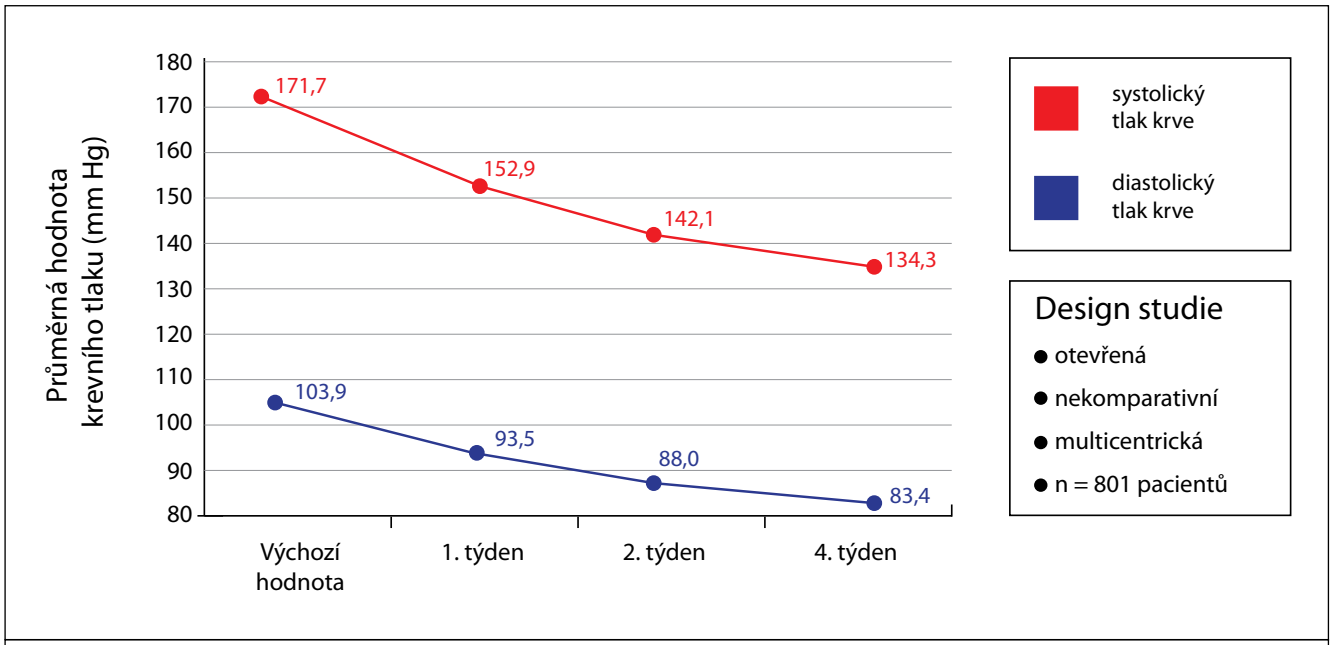
MERCK



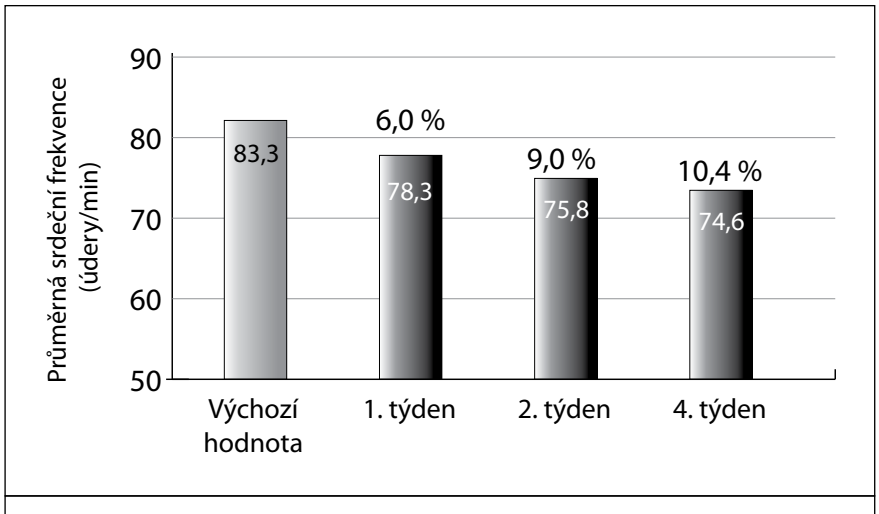
obr. 1b: *Vztah mezi srdeční frekvencí a mortalitou u žen s hypertenzí [17]*

vlastního antihypertenzního účinku daného mj. snížením uvolňování reninu, zabraňuje reflexní tachykardii vzniklé jakožto důsledek periferní vazorelaxace. Na straně druhé amlodipin omezuje vazokonstrikci vyvolanou blokádou vazodilatačně působících beta-2 adrenergních receptorů. Na tento synergický mechanismus působení bylo již v minulosti poukázáno v souvislosti s rovněž kardioselektivním a hydrofilním atenololem v kombinaci s nifedipinem SR [13].

Vztah antihypertenzního účinku k srdeční frekvenci je přitom prognosticky velice významný, o čemž svědčí mj. závěry klinické studie HARVEST [14]. To se týká především hyperto-



obr. 2: *Vliv kombinace amlodipinu s bisoprololem na hodnoty systolického a diastolického tlaku krve [18]*



obr. 3: *Vliv kombinace amlodipinu s bisoprololem na srdeční frekvenci [18]*

niků se srdeční frekvencí vyšší než 80 tepů/min. Bohužel hodnocení tohoto ukazatele bývá často opomíjeno, třebaže je nižší srdeční frekvence prognosticky žádoucí nejenom u ischemické choroby srdeční či chronického srdečního selhání, ale též u esenciální hypertenze [15; 16]. O nepřímém vztahu mezi srdeční frekvencí a mortalitou bylo ostatně referováno již v roce 2002 ve studii Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*) – (obr. 1a, b) [17].

O významu kombinace amlodipin (5 mg) + bisoprolol (5 mg) 1× denně z hlediska účinnosti a bezpečnosti u osob s esenciální hypertenzí pojednává 4týdenní multicentrická

otevřená klinická studie autorů *Rana et al*. s 801 pacienty (věkový medián: 53,6 let). Průměrná hodnota systolického tlaku na počátku studie 171,9 ± 17,9 mm Hg po 4týdenní kúře klesla na 134,3 ± 10,1 mm Hg. Obdobně došlo rovněž ke snížení diastolického tlaku, a sice z původních 103,9 ± 9,6 mm Hg na 83,4 ± 6,2 mm Hg – (obr. 2). Tato léčba byla provázena rovněž výrazným snížením srdeční frekvence z původních 83,3 ± 9,6 tepů/min na 74,6 ± 6,8 tepů/min (p < 0,000 1) – (obr. 3). Obecně přitom byla velmi dobře snášena, přičemž veškeré pozorované nežádoucí účinky byly lehké povahy a nevyžadovaly hospitalizaci ani nutnost přerušení léčby – ponejvíce šlo o perimaleolární otoky (7,48 %), bolest hlavy (4 %) a únavu (3,48 %) [18].

LITERATURA:

1. Wolf-Maier K., Cooper RS., Kramer H. *et al*. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; **43:** 10–17.
2. Filippi A., Paolini I., Innocenti F., Mazzaglia G., Battaggia A., Brignoli O. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. *J Hum. Hypertens*. 2009; **23:** 758–763.
3. Gu Q., Burt VL., Paulose-Ram R., Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am. J Hypertens.* 2008; **21:** 789–798.
4. Neutel JM. Prescribing patterns in hypertension: the emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients. *Curr. Med. Res. Opin*. 2008; **24:** 2389–2401.
5. Mancia G., De BG., Dominiczak A., *et al*. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; **28:** 1462–1536.
6. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., *et al*. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; **27:** 2121–2158.
7. Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Single-dose, randomized, crossover bioequivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in healthy volunteers. *Clin Exp. Hypertens*. 2007; **29:** 539–552.
8. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Curr. Med. Res. Opin*. 2009; **25:** 2179–2189.
9. Abernethy Dr. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology* 1992; **80 Suppl 1:** 31–36.
10. Agabiti-Rosei E., Heagerty AM., Rizzoni D. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodelling. *J Hypertens*. 2009; **27:** 1107–1114.
11. Wang JG., Staessen JA., Li Y., *et al*. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; **37:** 1933–1940.
12. Struijker-Boudier HA., Ambrosioni E., Holzgreve H., *et al*. The need for combination antihypertensive therapy to reach target blood pressures: what has been learned from clinical practice and morbidity-mortality trials? *Int J Clin Pract*. 2007; **61:** 1592–1602.
13. Carre A. [Pharmacologic importance of the combination atenolol/nifedipine in hypertensive patients]. *Drugs* 1998; **56 Suppl 2:** 23–30.
14. Palatini P., Dorigatti F., Zaetta V., *et al*. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens.* 2006; **24:** 1873–1880.
15. Palatini P., Benetos A., Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs* 2006; **66:** 133–144.
16. Gu Q., Dillon CF., Burt VL., Gillum RF. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am. J Hypertens*. 2010; **23:** 38–45.
17. Palatini P., Thijs L., Staessen JA., *et al*. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2002; **162:** 2313–2321.
18. Rana, R. and Patil, A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed-dose combination in essential hypertension. *The Ind. Pract.* 2008; **61:** 225–234.

Eprosartan: klinický profil

Jindřich Špinar, Jiří Vítovec*, Lenka Špinarová*
Interní kardiologická klinika FN Brno, LF MU a ICRC, Brno
**I. interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny, LF MU a ICRC, Brno*

SOUHRN

Eprosartan je duální inhibitor AII receptorů, jak na cévních, tak nervových zakončeních. Jedná se o non bifenyl non tetrazolový derivát, který má vysokou afinitu k AT1 receptorům, která je kompetitivní a z vazby může být vytěsněn angiotenzinem II. Ve studii MOSES byl srovnáván eprosartan s nitrendipinem u 1405 nemocných v sekundární prevenci cévní mozkové příhody. Krevní tlak byl snížen na srovnatelnou míru bez významných rozdílů mezi oběma skupinami po celou dobu sledovaného období (150,7/84 mm Hg a 152,0/87, 2 mm Hg, po podání eprosartanu a nitrendipinu pokles na 137,5/80,8 mm Hg resp. 136,0/80,2 mm Hg). Během následného období došlo k celkem 461 primárním příhodám: 206 u pacientů s eprosartanem a 255 u pacientů s nitrendipinem (95 % CI, 0,66-0,96; p = 0,014), kardiovaskulární příhody byly: 77 u eprosartanu a 101 u nitrendipinu (95 % CI, 0,55-1,02; p = 0,06), cerebrovaskulární příhody: 102 u eprosartanu a 134 u nitrendipinu (95 % CI, 0,58-0,97; p = 0,03).

Ve studii OSCAR použití eprosartanu, buď jako monoterapie, nebo v kombinovaném režimu, bylo spojeno s výrazným snížením krevního tlaku z 161,9/93,1 mm Hg na začátku na 136,1/80,8 mm Hg po 6 měsících (p < 0,0001). Celkové průměrné skóre zkoušky MMSE po dokončení následného období bylo 27,9 ± 2,9 ve srovnání s 27,1 ± 3,4 na začátku (p < 0,0001). Výsledky observační studie OSCAR zaměřené na kognitivní funkce a snížení systolického krevního tlaku podporují tvrzení, že antihypertenzní léčba založená na lécích, které se zaměřují na systém renin-angiotensin, je spojená se zachováním kognitivních funkcí.

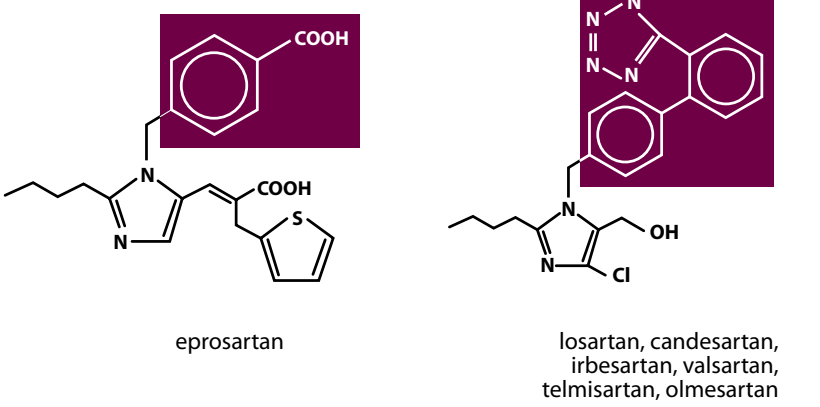
Klíčová slova: eprosartan – systolická hypertenze – sekundární prevence CMP – kognitivní funkce

Eprosartan je non bifenyl non tetrazolový (všechny ostatní sartany jsou bifenyl tetrazoly) nepeptidový kompetitivní antagonista angiotenzinu II na AT-receptorech s vysokou selektivitou k AT1-receptoru (obr. 1). Tento receptor zprostředkovává známé účinky angiotenzinu II v organismu, jako je vasokonstrikční účinek, proliferační účinek na buňky hladkého svalstva, aktivace sympatiku i produkce aldosteronu a ADH. Při podávání eprosartanu v jedné nebo ve dvou denních dávkách je krevní tlak udržován bez výrazného kolísání po celých 24 hodin. V průběhu klinického hodnocení byly ověřovány dávky až 1200 mg denně po dobu 8 týdnů. Při dlouhodobém podávání nebyla pozorována ztráta účinnosti. Po přerušení terapie dochází k poklesu hypotenzního účinku postupně a nedochází k rebound fenoménu.

Absorpce eprosartanu je rychlá, Cmax je dosaženo za 1–2 hodiny po podání. Terminální poločas eliminace se pohybuje v rozmezí 5–9 hodin. Současné podání s potravou vede ke snížení absorpce (s ovlivněním Cmax a AUC), avšak bez klinického významu. Eprosartan se vysoce váže na plazmatické bílkoviny (přibližně z 98 %). Vylučuje se převážně žlučí, téměř zcela v nezměněné podobě.

Vazba eprosartanu na AII receptor je kompetitivní (na rozdíl od jiných sartanů) a může z ní být vytěsněn angiotenzinem II, což má význam např. u situací, kdy nemocný ztratí větší množství krve a potřebuje dostatečnou vazokonstrikci k zachování oběhu. Eprosartan působí na presynaptické i postsynaptické AT1 receptory, čímž na cévách působí vasodilataci a současně snižuje vylučování noradrenalinu z presynaptických zakončení (obr. 2).

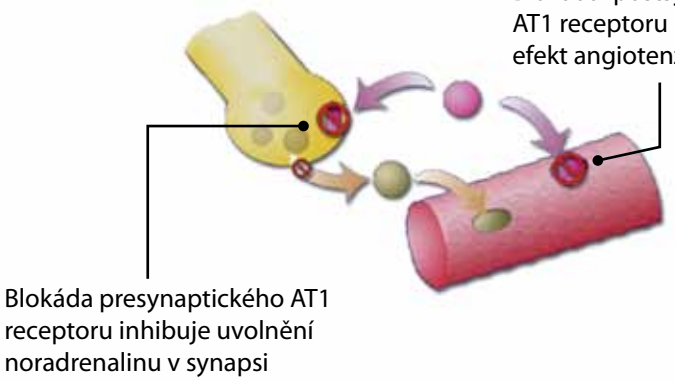
Kontraindikací podání je přecitlivělost na složky přípravku, hemodynamicky významné bilaterální renovaskulární onemocnění nebo těžká stenóza jediné funkční ledviny, těžké poškození funkce jater. U pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně a u pacientů s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií se podání nedoporučuje, nebo jen s velkou opatrností a za pečlivých kontrol nemocného.



eprosartan

losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, olmesartan

obr. 1: *Chemická struktura eprosartanu*



obr. 2: *Mechanismus účinku eprosartanu*

U pacientů s podezřením na sníženou funkci ledvin by měly být před zahájením léčby vyšetřeny renální funkce a dále pravidelně kontrolovány. Pokud je během léčby pozorováno zhoršení ledvinových funkcí, doporučuje se léčbu eprosartanem přerušit.

Při léčbě eprosartanem se může objevit hyperkalemie. Mezi rizikové faktory patří snížení funkce ledvin či současné užívání přípravků, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (ACE-I, spironolacton, KCl). U rizikových pacientů se doporučuje monitorování kalémie. Výskyt nežádoucích účinků v klinických studiích byla srovnatelný s placebem.

Při současném užívání nesteroidních antirevmatik (včetně kyseliny acetylsalicylové v dávkách nad 3 g/den a inhibitorů COX-2) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku a navíc může současné užívání vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin. Doporučuje se sledování funkcí ledvin, zejména na počátku léčby, a dostatečná pravidelná hydratace pacienta.

Užívání antagonistů angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje, během druhého a třetího trimestru je kontraindikováno. Ženy plánující těhotenství by měly být převedeny na jinou antihypertenzní léčbu. Užívání u kojících žen se nedoporučuje.

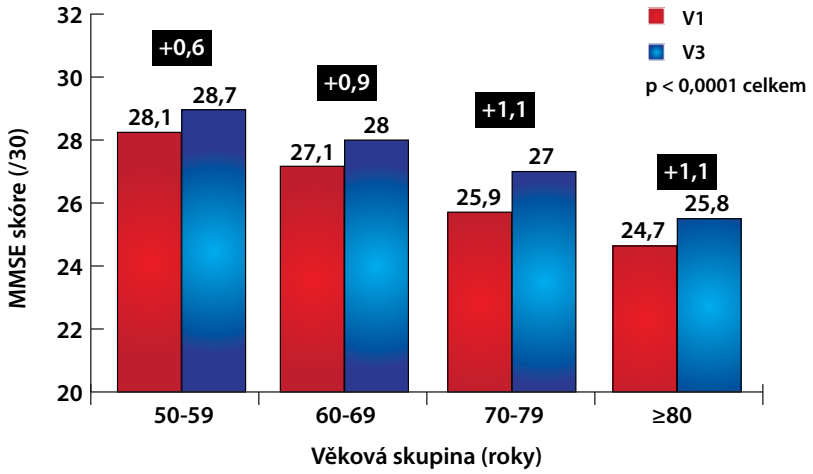
Doporučená dávka je 600 mg jednou denně. K dosažení maximálního antihypertenzního účinku může být u většiny pacientů zapotřebí 2–3 týdnů léčby. Eprosartan může být podáván v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy, zejména s diuretiky nebo blokátory kalciových kanálů. Kombinace sartanů s amlodipinem v klinických studiích vedla ke snížení incidence otoků kolem kotníků, což je nejčastější nežádoucí účinek po amlodipinu. U nemocných se zvýšenou tepovou frekvencí je do kombinace vhodný verapamil.

U starších pacientů a pacientů s mírným poškozením funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Při střední nebo těžké nedostatečnosti ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min) nemá denní dávka přesáhnout 600 mg.

S eprosartanem bylo provedeno velké množství klinických studií, uvádíme dvě nejznámější: observační studii OSCAR a randomizovanou prospektivní studii u systolické hypertenze – MOSES.

Studie OSCAR byla otevřenou studií v 28 zemích o kognitivních funkcích a snížení systolického krevního tlaku, jejímž cílem je vyhodnotit dopad léčby založené na eprosartanu na kognitivní funkce [1]. Jako globální nástroj pro komplexní hodnocení kognitivní funkce (s úmyslem léčit kohortu 25 745 pacientů s hypertenzí ve věku nejméně 50 let) se použila zkouška MMSE (Mini-Mental State Examination). Léčba krevního tlaku byla zahájena eprosartanem 600 mg/den s plánem nasadit další léky po 1 měsíci u pacientů s nedostatečnou reakcí krevního tlaku. Použití eprosartanu, buď jako monoterapie, nebo v kombinovaném režimu, bylo spojeno s výrazným snížením krevního tlaku z 161,9/93,1 mm Hg na začátku na 136,1/80,8 mm Hg po 6 měsících ($p < 0,0001$). Celkové průměrné skóre zkoušky MMSE po dokončení následného období bylo 27,9 ± 2,9 ve srovnání s 27,1 ± 3,4 na začátku ($p < 0,0001$) (obr. 3). Byla prokázána významná korelace mezi průměrnou absolutní reakcí zkoušky MMSE a mírou snížení systolického krevního tlaku. Na konci studie měli pacienti se systolickým krevním tlakem nižším než 140 mm Hg výraznější zlepšení výsledku zkoušky MMSE než pacienti se systolickým krevním tlakem mezi 140 a 159 mm Hg nebo pacienti se systolickým krevním tlakem nejméně 160 mm Hg. Dále bylo prokázáno, že kognitivní pokles u mnohonásobné lineární regrese je nezávisle spojen s věkem.

Výsledky observační studie OSCAR zaměřené na kognitivní funkce a snížení systolického krevního tlaku podporují tvrzení, že antihypertenzní léčba založená na lécích, které se zaměřují na systém renin-angiotensin, je spojena se zachováním kognitivních funkcí.



obr. 3: *MMSE ve studii OSCAR*

V roce 2005 byla publikována studie MOSES – Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention, která srovnala dosud zlatý standard v sekundární prevenci cévní mozkové příhody a v léčbě systolické hypertenze, nitrendipin s eprosartanem, což je AII antagonista s významným účinkem na sympatický nervový systém [2].

Studie MOSES byla prospektivní, randomizovanou, kontrolovanou a multicentrickou studií a odpovídala prospektivnímu, randomizovanému, otevřenému, dvojitě slepému uspořádání (PROBE). Pacienti museli být sledováni po dobu delší než 2 roky, maximálně 4 roky. Zahrnuto bylo celkem 1 405 hypertoniků s anamnézou cerebrovaskulární příhody. Kritérii pro zařazení byla hypertenze vyžadující léčbu a anamnéza cerebrovaskulárních příhod. Kritéria pro vyloučení zahrnovala okluzi nebo stenózu vnitřní krční tepny > 70 %, zjevné srdeční selhání (stupně III-IV dle New York Heart Association), věk > 85 let v době cerebrovaskulární příhody, pacienti léčení antikoagulační medikací pro srdeční arytmii, stenóza aortální nebo mitrální chlopně vysokého stupně nebo nestabilní angina pectoris.

Předchozí léčba byla zastavena a pacienti přešli přímo ze své dosavadní léčby na léky randomizované studie (eprosartan nebo nitrendipin). Pacienti byli rozděleni do léčebných skupin na základě počítačově generovaného návrhu rozdělení.

Účastníkům bylo doporučeno užívat v rámci studie léky (600 mg eprosartan nebo 10 mg nitrendipin) jednou denně. Od 3. týdne léčby (v případě potřeby ze zdravotních důvodů i dříve) mohla být dávka zvýšena nebo mohla být zahájena kombinovaná léčba. Cílovým krevním tlakem pro dlouhodobou léčbu byl systolický krevní tlak < 140 mm Hg a diastolický krevní tlak < 90 mm Hg vsedě. Záměrem bylo dosažení cílové hodnoty krevního tlaku u dvou třetin pacientů během prvních 3 měsíců. Bylo doporučeno, ale ne předdefinováno, podávat diuretika jako první lék do kombinace diuretikum či β-blokátor, pak α-blokátor nebo centrálně působící látky.

Ambulantní prohlídky pacientů byly naplánovány na 3, 6 a 9 týdnů a 3, 6, 12, 18, 24, 36 a 48 měsíců; při každé z nich byl kontrolován krevní tlak. Ambulantní dvacetičtyřhodinové monitorování krevního tlaku (ABPM), výsledek MMSE, 12 -, 24 – a 48-měsíční, Rankinovo skóre a Barthelův index byly kontrolovány 24 a 48 měsíců. Nežádoucí účinky vyhodnotil vyšetřovatel při každé zkoušce.

Primárním cílem byl složení celkové mortality a všech kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod, včetně příhod recidivujících. Mozkové komplikace byly definovány jako intracerebrální krvácení, recidiva cévní mozkové příhody nebo TIA/prodloužený reverzibilní ischemický neurologický deficit. Kardiovaskulární komplikace byly definovány jako libovolná kardiovaskulární příhoda (včetně infarktu myokardu a nového srdečního selhání).

Sekundární cílové body byly všechny jednotlivými komponenty kombinovaného primárního cíle. Dalšími předem specifikovanými sekundárními cílovými body bylo hodnocení funkční schopnosti kapacity pacientů a jejich mentální funkce.

Padesát tři pacientů stáhlo souhlas před prvním podáním léku. Celkem 1 352 pacientů (681 ze skupiny s eprosartanem; 671 ze skupiny s nitrendipinem) bylo způsobilých pro analýzu s průměrnou dobou sledování 2,5 roku. Ve skupinách s eprosartanem a nitrendipinem po 12, 24, 36 a 48 měsících, pacientů s rizikem úmrtí bylo 655/653, 639/633, 631/626 resp. 624/619. Základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1.

Obě léčebné skupiny byly podobné, pokud jde o demografické charakteristiky, bez významných rozdílů v závažnosti hypertenze (potvrzeno ABPM), předchozí antihypertenzní léčby a prevalence koexistujících kardiovaskulárních potíží. Celkem 84 % všech pacientů podstoupilo předchozí léčbu antihypertenzivy. Vstupní charakteristika souboru je v tabulce 1, souběžná onemocnění v tabulce 2.

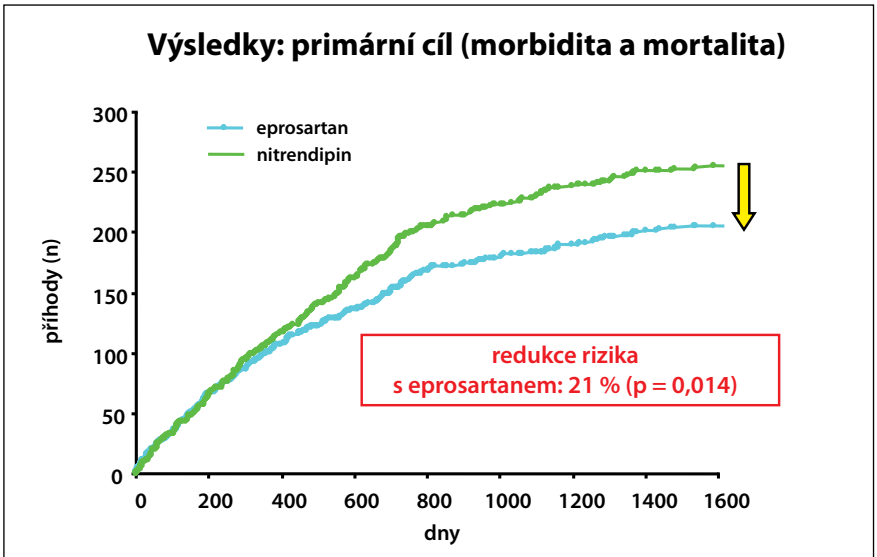
Snížení krevního tlaku bylo podobné u obou skupin současně a ve srovnatelné míře bez jakýchkoli významných

Tabulka 1: *Vstupní charakteristika ve studii MOSES*

	Eprosartan	Nitrendipin
Celkový počet způsobilých pacientů	681	671
Pohlaví, počet (%, muži)	365 (53,6)	368 (54,8)
Věk (roky)	67,7 ± 10,4	68,1 + 9,5
Body mass index	27,7 ± 4,2	27,4 + 4,4
Systolický krevní tlak v ordinaci, mm Hg	150,7 + 18,5	152,0 ± 18,2
Diastolický krevní tlak v ordinaci, mm Hg	87,0 + 10,8	87,2 ± 9,6
Srdeční frekvence/min	74,7 ± 10,2	75,7 ± 10,5

Tabulka 2: *Doprovodná onemocnění ve studii MOSES*

	Eprosartan	Nitrendipin
Doprovodné onemocnění		
Mozková příhoda	418 (61,4)	407 (60,7)
TIA	186 (27,3)	184 (27,4)
PRIND	36 (5,3)	47 (7,0)
Intracerebrální krvácení	41 (6,0)	33 (4,9)
MMSE, skóre	25,8 ± 5,2	25,8 + 5,1
Barthelův index, skóre	90,6 ± 18,1	90,2 + 18,6
Modifikované Rankinovo skóre	1,5 + 1,6	1,5 + 1,5
Souběžná onemocnění		
Diabetes mellitus	245 (36,0)	253 (37,7)
Hyperlipidémie	370 (54,3)	348 (51,9)
Ischemická choroba srdeční	185 (27,2)	170 (25,3)
Infarkt myokardu	58 (8,5)	52 (7,7)
Renální insuficience	32 (4,7)	40 (6,0)
Hyperurikémie	120 (17,6)	124 (18,5)
Chronická obstrukční plicní nemoc	30 (4,4)	24 (3,6)



obr. 4: *Primární cíl ve studii MOSES*

rozdílů v průběhu sledovaného období (obr. 1). Již po 3 měsících bylo dosaženo středních normotenzních hodnot a tyto zůstaly v průběhu studie (3 měsíce 136,7/80,8 oproti 135/79,9) stabilní.

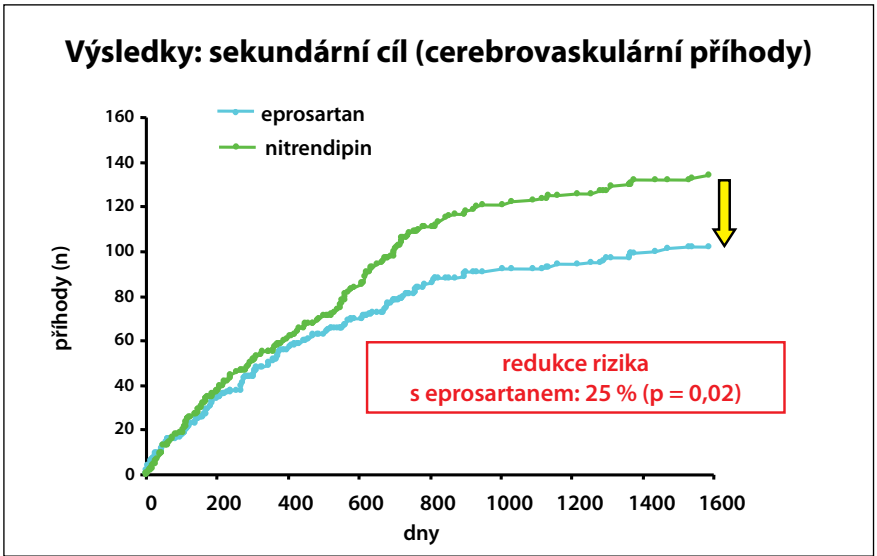
Na konci studie nebo při poslední návštěvě byl průměrný krevní tlak v ordinaci 137,5/80,8 mm Hg (SD 16,7/8,9) u skupiny s eprosartanem a 136,0/80, 2 mm Hg (SD 15,6/8,8) u skupiny s nitrendipinem.

Po 3 měsících dosáhlo 75,5 % ve skupině s eprosartanem a 77,7 % ve skupině s nitrendipinem systolické i diastolické normotenze (≤ 140/90 mm Hg). Po celou dobu studie mělo normalizovaný krevní tlak v průměru 76 % pacientů ve skupině s eprosartanem a 78 % ve skupině s nitrendipinem.

Monoterapie eprosartanem dostačovala u 34,4 % pacientů a monoterapie nitrendipinem 33,1 % pacientů. Kombinovaná léčba byla nutná u 65,6 % pacientů s eprosartanem a u 66,9 % pacientů s nitrendipinem.

Během sledovaného období došlo k celkem 461 příhodám (fatálním i nefatálním [včetně opakujících se příhod]): 206 ve skupině s eprosartanem a 255 ve skupině s nitrendipinem. To představuje výskyt 13,3 oproti 16,7 na 100 pacientských let (95% CI, 0,66-0,96; p = 0,014). Výskyt primárního a sekundárního cíle ukazuje (obr. 4 a 5).

Celkem došlo k 236 cerebrovaskulárním příhodám: 102 ve skupině s eprosartanem a 134 ve skupině s nitrendipinem (95 % CI, 0,58-0,97, p = 0,026), Ischemických cévních mozkových příhod bylo 31 proti 39, TIA 66 oproti 92 a intracerebrální krvácení 5 proti 3.



obr. 5: *Cerebrovaskulární příhody ve studii MOSES*

Celkem došlo k 178 kardiovaskulárním příhodám: 77 ve skupině s eprosartanem a 101 ve skupině s nitrendipinem (95 % CI, 0,55-1,02, p = 0,061). Akutní koronární syndrom byl 39 oproti 48, srdeční selhání 30 oproti 46, fatální srdeční arytmie 7 oproti 11 a plicní embolie 1 proti 3.

Celková úmrtnost byla 109 pacientů bez významných odlišností v kategoriích kardiovaskulární, cerebrovaskulární a nevaskulární smrti. Průměrné hodnoty před a na konci studie neprokázaly žádné významné rozdíly v hodnotách MMSE, Barthelova indexu a Rankinova skóre. Frekvence nežádoucích účinků: závratě/hypotenze (12,9 % oproti 10,6 %), pneumonie (10,8 % oproti 11,4 %) a metabolické poruchy (5,5 % oproti 5,9 %) byla v obou skupinách srovnatelná.

Studie byla provedena tak, aby testovala hypotézu, že u hypertenzních pacientů po mozkové příhodě, při stejné úrovni kontroly krevního tlaku, je pro snížení cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity a mortality účinnější léčba založená na eprosartanu než léčba založená na nitrendipinu. Krevní tlak byl snížen na srovnatelný rozsah bez významných rozdílů mezi oběma skupinami po celou dobu průběhu studie. Na konci studie nebo při poslední návštěvě byly průměrné hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku normalizované (skupina s eprosartanem 133,2/80,4 mm Hg, skupina s nitrendipinem 132,7/80,2 mm Hg). Dále byly tyto výsledky potvrzeny ABPM. Záměrem bylo dosažení normálního krevního tlaku u dvou třetin pacientů po 3 měsících. Celkem 75,5 % dosáhlo hodnot <140/90 mm Hg s eprosartanem a 77,7 % s nitrendipinem. V celém sledovaném období vykazovalo normalizovaný krevní tlak v průměru 76 %, resp. 78 % pacientů. Skutečnost, že počet skutečně zjištěných příhod byl nižší, než se odhadovalo, lze přisuzovat silnému vlivu snížení krevního tlaku v obou větvích léčby.

Studie MOSES se liší od nedávných studií hypertenze v několika aspektech. MOSES je studií sekundární prevence. Všichni pacienti sledovaní ve studii MOSES měli vysoké riziko kardiovas-

kulárních onemocnění, protože všichni z nich měli > 1 cerebrovaskulární příhodu. Tyto údaje ukazují, že ve srovnání se studiemi LIFE a VALUE se ve studii MOSES studovalo více pacientů s mnohem vyšším kardiovaskulárním rizikem než v obou dalších studiích primární prevence. Studie MOSES se liší od jiných nedávných studií také v tom, že relevantní cerebrovaskulární příhoda byla dokumentována prostřednictvím vhodného zobrazovacího režimu (tj. buď CT nebo magnetické rezonance).

Procento pacientů léčených monoterapií bylo ve studii MOSES relativně větší: 34,4 % a 33,1 % bylo léčeno pouze eprosartanem, resp. nitrendipinem (LIFE 11 % a 12 % a VALUE 27 % a 25 %). To je další bod, který je rozhodující pro výklad srovnávacích studií hypertenze.

Závěry

1. Eprosartan je duální inhibitor AT1 receptorů s kompetitivní vazbou.
2. Eprosartan ve studii OSCAR vedl ke zlepšení MMSE.
3. Eprosartan ve studii MOSES vedl k většímu snížení morbidity a mortality, cerebrovaskulárních příhod a kardiovaskulárních příhod než nitrendipin při stejném poklesu krevního tlaku.
4. Eprosartan ve studii MOSES vedl ke stejnému ovlivnění MMSE jako nitrendipin.
5. Eprosartan významně snižuje systolický krevní tlak u nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
Interní kardiologická klinika,
FN Brno-Bohunice,
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jspinar@fnbrno.cz

LITERATURA:

1. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L et al: Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label studyJournal of Hypertension 2008; 26 (8): 1642–1650
2. Schrader J., Luders S., Kulschewski A et al: MOSES – Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Stroke 2005; 36: 1218–1226

Fixní kombinace (telmisartan/amlodipin) v léčbě hypertenze

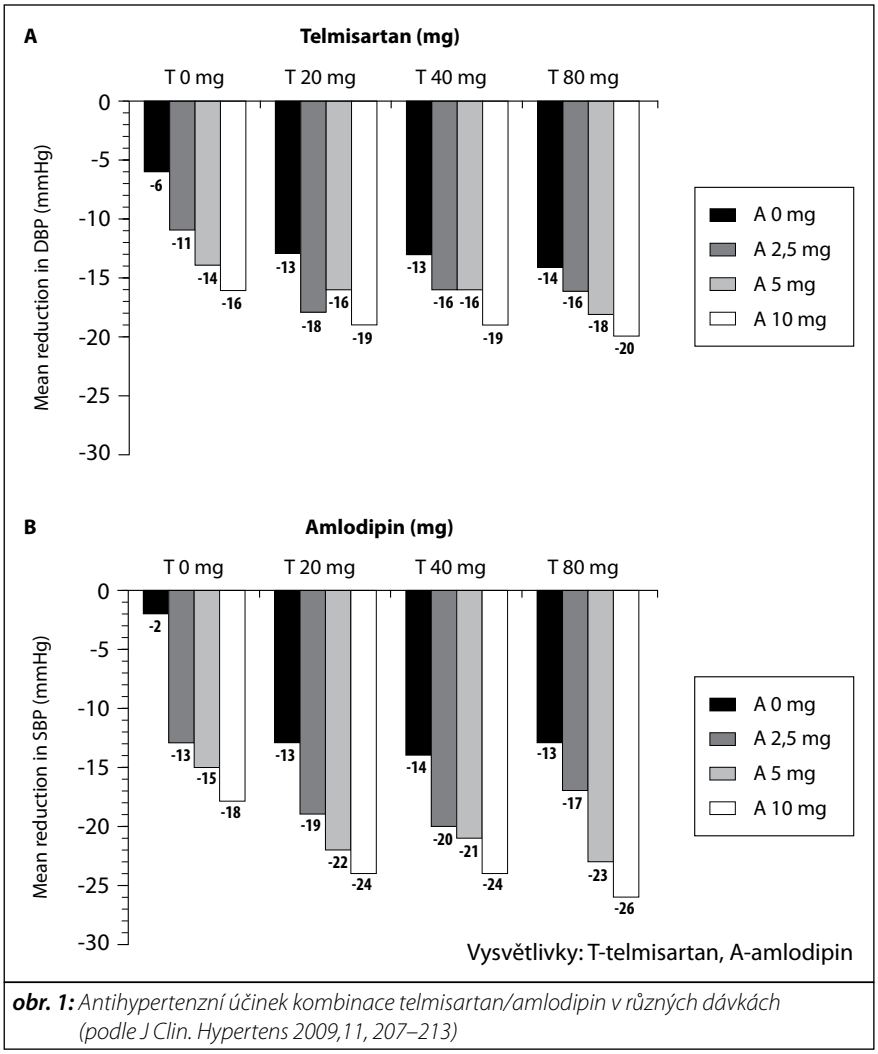
prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn
Kombinace AT1-blokátoru telmisartanu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu je novou a perspektivní fixní kombinací u arteriální hypertenze. Díky rozdílným mechanizmům působení obou látek má tato kombinace výrazný aditivní antihypertenzní účinek, který je navíc umocňován dlouhým biologickým poločasem amlodipinu i telmisartanu. Použití fixní kombinace telmisartan/amlodipin v dávce 1× denně vede k výraznému poklesu krevního tlaku u mladších i starších hypertoniků, u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus, hypertenzí a obezitou či izolovanou systolickou hypertenzí. Výhodná je možnost flexibility dávkování díky dostupnosti nižších i vyšších koncentrací obou komponent. Přítomnost telmisartanu snižuje riziko amlodipinem indukované tvorby periferních otoků. Je rovněž důležité, že telmisartan i amlodipin mají z rozsáhlých randomizovaných studií dostatek evidence o příznivém ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality.

Úvod
Kombinace dvou antihypertenzních látek v jedné lékové formě/fixní kombinace/ je vhodnou léčebnou strategií již při zahajování léčby hypertenze [1]. Nedostatečná compliance/adherence k dlouhodobé, mnohdy celoživotní antihypertenzní léčbě, je totiž velmi častou příčinou nedostatečně kontrolované hypertenze. K nízké compliance nemocných s hypertenzí přispívá navíc i asymptomatický průběh hypertenze a tedy nedostatečná motivace u většiny nemocných. Mnoho nemocných v současné době musí užívat velké množství léků kvůli asociaci s dalšími rizikovými faktory, jako je dyslipidemie, diabetes mellitus, obezita a metabolický syndrom apod.

Nedávná analýza rovněž potvrdila, že používání fixních kombinací ve srovnání s volnými kombinacemi vede u arteriální hypertenze i ke zlepšení adherence a perzistence léčby.

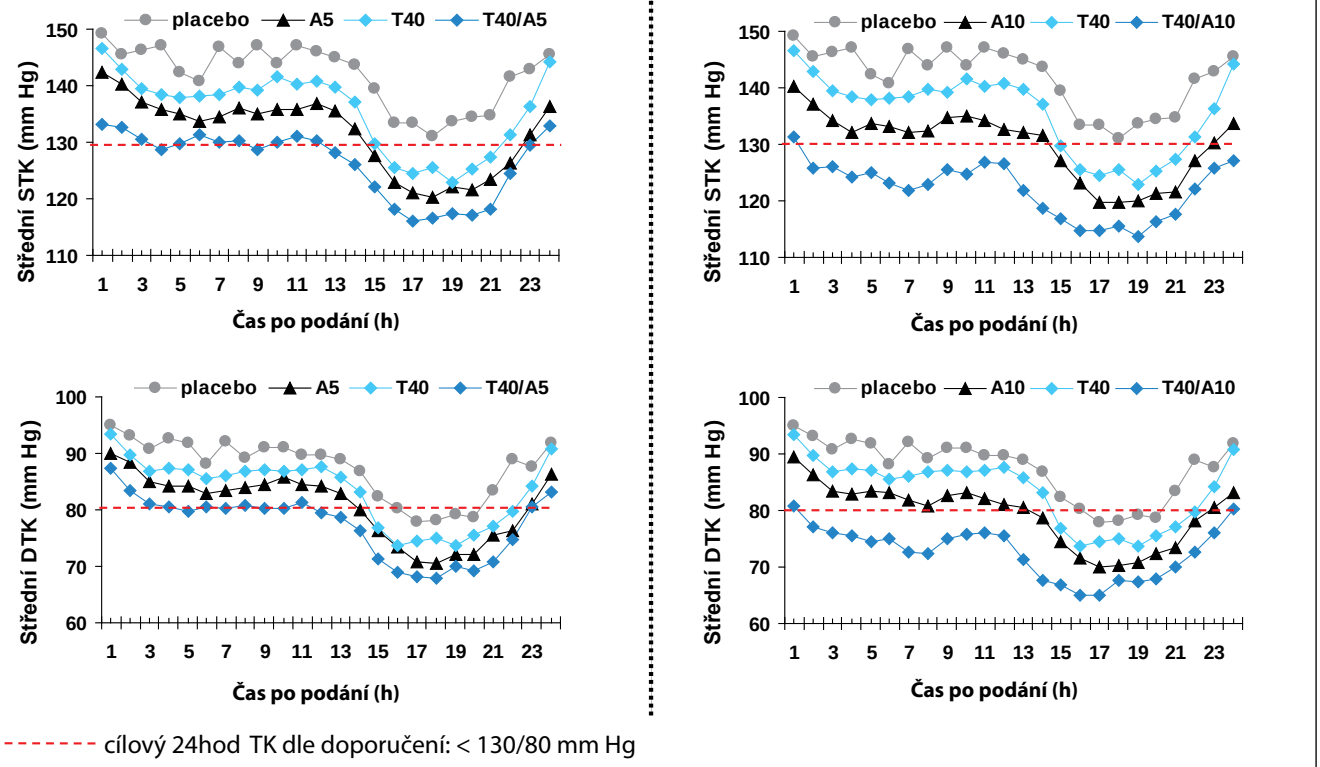
Kombinace AT1-blokátoru telmisartanu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu je novou a perspektivní fixní kombinací u arteriální hypertenze [2]. Díky rozdílným mechanizmům působení obou látek má tato kombinace výrazný aditivní antihypertenzní účinek, který je navíc umocňován dlouhým biologickým poločasem amlodipinu i telmisartanu.



obr. 1: *Antihypertenzní účinek kombinace telmisartan/amlodipin v různých dávkách (podle J Clin. Hypertens 2009,11, 207–213)*

Klinická účinnost
U hypertenzních pacientů může zvýšení dávky amlodipinu (v monoterapii) z 5 na 10 mg zlepšit kontrolu hypertenze, ale současně také zhoršit toleranci, resp. zvýšit incidenci nežádoucích účinků.

Studie TEAMSTA-5 srovnávala antihypertenzní účinnost fixní kombinace telmisartan (40–80 mg)/amlodipin 5 mg s monoterapií amlodipinem v dávce 5–10 mg [3]. Do studie byli zařazeni



obr. 2: *Srovnání 24 hod. účinnosti kombinace telmisartan/amlodipin s placebem a jednotlivými monoterapiemi*

nemocní, u nichž monoterapie amlodipinem v dávce 5 mg nevedla k adekvátní kontrole krevního tlaku (TK). Přidání telmisartanu v dávce 40–80 mg vedlo k lepší kontrole hypertenze a nižšímu výskytu vedlejších účinků (otoků dolních končetin) [3].

Velmi podobný protokol měla studie TEAMSTA-10, která zkoumala účinnost fixní kombinace telmisartan 80 mg/amlodipin 10 mg u pacientů nedostatečně reagujících na amlodipin 10 mg [4]. Uvedená kombinace zlepšila antihypertenzní účinnost ve srovnání s maximální dávkou amlodipinu (10 mg) v monoterapii. Incidence vedlejších účinků /otoky/ byla díky přítomnosti telmisartanu nízká.

V další studii Littlejohna a spol. bylo 1461 nemocných s hypertenzí 1–2. st. randomizováno na různé dávky telmisartanu (0–80 mg), amlodipinu (0–10 mg) a jejich kombinace. Snížení TK bylo významnější u kombinace obou látek oproti monoterapiím a nejvíce (normalizace TK u 77 % pacientů) byl krevní tlak ovlivněn kombinací maximálních dávek (telmisartan 80mg/amlodipin 10 mg) [5]. Výsledky této studie jsou sumarizovány na obr. 1.

Studie s využitím 24-hod. monitorování TK prokázala, že kombinace telmisartan/amlodipin vede ve srovnání s placebem a odpovídajícími monoterapiemi k významnějšímu snížení 24 hod. TK (obr. 2) [6]. Kombinace maximální dávky telmisartanu a amlodipinu vedla ke snížení průměrného 24 hod. TK o 22/15 mm Hg. Kontrola 24 hod. systolického TK (definovaná jako TK pod 130 mm Hg) byla dosažena u 87 % pacientů a kontrola 24 hod. diastolického TK (snížení pod 80 mm Hg) u 98 % osob.

V posthoc analýze Littlejohn a spol. zkoumali účinnost kombinace telmisartan-amlodipin u 232 diabetiků s hypertenzí [7]. Snížení klinického systolického i diastolického TK bylo významnější při léčbě kombinací ve srovnání s odpovídajícími monoterapiemi. Nejvýraznější snížení TK bylo dosaženo u nejvyšších dávek (T80mg/A10 mg) a činilo – 29/-20 mm Hg. Přidání telmisartanu v jakékoliv dávce k maximální dávce amlodipinu (10 mg) snížilo výskyt periferních otoků z 22 % na 11 %.

Kombinace telmisartan/amlodipin se ukázala být účinnou i u obezních pacientů s hypertenzí. Telmisartan 80 mg/amlodipin 10 mg snížil TK o 25/20 mm Hg a adekvátní kontrola TK byla dosažena u 82/87 % obezních hypertoniků [8].

Telmisartan/amlodipin byl účinný i ve studii u hypertoniků se vstupním systolickým TK nad 160 mmHg [9]. Nejvyšší dávky kombinace (T80 mg/A 10 mg) vedly k normalizaci TK u více než 70 % pacientů.

Tolerance

Telmisartan byl zkoušen v klinických studiích u více než 50 tisíc pacientů . Procento vedlejších účinků bylo nízké a srovnatelné s placebem [10]. Telmisartan byl velmi dobře tolerován i ve studii ONTARGET, která prokázala srovnatelný klinický účinek telmisartanu a ACE-inhibitoru ramiprilu u hypertoniků s vyšším kardiovaskulárním rizikem [11]. Podávání telmisartanu ve srovnání s kontrolními osobami či pacienty léčenými jinými antihypertenzívy nevede ke zvýšení rizika vzniku nádorů.

U amlodipinu je nejčastějším vedlejším účinkem tvorba periferních otoků. Doplnění léčby amlodipinem o telmis-

artan vedlo dle dostupných dat ke snížení rizika tohoto vedlejšího účinku [3, 4, 6].

Sledování bezpečnostního profilu prokázalo, že incidence vedlejších účinků u kombinace telmisartan/amlodipin je srovnatelná s odpovídajícími monoterapiemi. Rovněž adherence a perzistence k léčbě je dle klinických údajů vysoká (92, resp. 98 %) [2].

Indikace

Vhodnou indikaci fixní kombinace telmisartan/amlodipin (TWYNSTA) dle SPC tvoří dospělí nemocní s arteriální hypertenzí.

Přídavná léčba: přípravek TWYNSTA je indikován u hypertoniků, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován amlodipinem.

Substituční léčba: Dospělí nemocní, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku TWYNSTA, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku TWYNSTA denně. Nejnižší dávka je 40 mg/5 mg. Maximální doporučená dávka je jedna tableta přípravku TWYNSTA 80 mg/10 mg denně. Přípravek TWYNSTA je určen k dlouhodobé léčbě.

Přípravek TWYNSTA lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek TWYNSTA spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

Závěry

Kombinace AT1-blokátoru telmisartanu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu je novou a perspektivní fixní kombinací u arteriální hypertenze s potenciálně vysokým přínosem pro klinickou praxi. Používání fixní kombinace je v souladu s Přehodnocením doporučení ESH z roku 2009 pro léčbu hypertenze. Díky rozdílným mechanizmům působení obou látek má tato kombinace výrazný aditivní a synergický antihypertenzní účinek, který je navíc umocňován dlouhým biologickým poločasem amlodipinu i telmisartanu. Použití fixní kombinace telmisartan/amlodipin v dávce 1× denně vede na rozdíl od monoterapie k výraznému poklesu krevního tlaku u mladších i starších osob, u pacientů s diabetes mellitus, obezitou, metabolickým syndromem či izolovanou systolickou hypertenzí. Přítomnost telmisartanu snižuje riziko amlodipinem indukované tvorby periferních otoků. Je rovněž důležité, že telmisartan i amlodipin mají z rozsáhlých randomizovaných studiích dostatek evidence o příznivém ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality u širokého spekra pacientů s hypertenzí.

LITERATURA:

1. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension managemenent: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–2158
2. Ahrens K., Bramlage P.. Importance of a fixed combination of telmisartan and amlodipine for the treatment of hypertension. Drugs Today (Barc.) 2010;46:339–50.
3. Neldam S., Lang M. Fixed dose combination therapy with telmisartan and amlodipine 5 mg in nonresponders to amlodipine 5mg. J Clin Hypertens. 2009;11(Suppl s1):114 (P279)
4. Neldam S., Edwards C., Jones R. Switching patiens with uncotnrolled hypertension on amlodipin 10 mg to single –pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. Cuur Med Res and Opinion, 2011, Vol. 27, No 11, 1–9.
5. Littlejohn TW., Majul CR., Olvera R. et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patiens. J Clin. Hypertens 2009,11, 207–213.
6. White WB., Majul CR., Oigman W. et al.: Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension. Blood Press Monit., 2010,15,4, 205–212.
7. Littlejohn TW., Majul CR., Oigman W. et al.: Telmisartan in combination with amlodipin provides an effective treatment option for patiens with diabetes with diabetes: sub-analysis from a factorial design study: Presented at 24th Annual Scientific Meeting American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
8. Littlejohn TW., Majul CR., Oigman W. et al: Efficacy of telmisartan in combination with amlodipin in obese hypertensive patiens: sub-analysis from a factorial design study. Presented at 24th Annual Scientific Meeting American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
9. Littlejohn TW., Majul CR., Oigman W. et al: Combination of telmisartan with amlodipine provides an effective treatment option for patiens with elevated systolic hypertension: sub-analysis from a factorial design study. Presented at 24th Annual Scientific Meeting American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
10. Faruqui AA. Evaluation of safety and efficacy of telmisartan-amlodipin combination in treating hypertension. J Indian Med. Assoc. 2008, 106, 612–614.
11. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;:1547–59

Glucobay®

od 1. 4. 2012 plně hrazeno ZP*

Ochrana před nebezpečím glukózové toxicity[1,2]

od 1. 4. 2012 plně hrazeno ZP*

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Glucobay 50 a 100
Složení: Glucobay 50: 1 tableta obsahuje 50 mg Acarbosum, Glucobay 100: 1 tableta obsahuje 100 mg Acarbosum **Indikace:** Doplňková léčba ve spojení s dietou u pacientů s diabetes mellitus,prevence vzniku diabetu typu 2 u jedinců s porušenou tolerancí glukózy, ve spojení se cvičením a dietou. **Dávkování a způsob podání:** Doplňková léčba ve spojení s dietou u pacientů s diabetes mellitus. Zpočátku 3krát denně 1 tableta Glucobay 50 nebo 3krát denně 1/2 tableta Glucobay 100. Postupně se dávka zvyšuje až na 3krát denně 2 tablety Glucobay 50 nebo 3krát denně 1 tableta Glucobay 100. Někdy je potřebné dávku zvýšit až na 3krát denně 200 mg přípravku Glucobay. Dávky se zvyšují po 4 až 8 týdnech. Není-li pacientova klinická odpověď přiměřená, i později. Pokud se i při dodržování diety vyskytnou nežádoucí účinky, dávka by se dále neměla zvyšovat a pokud je potřeba, dávka se sníží. Průměrná dávka je 300 mg přípravku Glucobay/den, což odpovídá 3×2 tablety Glucobay 50/den nebo 3×1 tableta Glucobay 100/den. Prevence vzniku diabetu typu 2 u jedinců s porušenou tolerancí glukózy. Léčba by měla být zahájena s dávkou 50 mg jednou denně a postupně během 3 měsíců zvyšována až na 3×100 mg. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na akarbosu a/nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku, chronické střevní onemocnění spojené s poruchami trávení a vstřebávání. Stavy, které se mohou zhoršit následkem zvýšené tvorby střevních plynů (např. Roemheldův syndrom, velké kýly, obstrukce a ulcerace tlustého střeva) a u pacientů s těžšími poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 25 ml/min). **Zvláštní upozornění a opatření:** V individuálních případech se může vyskytnout asymptomatické zvýšení jaterních enzymů. Proto by se měli jaterní enzymy během prvních 6–12 měsíců léčby monitorovat. V hodnocených případech byly tyto změny po ukončení léčby přípravkem Glucobay reverzibilní. Bezpečnost a účinnost přípravku Glucobay u pacientů do 18 let nebyla stanovena. **Interakce:** V průběhu léčby přípravkem Glucobay sacharóza (třtinový cukr) a potraviny sacharózu obsahující často vedou ke střevnímu diskomfortu či dokonce k průjmu následkem zvýšené fermentace cukrů v tlustém střevě. Cholestyramin, střevní adsorbencia a trávicí enzymy mohou ovlivňovat působení přípravku Glucobay. Proto je třeba se vyvarovat jejich současnému podávání. Současné podávaní přípravku Glucobay a neomycinu (perorálně) může vést k zvýšení redukce krevní glukózy po jídle a k zvýšení frekvence a závažnosti gastrointestinálních nežádoucích účinků. Jestliže jsou symptomy závažné, přechodné snížení dávky by mělo být zváženo.**Těhotenství:** Glucobay by se neměl podávat během gravidity, neboť z kontrolovaných klinických studií nejsou dostupné žádné informace o použití u gravidních žen. **Kojení:** Podávání přípravku Glucobay během laktace se nedoporučuje.**Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nejsou dostupné žádné údaje o tom, že by Glucobay snižoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Při nedodržení předepsané diabetické diety mohou být zesíleny střevní nežádoucí účinky (flatulence, průjem). Dalšími nežádoucími účinky mohou být gastrointestinální a abdominální bolesti, nauzea, zvracení, dyspepsie. Pokud se rozvinou velmi obtěžující potíže i při dodržení předepsané diety, pacient se musí poradit s lékařem a dávka se přechodně nebo trvale sníží. U pacientů, kteří užívali doporučenou dávku 150–300 mg přípravku Glucobay/den byly vzácně pozorovány klinicky relevantní abnormální testy jaterní funkce. Abnormální hodnoty mohou být přechodné při pokračujícím užívání přípravku Glucobay. **Předávkování:** Předávkování Glucobay při současném příjmu potravy a/nebo nápojů obsahujících cukry (polysacharidy, oligosacharidy, disacharidy) může vyvolávat meteorismus, flatulenci a průjem. Není-li předávkování přípravkem Glucobay spojeno s příjmem potravy, výrazné střevní symptomy nelze očekávat. Při předávkování by pacient neměl přijímat nápoje nebo jídla obsahující cukry (polysacharidy, oligosacharidy, disacharidy) v následujících 4 až 6 hodinách. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Druh obalu a velikost balení:** PP-foil blistr, papírová krabička; v ČR – Glucobay 100:30,120 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer Pharma AG, Berlin, Německo. **Registrační číslo:** 18/061/87 -A/C, 18/061/87 -B/C. **Datum poslední revize textu:** 11. 11. 2011. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Reference:
1. Hanefeld M, Schaper S. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6(2):153-163. **2.** SPC Glucobay 50, Glucobay 100 tablety

Další informace získáte na adrese:
Bayer Healthcare, Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, www.bayer.cz

*Maximální cena pro konečného spotřebitele od 1. 4. 2012 nepřekračuje maximální možnou úhradu pro konečného spotřebitele **www.sukl.cz** a je tvořena cenou původce uplatňovanou původcem od 1. 4. 2012, napočtením maximální obchodní přirážky podle cenového předpisu MZD č.1/2012/FAR a DPH.

BAYER Bayer HealthCare

LCZGMA/2012/032

Ohlédnutí za konferencí v Mikulově

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Ve dnech 13.–15. 10. 2011 se konala v Mikulově XXVIII. konference České společnosti pro hypertenzi, XX. konference Pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS a XVI. konference Pracovní skupiny srdečního selhání ČKS. Konference se konala v příjemném prostředí mikulovského zámku, v reprezentačním sále, a sesterská sekce pak v nádherné Sala terrena, z jejichž ochozů se otevíral malebný výhled na Mikulov a okolí, zvláště ve slunečních podzimních dnech. Opět jsme využili přízemí vlastního zámku, kde byla uspořádána výstava firem a posterová sekce. Nádvoří a přilehlé ochozy poskytovaly možnost setkání, diskuzí i odpočinku v době mezi jednotlivými odbornými bloky a zahrada zámku pak možnost občerstvení či obědů. Nad zámkem vlála vlajka se symboly naší konference.

Záštitu nad celou akcí přijala celá řada významných osobností: hejtman Jihomoravského kraje JUDr. Michal Hašek, starosta města Mikulov Rostislav Koštial, děkan Lékařské fakulty Masarykovy univerzity prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., ředitel Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně Ing. Petr Koška, MBA.

Po krátkém oficiálním zahájení konference probíhal první blok s názvem „Léčba hypertenze“. Zazněly přednášky Léčba renovaskulární choroby, Prevence mozkových příhod u hypertenzních pacientů s fibrilací síní, Potenciál amlodipinu v prevenci KV příhod, Současná léčba hypertenze u diabetu, dále přednáška o hodnocení tuhosti stěny tepen a benefit léčby spironolaktonem u pacientů s rezistentní hypertenzí. Přednášeli především členové výboru České společnosti pro hypertenzi a hned v úvodu zazněla bohatá diskuze. Následoval blok „Hypertenze, diabetes mellitus a metabolický syndrom“, kde bylo prezentováno 6 přednášek za předsednictví prof. Rosolové a prof. Špinara.

V polední přestávce probíhala moderovaná diskuze u první poloviny posterů. Dále dvě firemní sympózia společnosti Servier, s.r.o. a společnosti Berlin-Chemie.

Po obědě následovalo slavnostní zahájení konference a blok slavnostních přednášek. V rámci slavnostního zahájení vystoupili prof. Souček, prof. Filipovský, prof. Cífková, prof. Vítovec a starosta města Mikulova R. Koštial. Následovalo udělení cen České společnosti pro hypertenzi za nejlepší publikovanou originální práci v období 2010–2011, kde vystoupili se svými přednáškami za 1. a 2. místo MUDr. J. Rosa a Mgr. M. Pintérová a za 3. místo MUDr. Z. Šomlóová. Čestné členství ČSH převzal prof. K. Narkiewicz z Gdaňska. Slavností přednáška prof. K. Narkiewicze měla název „Obstructive sleep apnea. State-of-the-art“. Další slavnostní přednášku přednesl prof. M. Reincke z Mnichova s názvem „German registry on primary aldosteronism“. Závěrečný blok se věnoval problematice srdečního selhání, který předsedali a moderovali prof. Vítovec a prof. Špinar. Úvodní přednášku „Blokáda mineralokortikodních receptorů v léčbě srdečního selhání“ přednesl prof. Hradec. Uvítací recepce a společenský večer probíhaly v zámeckém sále do pozdních hodin.

obr. 1: *Slavnostní přednáška profesora Narkiewicze*

Páteční ranní blok patřil již tradičně experimentální hypertenzi, kterou řídili doc. Zicha a prof. Červenka. V bloku bylo předneseno 6 sdělení. Druhý dopolední blok byl věnován sekundární hypertenzi. Byly prezentovány práce týkající se primárního hyperaldosteronizmu a vztahu katecholaminů k aortální tuhosti a vztahu parametrů levé komory k feochromocytomu.

V době oběda byla moderovaná diskuze u druhé části posterů a firemní sympózium společnosti Abbott.

Odpolední bloky byly věnovány preventivní kardiologii, první s názvem „Fetální vývoj a těhotenství a následné riziko civilizačních chorob“, dále společný blok ČSH a ČKS s názvem „Kouření“, kde byl prezentován současný stav a dlouhodobé trendy kouření prof. Cífkovou. Vztah aktivního kouření ke kardiovaskulárnímu systému prof. Aschermannem a pasivní kouření – podceňovaný rizikový faktor – prof. Rosolovou. Závěrečný blok problematice alkoholu z pohledu psychiatra, hematologa a kardiologa. Večer následoval společenský program, který končil v pozdních nočních hodinách. V rámci večera vystoupil Petr Spálený.

Sobota byla věnována variím a poslední blok vrcholil problematiku „HOT Topics“. Prof. Špinar přednesl studie FARIM, prof. Widimský studie HORAS, prof. Cífková hovořila o úmrtnosti na CMP, doc. Seidlerová o soli a kardiovaskulárním riziku, prof. Monhart o studii SHARP, doc. Mayer jr. o studii ROCKET-AF a ARISTOTLE a doc. Mayer o studii AIM-HIGH.

Sesterská sekce probíhala v pátek v Sala terrena. Měla 5 bloků a v každém zazněly 3–4 přednášky. Byla hojně navštívena s bohatou diskuzí. Zúčastnila se skoro stovka sester z celé republiky.

Hlavními sponzory konference byly firmy Abbott a Servier.

Sponzory Apotex, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, NYCOMED, Pfizer, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceuticals CR. Dále 15 vystavovatelů a 4 mediální partneři.

Všem patří dík, protože bez jejich pomoci bychom tuto úspěšnou akci nemohli pořádat.

Těšíme se na další setkání hypertenziologů, tentokrát v malebném prostředí Českého Krumlova.

ASPIRIN® PROTECT

Acidum acetylsalicylicum

Šetrnější prevence
kardiovaskulárních příhod[1,2]

OD 1. 5. 2012 V KALENDÁŘNÍM BALENÍ

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Aspirin Protect 100

Složení: Enterosolventní tableta. Acidum acetylsalicylicum 100 mg.

Indikace: Primární prevence u osob, které jsou podle SCORE v 10 % riziku kardiovaskulárního úmrtí v horizontu 10 let (guidelines ESC). Léčba akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris. Sekundární prevence u manifestní aterosklerózy (AP, st.p. IM, CMP nebo TIA). Po cévních intervencích, např. PTCI, CABG, endarterektomii, nebo shuntu.

Dávkování a způsob podání: Primární prevence: 100 mg/den. Sekundární prevence a po cévních intervencích: 100 až 300 mg/den. Podezření na akutní IM nebo NSAP: co nejdříve podat 200 až 300 mg, pouze v této indikaci je nutné tablety rozkousat.

Kontraindikace: Přecitlivělost na jakoukoli složku. Hemoragická diatéza. Akutní vřed trávicího ústrojí. Předchozí výskyt astmatu indukovaného salicyláty či NSA. Kombinace s metotrexátem >15 mg týdně. Poslední trimestr těhotenství. Vážné selhání srdce, ledvin nebo jater. Věk do 18 let.

Zvláštní upozornění a opatření: Opatrnost je nutná při hypersenzitivitě na analgetika/protizánětlivé látky/antirevmatika a v případě dalších alergií, anamnéze vředové choroby nebo krvácení do GIT, současné léčbě antikoagulancii, a poruše funkce ledvin a jater. Ibuprofen tlumí účinek ASA. ASA může vyvolat bronchospasmus, astmatický záchvat nebo alergickou reakci, zejména při alergii, astmatu, nosních polypech nebo chronickém respiračním onemocnění. Vliv ASA na krvácivost přetrvává i několik dní, může být i větší chirurgické krvácení. Při hyperurikémii může ASA způsobit dnu a oslabit účinek urikosurik.

Interakce: Opatrnost je třeba u metotrexátu v nižší dávce, ibuprofenu, antikoagulancií, trombolytik, jiných inhibitorů agregace. Kombinace ASA a NSA, SSRI nebo alkoholu je riziková stran ulcerace a krvácení do GIT. ASA zvyšuje hladinu digoxinu a kyseliny valproové. ASA potencuje účinek PAD (SUR). Kombinace s diuretiky nebo ACE-I snižuje GF. Kortikosteroidy zvyšují vylučování ASA, po jejich vysazení hrozí předávkování.

Těhotenství: ASA v dávce do 150 mg/den smí být užívána pouze po striktním zvážení rizika-přínosu. Podávání ASA je v posledním trimestru kontraindikováno se striktně limitovanou výjimkou v kardiologii a porodnictví.

Kojení: Vyšší dávky jsou překážkou kojení.

Nežádoucí účinky: Onemocnění celého GIT s typickými symptomy. Vzácně zánět nebo vředy GIT. Velmi vzácně krvácení do GIT, perforace. Krvácení různých lokalizací a závažnosti s možnou následnou anemií. Hypersenzitivita, astmatický záchvat, velmi vzácně až anafylaktický šok. Přechodné snížení funkce jater, zvýšení transamináz. Závratě, tinitus.

Předávkování: Chronická otrava může být špatně rozeznatelná, symptomy jsou nespecifické: závratě, tinitus, hluchota, pocení, nevolnost a zvracení, bolest hlavy, dezorientace. Základním znakem akutní intoxikace je porucha ABR, dále tachypnoe, hyperventilace, pocení, hyperpyrexie, nekardiální plicní edém, arytmie, selhání oběhu, poruchy minerálové balance, neurologické příznaky, křeče, gastrointestinální potíže, hyper nebo hypoglykémie. Hlavně je nezbytné urychlení exkrece a obnovení elektrolytové a acidobazické rovnováhy. Doporučuje se výplach žaludku, živočišné uhlí, úprava tekutin a elektrolytů, forsírovaná alkalická diuréza, event. hemodialýza.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Při teplotě do 25 °C.

Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer Pharma AG, Berlín, Německo. **Registrační číslo:** 16/093/98-C **Datum revize textu:** 4. 8. 2011.

Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Reference:

1. Darius H. Pharm Ztg 2006; 34: 3090-8, 2. Dammann, Gastroenterology International 1998; 11: 205-216

Další informace získáte na adrese:

Bayer Healthcare, Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, www.bayer.cz

L.CZ.GM.02.2012.0032

Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci

Výbor ČSH díky kontinuální podpoře firmy Servier s.r.o. pravidelně uděluje ceny za nejlepší publikované originální práce pro autory mladší 40 let, členy ČSH, za uplynulé 12měsíční období (vždy od 1. 4. do 31. 3. následujícího roku). Výbor ČSH se domnívá, že tvůrčí práce mladých členů společnosti je velmi důležitá a je třeba ji všemožně podporovat.

VÝSLEDKY ZA UPLYNULÉ OBDOBÍ

1–2. místo

MUDr. Ján Rosa, Ph.D.

III. interní klinika Praha

Pierre Boyer předává ocenění MUDr. Jánu Rosovi (1. a 2. místo)

Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy.

Rosa J., Raška I., Wichterle D., Petrák O., Štrauch B., Šomlóová Z., Zelinka T., Holaj R., Widimský J. Hypertens Res. 2011 Mar; 34(3): 296–300.

The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. Šomlóová Z., Widimský J., Rosa J., Wichterle D., Štrauch B., Petrák O., Zelinka T., Vlková J., Mašek M., Dvořáková J., Holaj R. J. Hum Hypertens. 2010 Oct; 24 (10): 625–30.

Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. Petrák O., Štrauch B., Zelinka T., Rosa J., Holaj R., Vránková A., Kasalický M., Kvasnička J., Pacák K., Widimský J. Hypertens Res. 2010 May; 33(5): 454–9,

Determination of Metanephrine and Normetanephrine in Blood Plasma by HPLC with Electrochemical Detection. A. Vránková, T. Škramlíková, J. Widimský Jr., T. Zelinka, O. Petrák, R. Holaj, B. Štrauch, J. Rosa, J. Škrha, Z. Jůzová Chem. Listy 104, 2010 Apr; 251–256.

1–2. místo

Mgr. Mária Pintérová

Fyziologický ústav Akademie věd ČR, Praha

Oceněná Mgr. Mária Pintérová (1. a 2. místo)

Pintérová M., Karen P., Kuneš J., Zicha J.: Role of nifedipine-sensitive sympathetic vasoconstriction in maintenance of high blood pressure in SHR: effect of Gi-protein inactivation by pertussis toxin. J Hypertens 28: 969–978, 2010.

3. místo

MUDr. Zuzana Šomlóová

III. interní klinika Praha

The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism.

Gratulace pro MUDr. Zuzanu Šomlóovou (3. místo)

Šomlóová Z., Widimský J., Rosa J., Wichterle D., Štrauch B, Petrák O., Zelinka T., Vlková J., Mašek M., Dvořáková J., Holaj R. J. Hum Hypertens. 2010 Oct; 24(10): 625–30.

Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. Rosa J., Raška I., Wichterle D., Petrák O., Štrauch B., Šomlóová Z., Zelinka T., Holaj R., Widimský J.

Hypertens Res. 2011 Mar; 34 (3): 296–300.

Vyhlášení cen za uplynulé období bude provedeno na konferenci ČSH v Českém Krumlově (4.–6. 10. 2012).

Termín pro zaslání přihlášek byl 31. 3. 2012.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr. CSc.
III. interní klinika
Centrum pro hypertenzi VFN
a 1. LF UK
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2
jwidi@lf1.cuni.cz

4.–6. října 2012
ČESKÝ KRUMLOV
XXIX. konference České společnosti pro hypertenzi
XXI. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS
XVII. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS

Zimní škola hypertenze – St. Moritz 2012

MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.
III. interní klinika, VFN a 1. LF UK

Evropská společnost pro hypertenzi pořádá každoročně několik významných vzdělávacích akcí, které jsou určeny pro lékaře, kteří se ve své každodenní praxi zabývají pacienty s arteriální hypertenzí. Pro začínající lékaře je určena letní škola hypertenze, pro pokročilé pak zimní škola hypertenze. Letošní zimní škola hypertenze se pořádala ve švýcarských Alpách, a to v proslulém městečku Svatý Mořic. Milovníci lyžování jistě znají toto místo, kde slunce svítí 322 dnů v roce a okolní svahy poskytují ideální podmínky pro lyžování.

Semináře jsou důmyslně rozděleny do dvou bloků, ranního a večerního, takže zbude dostatek prostoru pro zimní radovánky. Témata seminářů jsou velmi pestrá a pokrývají celou šíři problematiky arteriální hypertenze včetně diagnostiky, léčby a jejích komplikací. Letos se zúčastnilo přes 30 lékařů, a to nejen z Evropy, ale i Spojených států amerických. Přednášeli uznávaní odborníci v dané problematice z celé Evropy. Navíc byla snaha udělat tyto přednášky co nejvíce interaktivní, což podněcovalo k široké diskuzi k daným tématům.

Úvodní přednášky patřily **profesor G. Manciovi** (Itálie) a věnovaly se současným doporučením pro léčbu a diagnostiku hypertenze. Dokument označený jako přehodnocení guidelines z roku 2009 [1] sice ve světle nových studií přináší řadu změn jako je větší důraz na kombinační léčbu. Zejména pak výhodnou kombinaci blokátorů RAAS s blokátory kalciového kanálu. Rozšiřují indikační spektrum o hypertenzi ve vysokém věku a přinášejí kritické zhodnocení cílových hodnot krevního tlaku, zvláště u vysoce rizikové populace, nemocných s chronickým renálním selháním, proteinurií a diabetiků. Nicméně i přes všechna naše aktuální poznání zůstává ohledně léčby hypertenze řada nejasností:

- Máme farmakologicky léčit lehkou hypertenzi bez orgánových změn s dosud nízkým či středně významným KV rizikem?
- Máme léčit lehkou hypertenzi ve vysokém věku a snažit se dosáhnout cílových hodnot pod 140/90 mm Hg?
- Máme léčit diabetika či nemocného po CMP či jiné KV příhodě s vysokým normálním tlakem?
- Jaké jsou nejnižší bezpečné hodnoty krevního tlaku, kterých bychom se měli snažit léčbou dosáhnout za různých klinických stavů?

To jsou jen některé z položených otázek, na které neznáme odpovědi a bude třeba dalších studií k jejich objasnění. Jak profesor Mancia sdělil, nová guidelines se chystají až na přesrok a budou prezentována na výročním sjezdu ESH v Milaně v roce 2013.

obr. 1: *Kostel v St. Moritzi*

(V češtině byl komentář k přehodnocení guidelines z roku 2009 publikován profesor J. Widimským jr. v časopisu Cor et Vasa [2]*).*

O vlivu vegetativního nervového systému na kardiovaskulární aparát pohovořil **profesor K. Narkiewitz** (Polsko). Neopomenul zmínit nové možnosti v léčbě farmakorezistentní hypertenze, a to renální denervaci. Zatím však nemáme dostatek klinických dat, která by potvrdila jednoznačný a dlouhodobý benefit z této metody. Jinou léčbou, jež zatím zůstala trochu opomenuta je baroreflexní stimulace. První publikované práce přinášejí slibné výsledky [3]. Na druhou stranu je jistá nevýhoda v nutnosti podkožní implantace stimulátoru s elektrodami do oblasti obou karotických sinů, což sebou nese i vyšší riziko komplikací.

Přednášky věnované endokrinní hypertenzi patřily tradičně **profesor J. P. Rossimu** (Itálie). Převážnou většinu věnoval primárnímu hyperaldosteronismu, zejména úskalím spojeným s diagnostikou této nejčastější formy endokrinní hypertenze. Prezentoval recentní dosud nepublikované výsledky studie AVIS zaměřené na separované odběry z nadledvinných žil. Tato metoda se používá k určení podtypu primárního hyperaldosteronismu (idiopatická či aldosteron produkující forma) a dosud chybí přesné postupy jak v provádění, tak v hodnocení. Studie byla prováděna retrospektivním hodnocením dat z 23 center z Evropy, Asie, Austrálie a Severní Ameriky z let 2005–2010. Získáno bylo více než 2 500 výsledků separovaných odběrů. Separované odběry z nadledvinných žil se tak ukázaly jako bezpečná metoda s extrémně nízkým rizikem vážných komplikací (ruptura adrenální žíly pouze v 0,57 % případů). Procento komplikací se však liší mezi jednotlivými centry a závisí na počtu invazivních radiologů provádějících tento výkon. Nejvyšší počet komplikací byl zaznamenán v centru, kde se střídalo více než sedm radiologů. Rozdíly jsou také v množství pacientů, kteří podstupují AVS v jednotlivých centrech, medián byl 77 % (kolísá od 40 do 100 %). Zdá se, že určitou roli, zde mohou hrát finance,

neboť nejdražší je tato metoda v Severní Americe, zatímco v Evropě patří k nejlevnějším. Stejně tak jsou rozdíly v technice provádění (sekvenční 63% vs současně oboustranná 37%), nedostatečně je také využívaná stimulace pomocí ACTH (53 % všech center). Studie také potvrdila co už je dlouhou dobu známo, a to absenci sjednocujících kritérií pro indexy selektivity, lateralizace a kontralaterální supresi. Každé centrum využívá rozdílné hodnoty. Překvapivě existují i centra, která k hodnocení používají absolutní hodnoty zjištěných hormonů, což musí být zatíženo obrovskou chybou a jistě není vhodným postupem. Kompletní výstupy z této studie byly publikovány v časopise Hypertension.

Dále profesor Rossi demonstroval zajímavou práci publikovanou v aktuálním čísle časopisu Hypertension zaměřenou na analýzu mutací genu *KCNJ5* [4], který kóduje jeden z káliových kanálů obsažený hojně v zona glomerulóza nadledvin a jehož funkce spočívá v udržování membránového potenciálu. Porucha tohoto kanálu vede k nadměrné depolarizaci a růstu buněk provázené kontinuální nadprodukcí aldosteronu [5]. Germinální mutace v tomto genu byla popsána v souvislosti s familiárním hyperaldosteronismem 3. typu, a to v rodině s výskytem těžké hypertenze na podkladě primárního hyperaldosteronismu s objemnými bilaterálními expanzemi nadledvin s rozvojem onemocnění v dětském věku [6]. Mutace tohoto genu by tedy mohla vysvětlit příčinu vzniku primárního hyperaldosteronismu a z toho důvodu vznikla práce, na které se podílela řada evropských center s cílem analyzovat prevalenci mutace *KCNJ5* u neselektované populace pacientů s primárním hyperaldosteronismem. Zárodečná mutace nebyla ve vyšetřovaném souboru zachycena. Výskyt somatické mutace genu KCNJ5 byl ve 34 % pacientů s aldosteron produkujícím adenomem, více u žen, mladších jedinců a je spojena s vyššími předoperačními hladinami aldosteronu. Mutace je tak spojena s více hormonálně aktivními formami aldosteronismu.

Profesor Kjeldsen (Norsko) na Seveřana ve velmi plamenné řeči vyvrátil výsledky metaanalýzy publikované v roce 2010, která dávala do souvislosti léčbu sartany s vznikem nádorových onemocnění [7]. Tato metaanalýza obsahovala řadu metodologických chyb. A následné rozsáhlé metaanalýzy zahrnující přes 320 000 pacientů z různých studií neprokázaly vyšší výskyt nádorových onemocnění či smrti v důsledku onkologického onemocnění u pacientů léčených ACE inhibitory, sartany či jejich kombinací [8, 9].

Profesor G. Parati (Itálie) se zabýval problematikou hypertenze bílého pláště a maskované hypertenze. Asi nejzajímavější částí jeho přednášek byla rozsáhlá studie vlivu vysokých nadmořských výšek na kardiovaskulární aparát, která probíhala v Himalájích. Jednalo se o randomizovanou dvojitě zaslepenou studii s telmisartanem kontrolovanou placebem na 46 zdravých dobrovolnících ve výšce 6 400 metrů nad mořem. Podrobnosti této zajímavé a naprosto unikátně organizované akce jsou uvedeny na http://highcare2008.eu.

O dopadu vysokého krevního tlaku na mikrocirkulaci pohovořil **profesor H. Struijker Boudier** (Holandsko) a následně ho doplnil **profesor S. Laurent** (Francie) přednáškou zaměřenou na tepennou tuhost a hodnoty centrálního krevního tlaku. Složitý vztah genetiky a kardiovaskulárních onemocnění byl nastíněn v poutavé přednášce **profesor A. Dominiczaka** (Anglie). Řada sdělení byla věnována poškození cílových orgánů (hypertenze a CNS (**profesor A. Cocca**, Španělsko); hypertenze a srdeční selhání (**A. Manolis**, Řecko); hypertenze a ledviny (**profesor J. Redon**, Španělsko) a nebyla opomenuta ani problematika antikoagulační a antiagregační léčby u hypertoniků (**profesor H. Struijker Boudier**) či obtíže léčby hypertenze ve stáří (**profesor S. Kjeldsen**). Jednu z posledních přednášek měla **profesor R. Cífková** a byla zaměřena na léčbu hypertenze v těhotenství.

Výčet není zdaleka kompletní a jistě se k některým zajímavým tématům vrátím v příštích článcích. Nelze však nezmínit i vynikající přednášky profesor P. Sleighta (Anglie), který s typickým anglickým humorem pravidelně přispíval do všech diskuzí. Zejména příjemným oživením bylo jeho závěrečné sdělení o vlivu hudby a ticha na kardiovaskulární aparát [10].

Co říci závěrem? Pokud mám toto setkání zhodnotit, pak musím přiznat, že předčilo moje očekávání. Vynikající organizace a koncepce přednášek, spojení sportovních aktivit a vzdělávání, a v neposlední řadě možnost diskuze na mezinárodní úrovni, patří k hlavním přednostem této akce. Zimní školu hypertenze bych doporučil nejen lékařům úzce se specializujícím na problematiku arteriální hypertenze, ale všem odbornostem. Velký dík zde patří zejména profesorce Renatě Cífkové, která je hlavním organizátorem celé této akce.

LITERATURA:

1. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of hypertension. Nov 2009;27(11):2121–2158.
2. Widimský J. jr. Komentář k přehodnocení evropských doporučení léčby arteriální hypertenze. Cor et vasa. 2010;52(1–2):75–77.
3. Scheffers IJ., Kroon AA., Schmidli J., et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. Journal of the American College of Cardiology. Oct 5 2010;56(15):1254–1258.
4. Boulkroun S., Beuschlein F., Rossi GP., et al. Prevalence, Clinical, and Molecular Correlates of KCNJ5 Mutations in Primary Aldosteronism. Hypertension. Jan 23 2012.
5. Choi M., Scholl UI., Yue P., et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science. Feb 11 2011;331(6018):768–772.
6. Geller DS., Zhang J., Wisgerhof MV., Shackleton C., Kashgarian M., Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Aug 2008;93(8):3117–3123.
7. Sipahi I., Debanne SM., Rowland DY., Simon DI., Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. The lancet oncology. Jul 2010;11(7):627–636.
8. Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen SE., et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. The lancet oncology. Jan 2011;12(1):65–82.
9. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138, 769 individuals. Journal of hypertension. Apr 2011;29(4):623–635.
10. Bernardi L., Porta C., Sleight P. Cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory changes induced by different types of music in musicians and non-musicians: the importance of silence. Heart. Apr 2006;92(4):445–452.

X. sympózium Arteriální hypertenze: současné klinické trendy

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

4. 4. 2012 se konal již X. ročník sympózia Arteriální hypertenze: současné klinické trendy v tradičních prostorách Novoměstské radnice v Praze. Hlavním organizátorem celé akce bylo Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky VFN a 1. LF UK v Praze a Česká společnost pro hypertenzi (ČSH). Celá akce byla pořádána ve spolupráci s dalšími dvěma odbornými společnostmi, Českou internistickou a Českou kardiologickou společností, a zúčastnilo se jí asi 350 účastníků z České i Slovenské republiky.

Metabolické aspekty, Varia

Profesor Svačina se spoluautory analyzoval výsledky epidemiologického průzkumu výskytu obezity a komorbidit v České a Slovenské republice. Byl zjištěn významný vztah hypertenze k obezitě a věku. Výskyt hypertenze v celém souboru činil 22 %, zatímco u obézních jedinců 45 %.

Primář Sucharda se zabýval bariatrickou chirurgií ve vztahu k ovlivnění rizika kardiovaskulárních příhod. Je nepochybné, že bariatrická chirurgie je dnes nejúčinnější léčbou těžké obezity a vede nejen k příznivému ovlivnění BMI a diabetu, ale i ke snížení rizika KV komplikací. Ovlivnění TK bariatrickými výkony je pozorováno zejména v prvých měsících po chirurgickém výkonu a je méně významné ve srovnání s ovlivněním diabetes mellitus.

Profesor Haluzík se věnoval kardiovaskulárním účinkům inkretinové léčby. Bylo prokázáno protektivní působení GLP-1 agonistů i gliptinů na myokard a endoteliální funkci. Inkretinová léčba vede také k mírnému snížení krevního tlaku a tělesné hmotnosti. V současné době probíhá celá řada studií zkoumajících dlouhodobý vliv inkretinové léčby na KV komplikace.

Profesorka Rosolová diskutovala léčbu vysokého normálního krevního tlaku (VNTK) v primární a sekundární prevenci KV onemocnění. Dle současných doporučení není vhodné užívat antihypertenzní léčbu u všech osob s VNTK. Farmakologická antihypertenzní léčba je vhodná pouze v případě existence subklinického orgánového poškození typu mikroalbuminurie. Podle některých názorů je vhodné zvážit nasazení antihypertenzní léčby u všech osob s VNTK a vyšším KV rizikem (≥ 5 % dle SCORE).

Doktor Štrauch analyzoval nejčastější příčiny noncompliance k farmakologické léčbě hypertenze. Obecně se jedná o poměrně častý fenomén, neboť pravidelné užívání všech doporučených a předepsaných antihypertenzních léků je pozorováno jen u cca 50 % všech hypertoniků. Tyto výsledky byly získány díky stanovování hladin antihypertenziv. Noncompliance vede ke zhoršení kontroly hypertenze a k vyššímu riziku KV komplikací. Edukace pacienta či případně jeho okolí je nezbytnou součástí léčebné strategie.

Docent Holaj podal stručný přehled o lécích zvyšujících krevní tlak a potenciálně tak přispívajících ke vzniku rezistence na léčbu. V klinické praxi se jedná zejména o nesteroidní antirevmatika a analgetika, estrogeny, steroidy a imunosupresiva. Nověji byla popsána elevace TK i u inhibitorů angiogeneze a kináz a látek zvyšujících koncentrace HDL-cholesterolu (torcetrapib).

Těžká hypertenze, Renální denervace, Ledviny, Nadledviny

Profesor Widimský jr. stručně sumarizoval data týkající se prevalence rezistentní hypertenze a problémy její definice a diagnostiky. Existuje celá řada rizikových faktorů vzniku rezistence na léčbu včetně například nepřiměřené sekrece aldosteronu. Data ze studie ASCOT nasvědčují existenci rozdílů mezi kombinačními strategiemi a vznikem rezistence. Například ve studii ASCOT kombinace amlodipin/perindopril vedla k významnému snížení rizika vzniku rezistence ve srovnání s kombinací betablokátor/diuretikum.

Doktor Petrák demonstroval některé konkrétní chyby v terapii těžké hypertenze na velkém souboru nemocných z Centra pro hypertenzi ve VFN v Praze. V nemalém procentu pacientů se stále používá kombinace ACEI + sartan a výjimkou nejsou ani pacienti léčení troj- či čtyřkombinací léků blokujících systém renin-angiotensin-aldosteron nebo dokonce kombinací dvou léků ze stejné třídy.

Profesor Tesař se zabýval vztahem aldosteronu k progresi renálního selhání. Data z krátkodobých klinických studií ukazují na antiproteinurický efekt přidání antagonistů mineralokortikoidních receptorů do léčby hypertenze. Aldosteron je považován za rizikový faktor progrese renální insuficience.

Docent Zelinka diskutoval současné problémy diagnostiky primárního aldosteronismu, nejčastější přičiny sekundární hypertenze. Existuje celá řada faktorů, které mohou významně ovlivňovat stanovení parametrů osy renin-angiotensin-aldosteron, resp. poměr aldosteron/renin. Kromě antihypertenziv či hormonální antikoncepce je třeba věnovat pozornost i použité laboratorní technice, resp. možným rozdílům při použití měření přímého reninu či plasmatické reninové aktivity.

Tři přednášky ve stejném bloku se zabývaly současnými názory na používání renální denervace z pohledu invazivního kardiologa (profesor P. Widimský), neinvazivního kardiologa z hypertenzního centra (docent Ceral) a nefrologa (profesor Monhart). Přes určité nadějné výsledky je třeba považovat renální denervaci v současné době za převážně výzkumnou metodu. Chybí data z dlouhodobých studií na velkých souborech pacientů a efekt renální enervace na krevní tlak je jen minimálně ověřen 24hodinovým monitorováním krevního tlaku.

Léčebé aspekty

Profesor Filipovský analyzoval současné postavení diuretik v léčbě hypertenze. Diuretika stále patří a nejspíše i budou patřit mezi důležité antihypertenzní látky, zejména pro kombinační léčbu. Mezi diuretiky existují rozdíly v antihypertenzním účinku. Ze srovnávacích studií vyplývá, že chlortalidon má oproti hydrochlorothiazidu významnější antihypertenzní účinky a navíc i více dat týkajících se prevence kardiovaskulárních komplikací.

Profesor Linhart diskutoval současné postavení beta-blokátorů v léčbě hypertenze a ischemické choroby srdeční. Beta-blokátory představují velmi heterogenní skupinu z hlediska farmakodynamiky i farmakokinetiky. Mezi jednotlivými beta-blokátory existují i významné rozdíly v metabolických účincích na hladiny lipidů, glykémie a inzulinu.

Profesor Špinar se zabýval významem AT1-blokátorů (sartanů) v léčbě arteriální hypertenze. Díky velmi dobré toleranci a existující evidenci příznivého ovlivnění kardiovaskulárních komplikací (zejména ve vztahu ke snížení rizika CMP) vzrůstá počet indikací AT1-blokátorů u arteriální hypertenze. Mortalitní studie či nedávné metaanalýzy prokázaly, že AT1-blokátory jsou výhodné i u nemocných s hypertenzí a hypertrofií levé komory srdeční, hypertenzí a fibrilací síní či hypertenzí a diabetes mellitus.

Profesor Widimský jr. sumarizoval současné názory na použití fixní kombinace antihypertenziv v léčbě hypertenze. Současná guidelines, zejména přehodnocení Evropské společnosti pro hypertenzi, doporučují zvažovat fixní kombinaci dvou antihypertenziv (nejlépe v nižších dávkách) již při zahajování léčby hypertenze, zejména v případě vstupního TK ≥160/100 mm Hg. V současné době začínají být dostupné i fixní kombinace tří antihypertenziv, které jsou vhodné zejména u těžších forem hypertenze.

Profesorka Cífková se zaměřila na současné kontroverze týkající se postavení aliskirenu v léčbě hypertenze. Není pochyb o tom, že aliskiren, jediný perorálně účinný inhibitor reninu, má významné antihypertenzní účinky v závislosti na dávce až do 300 mg/den. Díky předčasně ukončené studii Altitude u nemocných s diabetes mellitus a vyšším KV rizikem (řada z nich však neměla vůbec hypertenzi) nedoporučuje Evropská léková agentura podávat aliskiren u pacientů s diabetes mellitus a poškozením ledvin, kteří již užívají ACE-inhibitory nebo sartany.

Profesor Widimský sr. sumarizoval nové britské směrnice pro léčbu hypertenze. Cílové hodnoty jsou dle těchto doporučení u nemocných ≤ 80 let < 140/90 mm Hg a u starších osob < 150/90 mm Hg. Tato doporučení rozšiřují indikace AMTK ve snaze snížit náklady na léčbu díky zpřesnění diagnostiky hypertenze bílého pláště. Ve farmakologické léčbě upřednostnují chlortalidon a indapamid oproti hydrochlorothiazidu.

Profesor Souček diskutoval současné názory na léčbu hypertenze starších osob a možnosti prevence vzniku demence antihypertenzní léčbou. Blokátory kalciových kanálů (nitrendipin) mají prokazatelnou účinnost i v primární prevenci vzniku demence.

obr. 1: *Hosté na X. sympóziu Arteriální hypertenze: současné klinické trendy*

Profesor Horký analyzoval klinické aspekty ranních vzestupů krevního tlaku. Podle dosavadních studií se zdá, že ranní vzestupy systolického TK o nejméně 20 mm Hg jsou spojeny s vyšším koronárním i cerebrovaskulárním rizikem. Účinná antihypertenzní léčba může příznivě ovlivnit tyto ranní hypertenzní výkyvy a tak snížit riziko KV komplikací.

Co říci závěrem?

Konal se již desátý ročník tohoto sympózia, zaměřeného na nejrůznější, převážně klinické oblasti problematiky vysokého krevního tlaku. Návštěvnost byla tradičně vysoká, na hranici možností prostor v Novoměstské radnici. O přesunutí celé akce jinam však neuvažujeme s ohledem na příjemné prostředí historických prostor radnice, blízkost 1. lékařské fakulty/pořádajícího Centra pro hypertenzi či sousedství s Karlovým náměstím.

Zda-li program sympózia naplnil očekávání, si rozhodne každý účastník sám na podkladě proběhlých přednášek či dostupných textů (monografie J. Widimský jr. a kolektiv, Arteriální hypertenze: současné klinické trendy X, Nakladatelství Triton 2012, str. 1–190).

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval všem aktivně vystupujícím za jejich pečlivě připravená sdělení, která významně přispěla k atraktivitě programu. Poděkování samozřejmě patří i agentuře Galen symposion s.r.o. a společnosti SUN za organizační a technické zajištění celé akce.

V neposlední řadě patří poděkování všem následujícím sponzorům, bez jejichž podpory by pořádání podobné akce bylo nepředstavitelné:

Hlavní sponzoři:
Abbott, Bayer, Boehringer Ingelheim, Servier, Teva, Zentiva.
Sponzoři:
Apotex, AstraZeneca, Berlin-Chemie Menarini, Celimed, Krka, Merck, Novartis, Nycomed, Pfizer, Pro.Med.CS, Sandoz.

Příští, již XI. ročník sympózia, se bude konat ve středu 3. 4. 2013 na Novoměstské radnici v Praze.

100leté výročí narození prof. MUDr. Jana Broda

prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc., FESC, FCMA
Klinika kardiologie IKEM Praha

profesor MUDr. Jan Brod

Profesor Brod se narodil 19. května 1912 v Novém Jičíně na Moravě. Studoval na lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze a promoval 27. 2. 1937 sub summis auspiciis. V roce 1938 emigroval před nacismem do Paříže, kde pracoval jako volontér v Hopital de Pitié. V srpnu 1939 dobrovolně vstoupil do Československé armády vytvořené ve Francii. Po porážce Francie v roce 1940 se odsunul do Anglie. Tam sloužil v Leamington Spa, Warwickshire. V roce 1942 požádal o vstup do 8. britské armády jako člen lékařského sboru 103. armádní polní nemocnice pod Paul Woodem jako velícím důstojníkem.

Při plavbě britským křižníkem do severní Afriky byl křižník torpédován nacistickou ponorkou a šel ke dnu. Profesora Broda pak zachránila jiná britská válečná loď ve Středozemním moři.

Prodělal s profesorem Woodem polní tažení v severní Africe, Sicílii a Itálii. Profesor Wood byl v té době vedoucím představitelem britské kardiologie. Konec války zastihl profesora Broda v hodnosti kapitána britské armády - Royal Army Medical Corps v jižní Itálii. O tom, jaký byl Brodův vztah k Woodovi svědčil i podepsaný fotografický portrét prof. Wooda, který visel v Brodově pracovně od založení Ústavu pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK) až do Brodovy emigrace.

V říjnu 1945 byl kapitán Brod demobilizován a začal pracovat na 1. interní klinice 1. LF UK v Praze vedené profesorem Hynkem.

Práce o patogeneze chronického srdečního selhání

Z I. interní kliniky pocházejí výtečné práce Broda a Fejfara o chronickém srdečním selhání. Brod s Fejfarem zjistili mechanismus vzniku nykturie. Odhalili, že zvýšenému vylučování moči a soli v noci předchází u pacientů s chronickým srdečním selháním nápadný vzestup průtoku krve ledvinami. Byli první, kdo prokázali význam ledvin pro vznik otoků při chronickém srdečním selhání. Své nálezy uveřejnili v zahraničí.

Ve 40. letech představoval dibenamin jedinou látku, která při infúzním podání byla schopna na několik hodin vyřadit vazokonstrikční podněty k cévám. Brod s Fejfarem prokázali, že během infúze dibenaminu stoupá průtok krve ledvinami a močí se vyloučí více soli. Kromě toho stoupá také minutový srdeční výdej, klesá periferní cévní odpor a centrální žilní tlak. Touto prací byly položeny základy vazodilatační léčby, která byla zavedena do klinické praxe teprve o 25 let později. Výsledky těchto prací také přednášel Brod na Světovém kardiologickém kongresu v Paříži v roce 1950.

V roce 1946 byl Brod na jednoroční stáži u profesora Smitha, světově známého nefrologa, ve Fyziologickém ústavu v New Yorku (stipendium Rockefellerovy nadace).

V roce 1949 byl Dr. Brod habilitován docentem vnitřního lékařství na 1. lékařské fakultě UK v Praze.

Spoluzakladatelem Ústavu pro choroby oběhu krevního

V roce 1951 byl založen ministerstvem zdravotnictví za důležité účasti náměstka ministra Dr. F. Kriegela Ústav pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK) v Praze – Krči. Založením Ústavu pro choroby oběhu krevního se podařilo vytvořit základnu k propojení klinické a experimentální činnosti, jejíž koncepce umožnila řešit výzkumné úkoly na evropské a v některých směrech i světové úrovni.

ÚCHOK byl třetím výzkumným ústavem kardiovaskulárních chorob na světě. Prvním byl Národní kardiologický ústav v Mexiko City v Mexiku, který vznikl v roce 1944 i za pomoci českého kardiologa, docenta Brumlika. Druhým byl National Institute for Cardiovascular Diseases v USA, v Bethesdě, založený v roce 1946.

Zástupcem ředitele a současně vedoucím vědecké rady ÚCHOK byla výrazná osobnost, skvělý vědec, pedagog a člověk Jan Brod, který přišel z I. interní kliniky 1. LF UK v Praze.

Při svém vzniku měl ÚCHOK klinické oddělení s 80 lůžky, RTG oddělení, biochemickou laboratoř, experimentální oddělení, vývojové dílny, oddělení dokumentace a statistiky včetně knihovny. V roce 1967 vznikla v něm také prvá koronární jednotka v Československu (Jan Hammer a Jan Buda).

Kromě medicíny měl profesor Brod široké zájmy – mezi jeho koníčky patřila hudba, výtvarné umění a historie. Nás mladé nemilosrdně zkoušel při vizitách. Zkoušel nás však také z reprodukcí obrazů, které byly na pokojích pacientů.

Výzkum etiopatogenze hypertenze

Výzkum hypertenze v ÚCHOKu se soustředil na etiopatogenezi esenciální hypertenze. Byl sledován vliv emoční zátěže a chladového testu na krevní oběh u hypertoniků a u normotoniků. Brod se svými spolupracovníky vypracoval sledování nejen celkové hemodynamiky, tj. minutového srdečního výdeje, krevního tlaku měřeného invazivně a propočteného periferního cévního odporu, ale sledovali současně také regionální průtoky a cévní rezistenci v nich – průtok krve ledvinami, průtok krve svaly, kůží a nepřímo i játry.

Emoční zátěž spočívala v odečítání čísla 17 od čísla 1194 postupně každé 2 sekundy za rytmu metronomu. Emoční zátěž trvala 4 minuty, během níž stoupl krevní tlak průměrně o 25 mm Hg u normotoniků, ale u hypertoniků byl vzestup krevního tlaku větší a trval mnohem déle po skončení emočního podnětu.

Brod se svými spolupracovníky zjistil, že během emočního podnětu dochází k vazokonstrikci ve splanchnické oblasti i v ledvinách, v kůži, ale ve svalech dochází k vazodilataci. Podle Broda a jeho spolupracovníků. Podstatou esenciální hypertenze je fixace oběhové reakce na emergentní situace. Přestavba hemodynamiky připomíná starou přípravu na boj nebo útěk (Canon), vývojový mechanismus z dávnověku, kdy organismus člověka se často musel připravit na „boj nebo útěk".

Práce z nefrologie

V 50. letech se stal docent Brod průkopníkem znalostí patogeneze, diagnostiky a léčby chronické glomerulonefritidy. Vypracoval také kritéria časného rozpoznání pyelonefritidy. V roce 1949 vydal velmi čtivou monografií „Klinická fyziologie a pathologie ledvin". Stal se také jedním ze zakladatelů International Society of Nephrology (ISN) a posléze i členem výboru této společnosti.

Byl prvním prezidentem druhého kongresu této společnosti v Praze v roce 1962.

Profesor Brod přednášel o dlouhodobé léčbě chronické glomerulonefritidy kortikoidy.

V roce 1962 vychází monografie „Ledviny, fysiologie, klinika", která byla později přeložena do němčiny i angličtiny.

První mezinárodní kardiologické sympózium po únoru 1948

V roce 1960 bylo uspořádáno v Praze ve dnech 22.–29. června pod záštitou Světové zdravotnické organizace (profesor Fejfar) a Československé kardiologické společnosti Mezinárodní sympózium o patogenezi esenciální hypertenze.

Sympózia se účastnili jen pozvaní řečníci, mezi které patřil tehdejší výkvět badatelů v oblasti hypertenze zahrnující jména jako: Sir Georgie Pickering, E. D. Freis, L. E. Hinkle, B. Hood, W. E. Miall, A. L. Mjasnikov, W. S. Peart, H. Selye, A. Zanchetti a další. Organizátorem byl Brod se svými spolupracovníky.

Zápisy ze sympózia obsahující 467 stránek vyšly anglicky ve Státním zdravotnickém nakladatelství Praha v roce 1961. Editory byli Cort J. H., Fencl V., Hejl Z., Jirka J., (všichni ÚCHOK).

Ředitelem ÚCHOK

V roce 1961 odchází ředitel ÚCHOK do důchodu a jeho nástupcem a druhým ředitelem se samozřejmě stal Jan Brod. Měl hluboké znalosti patofyziologie, kliniky i léčby kardiovaskulárních onemocnění. Byl také místopředsedou České kardiologické společnosti.

V roce 1962 byl Brod jmenován řádným profesorem vnitřního lékařství na 1. lékařské fakultě UK v Praze.

První kardiologický kurz a první atestace z kardiologie v ÚCHOK v roce 1957

V únoru a první polovině března 1957 byl uspořádán v ÚCHOK první kardiologický kurs pod záštitou Katedry interního lékařství Ústavu pro doškolování lékařů pro účastníky z celého Československa. Spiritus movens kursu byl docent Jan Brod. V kurzu dále přednášeli: Bergmann, Fejfar, Fodor, Ganz, Hejl, Linhart, Píša, Přerovský, Weber, Widimský a Zajíc. Kursy z kardiologie se od té doby opakují dodnes. Do konce roku 1968 bylo uspořádáno 5 kardiologických kurzů a také kurzy nefrologie. V roce 1957 se také konaly první atestace z kardiologie. Atestační misi tvořili prof. Weber, prof. Herles, doc. Brod, doc. Šmahel.

Prof. Brod patřil také mezi zakladatele International Society of Hypertension, což je myslím málo známo.

Také se velmi aktivně zapojil do Pražského jara a byl jedním z hlavních autorů Manifestu „2000 slov". Koncem roku 1969 emigroval do Spolkové republiky Německo. Měl i jiné možnosti (Anglie, Austrálie), ale rozhodl se pro Německo, přestože jeho matka zahynula v koncentračním táboře.

Tabulka 1: *Žáci a bývalí spolupracovníci prof. MUDr. Jana Broda*

Žáci a bývalí spolupracovníci profesora Broda v USA, Kanadě a ve Francii	Žáci a bývalí spolupracovníci profesora Broda v České republice	
† prof. MUDr. Tomáš Douša	† MUDr. Karel Bergmann	prof. MUDr. Jiří Jirka
prof. MUDr. Walter Ehrlich	MUDr. Nataša Čistoserdová	† MUDr. Jan Kasalický
† prof. MUDr. Vladimír Fencl	† MUDr. Rudolf Dejdar	MUDr. Jiří Linhart
prof. MUDr. Jiří Fodor	† prof. MUDr. Zdeněk Fejfar	prof. MUDr. Karel Matoušovic
prof. MUDr. Arnošt Froněk	RNDr. Marie Hana Fejfarová	Ing. Olga Mrhová
MUDr. Kitty Fraňková	† MUDr. Jan Hammer	prof. MUDr. Zbyněk Píša
† prof. MUDr. Vilém Ganz	† MUDr. Zdeněk Hejl	† doc. MUDr. Vladimír Prát
MUDr. Antonín Hornych	† prof. MUDr. Jiří Heller	doc. MUDr. Ivo Přerovský
† MUDr. Miloš Ulrych	† MUDr. Anna Hlavová	MUDr. Pavel Rossmann
MUDr. Milan Vavřík	MUDr. Oldřich Horák	prof. MUDr. Vladimír Staněk
prof. MUDr. Tibor Zemplenyi	† MUDr. Jiří Hurych	† MUDr. Antonín Valach
	† MUDr. Miloš Janota	prof. MUDr. Jiří Widimský
		† MUDr. František Zajíc

Úplný seznam pracovníků ÚCHOK v roce 1966 lze nalézt na jiném místě (Widimský a Jirka 2002)

V roce 1969 se stal vedoucím nově zřízeného nefrologického pracoviště v Univerzitní nemocnici v Hannoveru. Řádným profesorem lékařské vysoké školy v Hannoveru byl profesor Brod až do roku 1982. Dostalo se mu pocty být Fellow of the Royal College of Physicians (FRCP) a v roce 1984 se stal členem Green College v Oxfordu, kde na jeho počest konají dodnes vzpomínkové přednášky.

Rád bych se ještě zmínil, že se velmi těšil na svou penzi, kterou chtěl strávit ve svém druhém domově – Velké Británii. Bohužel v roce 1984 profesor Brod umírá a příčina jeho smrti není dodnes zcela jasná. Dostal silnou epistaxi (měl hypertenzi) a byl přijat do malé nemocnice nedaleko Hannoveru v Celle, kde bydlel. Jelikož epistaxe dále pokračovala i po prvním ošetření, byl hospitalizován. Službu konající lékař jej chtěl přeložit na kliniku do Hannoveru, ale profesor Brod to odmítl. Při osobním rozhovoru mě profesor Lichtlen, tehdejší přednosta kardiologické kliniky v Hannoveru, sdělil, že příčinou úmrtí profesora Broda bylo nepoznané gastrointestinální krvácení. Profesor Brod údajně předtím bral větší dávky aspirinu pro chřipkové onemocnění. Podle profesora Kocha, jeho nástupce ve funkci přednosty nefrologické kliniky ve fakultní nemocnici v Hannoveru, činil hemoglobin profesora Broda pouhých 60 g/l (osobní sdělení profesora Jiřího Jirky).

Profesor Brod je pohřben ve Velké Británii v Leamington Spa mezi příslušníky naší zahraniční armády.

Závěrem uvádím seznam některých žáků a spolupracovníků prof. Broda (Tabulka 1). Úplný seznam pracovníků ÚCHOK v roce 1966, tedy v době 15letého výročí lze nalézt na jiném místě (Widimský J., Jirka J., 2002).

Mezi jeho žáky patřila také řada slovenských lékařů, uvádím např. prof. MUDr. Rastislava Dzúrika, prof. MUDr. Branislava Licharduse a prof. MUDr. Miroslava Mydlíka.

Není mnoho vedoucích osobností v naší medicině, kteří se mohou pochlubit 7 profesory v USA a v Kanadě a 9 profesory a docenty v České republice a 3 profesory na Slovensku.

LITERATURA:

Práce prof. Broda o srdečním selhání

1. Brod J., Fejfar Z. The origin of oedema in heart failure. Quart J Med 1950; 19: 221–237.
2. Brod J., Fejfar Z., Fejfarová MH. The role of neurohumoral factors in the genesis of renal hemodynamic changes in heart failure. Acta Med Scand 1954; 148: 273–80.

Práce prof. Broda o patogenezi esenciální hypertenze

1. Brod J., Fencl V., Hejl Z., Jirka J. Haemodynamics in essential hypertension. Nature 1959; 184, Suppl. 21: 1643–4.
2. Brod J., Fencl V., Hejl Z., Jirka J. Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensives subjects. Clin Sci 1959; May 18: 269–79.
3. Brod J. Essential hypertension. Haemodynamic observation with a bearing on its pathogenesis. Lancet 1960; 8: 773–8.
4. Brod J., et al. General and regional hemodynamic pattern underlying essential hypertension. Clin Sci 1962; 23: 339–49.
5. Brod J. Haemodynamic basis of acute pressure reactions and hypertension. Br Heart J 1963; 22 227–243.
6. Brod J., et al. Metabolic changes in the forearm muscle and skin during emotional muscular vasodilatation. Clin Sci 1963; 25: 1–10.
7. Brod J. Circulation in muscle during acute pressure response to emotional stress and during sustained elevation of blood pressure. Am Heart J. 1964; 68: 424–6.

Některé důležité práce z oblasti nefrologie.

1. Brod J. Acute diffuse glomerulonephritis. Am J Med 1949; 7: 317–335.
2. Brod J. Chronic pyelonephritis. Lancet 1956; 270: 973–981.
3. Brod J., Pávková I., Fencl V., Hejl Z., Kratková E. Influence of fasting on the immunological reaction and course of acute glomerulonepfritis. Lancet 1958; I: 760–763.
4. Brod J. Functional aspects of the differential diagnosis of renal disease. Postgrad Med J 1963; 39: 121–137.
5. Brod J. Studies of renal function in the differential diagnosis of kidney disease. Br Med J 1971; 3: 135.143.
6. Brod J. The kidney. Butterworth, London, 1973, 740 s.
7. Brod J., Bahlmann J., Cáchován M., Hubrich W., Pretschner PD. Mechanisms for the elevation of blood pressure in human renal disease. Hypertension 1982; 4: 839–844.

Některé prameny

1. Aschermann M. Rozhovory s Jiřím Widimským. Galén, Praha 2006, 276 s.
2. Fejfar T., Jan Brod a československá kardiologie. K nedožitým osmdesátinám. Čas Lék Čes 1992; 181: 375–7.
3. Jerie P. První kardiologický kurs a první atestace z kardiologie. In memoriam profesora Jana Broda. Cor Vasa 1995; 37: K38–K40.
4. Monhart V. prof. MUDr. Jan Brod. Významná osobnost nefrologie. Hypertenze Bulletin České společnosti pro hypertenzi.2007; X: 1 16–18.
5. Widimský J. 100leté výročí narozeni vynikajícího kardiologa, hypertenziologa a nefrologa prof. MUDr. Jana Broda. Cor Vasa Kardo 2012 v tisku.
6. Widimský J., prof. MUDr. Jan Brod. Vynikající kardiolog a hypertenziolog. Hypertenze Bulletin České společnosti pro hypertenzi.2007; X: 1 8–14.
7. Widimský J., Jirka J. Historie IKEM. Ústav pro choroby oběhu krevního. Čas Lék Čes. 2002; 141: 195–8.

NOVĚ **Xarelto® pro prevenci mrtvice při FS**
1 tableta 1x denně[1]

Mrtvice devastuje. Xarelto chrání

Jednoduchá prevence bez nutnosti monitorace[1]

ÚČINNOST

Vysoce účinný první perorální inhibitor faktoru Xa[a,1,2]

BEZPEČNOST

Nižší výskyt intrakraniálního krvácení a fatálního krvácení[b,1,2]

První perorální přímý inhibitor faktoru Xa

Xarelto®
rivaroxaban

Jednoduše ochrání více pacientů

FS = fibrilace síní

Pro pacienty s mechanickou chlopenní náhradou není přípravek Xarelto doporučen.

[a] Per-protocol, on-treatment analýza. Výskyt příhod: Xarelto (1.7%/rok) vs warfarin (2.2%/rok), P<0.001 pro non-inferioritu.

[b] Méně intrakraniálních krvácení: Xarelto (0.5%/rok) vs warfarin (0.7%/rok), P=0.019. Méně fatálních krvácivých příhod: Xarelto (0.2%/rok) vs warfarin (0.5%/rok), P=0.003.
Pacienti léčení přípravkem Xarelto měli významně vyšší výskyt následujících závažných krvácivých příhod: pokles hemoglobinu ≥2 g/dL (2.8%/rok vs 2.3%/rok, P=0.019) a transfuzí (1.7%/rok vs 1.3%/rok, P=0.044).
Při léčbě přípravkem Xarelto bylo ve srovnání s warfarinem pozorováno více slizničních krvácení.

Zkrácená informace o přípravku Xarelto 15 mg a 20 mg

Složení a léková forma: Rivaroxaban 15 a 20 mg, potahované tablety. **Indikace:** Prevence CMP a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, anamnéza CMP nebo TIA. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a prevence recidivující HŽT a plicní embolie (PE) po akutní HŽT u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Tablety se mají užívat s jídlem. Vždy je nutné zvažovat přínos a potenciální rizika. **Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace (SPAF):** 20 mg jednou denně. **Léčba HŽT:** První tři týdny se podává 15 mg dvakrát denně a dále 20 mg jednou denně. Krátkodobá léčba (3 měsíce) je indikována při přechodných rizikových faktorech a dlouhodobá léčba při trvalých rizikových faktorech nebo idiopatické HŽT. Délka léčby je individuální po zvážení přínosu a rizika. S podáváním nad 12 měsíců jsou zkušenosti omezené. **Vynechání dávky:** Při vynechání dávky při podávání 15 mg dvakrát denně by měl pacient užít dávku co nejdříve, aby byla zajištěna denní dávka 30 mg denně. Při vynechání dávky při podávání jednou denně by dávka neměla být tentýž den zdvojnásobena, vynechaná dávka by měla být užita co nejdříve a dále se pokračuje jednou denně. **Ledvinová nedostatečnost:** Clearance kreatininu 50–80 ml/min: Dávka se neupravuje. Clearance kreatininu 15–49 ml/min: Při pokračování léčby HŽT a SPAF: dávka se snižuje na 15 mg jednou denně. Úvodní léčba HŽT se nemění (15 mg 2x denně). Při clearance kreatininu 15–29 ml/min se doporučuje opatrnost. Clearance kreatininu < 15 ml/min je kontraindikací. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child Pugh B a C. Těhotenství a kojení. Věk do 18 let. **Zvláštní upozornění a opatření:** Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů. **Podávání s opatrností:** Pacienti s renální insuficiencí, zvláště při současném podávání silných inhibitorů CYP 3A4 (klaritromycin, telitromycin), při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. NSA, ASA, antitrombotika) při vrozené nebo získané poruše krvácení, dekompenzované hypertenzi, aktivním gastrointestinálním vředu nebo jeho nedávné anamnéze, retinopatii, nedávném nitrolebním nebo mozkovém krvácení, intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormitě, nedávné operaci mozku, páteře nebo oftalmologickém zákroku, bronchiektáziích nebo plicním krvácení v anamnéze. Při riziku vředové choroby gastroduodena lze zvážit profylaktickou léčbu. **Podávání se nedoporučuje:** Při podávání azolových antimykotik, nebo inhibitorů proteáz HIV, pacientům s chlopenními náhradami, pacientům s akutní plicní embolií, pacientům léčeným dronedaronem a při intoleranci nebo malabsorpci glukózy a galaktózy. **Invazivní procedura a chirurgický výkon:** Xarelto se vysazuje nejméně 24 hodin předem. Pokud není výkon možné odložit, musí se zvážit zvýšené riziko krvácení. Léčba má být znovu zahájena pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolová antimykotika a inhibitory proteáz HIV) se nedoporučuje. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost a při užívání induktorů CYP3A4 (např. rifampicin). **Nežádoucí účinky:** Časté: Anemie, závratě, cefalea, synkopa, oční krvácení vč. spojivkového, tachykardie, hypotenze, hematom, epistaxe, krvácení do GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, pruritus, rash, ekchymóza, urogenitální krvácení, horečka, periferní edém, slabost, zvýšení transamináz, pooperační krvácení, kontuze. Méně časté: Trombocytémie, alergie, krvácení do CNS, hemoptýza, sucho v ústech, abnormity jaterní funkce, kožní a podkožní krvácení, hemartróza, poškození ledvin, pocit indispozice, lokalizovaný edém, zvýšená hladina bilirubinu, ALP, LDH, lipázy, amylázy, GMT, sekrece z ran. Vzácné: Žloutenka, krvácení do svalů. Není známo: Pseudoaneuryzma po perkutánní intervenci, kompartment syndrom, akutní renální selhání sekundárně po krvácení. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlín, Německo. **Registrační číslo:** Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021. **Datum revize textu:** prosinec 2011. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Pouze na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Bayer Pharma, Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká Republika, www.bayer.cz

Literatura

1. Xarelto SPC prosinec 2011
2. Patel, N Engl J Med. 2011;365(10):883-891.

© Bayer Pharma leden 2012 L.CZ.GM.01.2012.0017

Životní jubileum

prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.

Milý Mirku,
tak už je to tady, patříš mezi ty šťastné, kteří se dožili určitého věku, a v Tvém případě to šesté decenium snad ani není pravda, stále mladistvý a pozitivně naladěný na vrcholu lékařských, vědeckých i pedagogických úspěchů. A tak dovol abychom se trochu zastavili a popřáli Ti touto cestou nejen vše dobré, ale také jako poděkování za naše společné přátelství, kterého si oba nesmírně vážíme.

Něco málo z životopisu jubilanta. Narodil se 2. června 1952 a již v šesti letech se stal novinovou hvězdou, když v černé kronice bylo uvedeno, šestiletý M. S. si hrál se zápalkami a založil větší ohníček – to jsi naposled v životě kouřil cigarety. Tak to jen malá vzpomínka, ale pokračujme dále, na střední školu chodil v Blansku a byl zde velmi nadějným basketbalistou, maturoval v roce 1970 a nastoupil na lékařskou fakultu v Brně, kde medicína zvítězila nad sportem, to basketbal ustoupil studiu. Úspěšně promoval v roce 1976 na lékařské fakultě MU (tehdy UJEP) a nastoupil na Interní oddělení v Boskovicích, po roce přestoupil na I. interní kliniku FN Pekařská (nyní FN u sv. Anny) na místo odborného asistenta. Zde postupně prošel všechna oddělení, od všeobecných interních lůžek po koronární jednotku a kardiostimulaci. Po 1. atestaci z vnitřního lékařství v roce 1980 se začal zajímat o problematiku cévních mozkových příhod a hypertenze. V roce 1984 úspěšně složil atestaci 2. stupně z vnitřního lékařství a plně se začal věnovat přípravě na doktorskou práci z oblasti poruch regulací po mozkových příhodách. Po její obhajobě v roce 1987 již byl uznávaným odborníkem v oblasti hypertenze.

Avšak největšího pokroku dosáhl až po roce 1989, kdy založil na I. interní klinice hypertenzní poradnu pro pacienty s těžkou a komplikovanou hypertenzí, začal preklinický a klinický výzkum problematiky hypertenze. V roce 1998 obhájil habilitační práci na téma dlouhodobého monitorování krevního tlaku.

Co bychom zdůraznili nejvíce, protože to ovlivnilo další rozvoj I. interní kardio-angiologické kliniky (v roce 1996 přejmenována), že prof. Souček byl zakladatel a podílel se na vybavení „Laboratoře pro řízení krevního oběhu“, která byla v rámci ČR ojedinělá a dala podnět k budoucímu Mezinárodnímu centru klinického výzkumu (ICRC). Vychoval řadu úspěšných kardiologů se zaměřením na hypertenzi a krevní oběh, z nichž největších úspěchů dosáhl doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D., který se zásluhou prof. Součka dostal na dlouhodobou stáž na Mayo Clinic do Rochesteru a po návratu inicioval vznik ICRC, který se nyní ve FN u sv. Anny dokončuje. A zásluha profesora Součka na vybudování tohoto centra je zcela zásadní.

Přednášel na významných kongresech v oblasti hypertenze, je autorem stovek odborných článků, ale také nutno vyzdvihnout jeho všeobecné interní vzdělání, které ho předurčilo k přednostenství II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny (2003), k jmenování profesorem vnitřního lékařství (2008). Je prvním autorem významných knižních publikací: Klinická patofyziologie hypertenze (2000), Vnitřní lékařství pro stomatology (2005), ale hlavně nejobsáhlejší učebnice Vnitřní lékařství (Grada 2011), která bude jistě patřit mezi oceněné publikace roku 2011.

Dále je nutné zmínit dlouhodobé členství ve výborech České společnosti pro hypertenzi (od roku 2010 vědecký sekretář společnosti), České internistické společnosti (od roku 2010 místopředseda společnosti), je také opakovaně předsedou organizačních výboru výročních sjezdů ČSH a ČIS, kdy založil tradici hypertenzních kongresů v Mikulově a internistických kongresů v Brně. Dostal ocenění od European Society of Hypertension, kdy 2. interní klinika se stala „Hypertension Excellence Centre of the ESH“. Profesor Souček je také vedoucím katedry vnitřního lékařství, jistě právem, protože pouze tato klinika LF MU se věnuje celé šíři interny, je garantem postgraduálního vzdělávání pro vnitřní lékařství a předseda oborové rady vnitřního lékařství na LF MU.

Také děti jdou ve šlépějích otce. Syn Filip (promoce na LF MU 2010) je na 1. interní klinice jako doktorand a dcera Sandra (promoce na LF MU 2011) se chystá věnovat pediatrii.

Není toho málo, co jsi vykonal, jak pro 1. tak pro 2. interní kliniku LF MU a FN u sv. Anny a dále pro ČSH a ČIS, a určitě ještě vykonáš. Je jistě pro brněnskou internu více než prospěšné, že přátelství mezi Tebou a námi je pevné a nerozlučitelné.

A co ještě dodat při ohlédnutí za úspěšnou kariérou, jak medicínskou, zvláště interní a hypertenzní, tak pedagogickou i výzkumnou. Snad něco postřehů z našeho kamarádství a přátelství. Nejen, že jsme spolu dlouhodobě ve výboru České společnosti pro hypertenzi, ale také všichni jsme v čele tří brněnských interních klinik, společně přednášíme, jezdíme na kongresy i dovolené. Prožili jsme spolu nezapomenutelné zážitky v Jižní Americe, Africe, Austrálii, Japonsku a v Mariapfarr či na Hintertuxu. A mnoho let jsme se zde cítili jako doma, možná i proto, že jsme tam jezdili i s našimi partnery a dětmi.

Tak Ti, milý příteli, přejeme hodně všeho dobrého, jak v práci, tak doma. Obojí musí jít ruku v ruce, aby Tvůj vinohrad stále dával tak výborná vína, abys měl radost ze své sbírky obrazů. A dále, aby se Ti dařilo a byl jsi stále úspěšným internistou i učitelem a naše odborná spolupráce a osobní přátelství bylo nadále tak pevné jako doposud. Věříme, že nám ještě dlouho budeš vyprávět nezapomenutelné historky, třeba jak jsi cvičil psa nebo pálil seno na zahradě.

Ad multos annos. a jak říká staré čínské přísloví „Užívej, je později než si myslíš“.

Vše nejlepší Ti z celého srdce přejí Tví kamarádi

Jiří a Jindra

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
1. interní kardioangiologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
Interní kardiologická klinika LF MU
a FN Brno

ŠOBRŮV DEN

XXVI. konference o hyperlipoproteinémiích

ČSAT

6. června 2012

Lichtenštejnský palác
Malostranské náměstí 13, Praha 1

Vážené kolegyně, vážení kolegové, přátele,

dovolte mi, abych Vás jménem Centra preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a České společnosti pro aterosklerózu pozval na tradiční **Šobrův den – XXVI. konferenci o hyperlipoproteinémiích,** pořádaný dne **6. června 2012 v Lichtenštejnském paláci v Praze.**

Program letošního Šobrova dne zahrnuje řadu témat prevence i léčby aterosklerózy a jejích komplikací a bude rozdělen do následujících bloků:

- Kardiometabolické riziko – stále ne(vy)řešený problém
- Strategie léčby dyslipidémií – stará i nová bojiště
- Výhody a nevýhody laboratorních ukazovatelů rizika aterosklerózy
- Vnady a zrady detekce onemocnění tepenného systému

Věřím, že program bude zajímavý pro široké spektrum medicínských odborností a těším se na setkání a zajímavé diskuse s nejen s lipidology, ale i internisty, diabetology, kardiology, praktickými lékaři a dalšími odborníky. **Sledujte www.athero.cz** a **www.gsymposion.cz pro další podrobnosti**.

- **Přihlášku k účasti** je možné zaslat do **30. 5. 2012** e-mailem na: **registrace@gsymposion.cz**, on-line na **www.gsymposion.cz**
- **Přihlášky k aktivní účasti** zasílejte prosím e-mailem na: **registrace@gsymposion.cz** nebo on-line na **www.gsymposion.cz** do **30. 4. 2012**. Přihláška k aktivní účasti musí obsahovat: název práce, jména autorů, pracoviště. Autoři budou vyrozumění do 20. 5. 2012.
- **Abstrakta** nejsou k podání přihlášky nutná; zaslaná abstrakta budou zpracována do sborníku, který bude vydán v elektronické formě po skončení semináře. Abstrakta musí být napsána ve formátu Word, v rozsahu max. 250 slov, a zaslána elektronicky na adresu: **s.jelinkova@gsymposion.cz** do **30. 5. 2012**.

Těším se na viděnou a přeji hezké jarní dny

Michal Vrablík
Předseda České společnosti pro aterosklerózu

BAYER

ASPIRIN® PROTECT

Acidum acetylsalicylicum

Šetrnější prevence
kardiovaskulárních příhod[1,2]

OD 1. 5. 2012 V KALENDÁŘNÍM BALENÍ

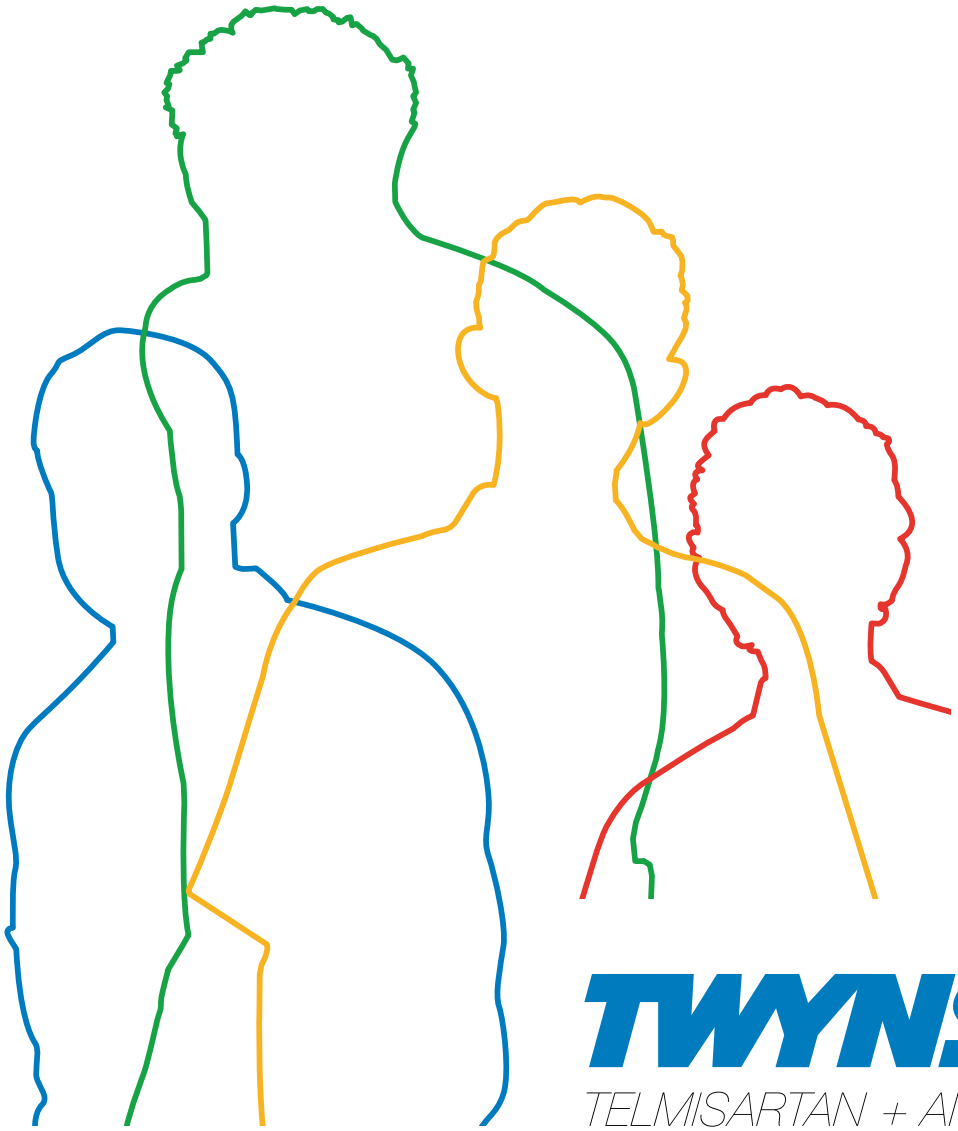
ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Aspirin Protect 100
Složení: Enterosolventní tableta. Acidum acetylsalicylicum 100 mg.
Indikace: Primární prevence u osob, které jsou podle SCORE v 10 % riziku kardiovaskulárního úmrtí v horizontu 10 let (guidelines ESC). Léčba akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris. Sekundární prevence u manifestní aterosklerózy (AP, st.p. IM, CMP nebo TIA). Po cévních intervencích, např. PTCI, CABG, endarterektomii, nebo shuntu.
Dávkování a způsob podání: Primární prevence: 100 mg/den. Sekundární prevence a po cévních intervencích: 100 až 300 mg/den. Podezření na akutní IM nebo NSAP: co nejdříve podat 200 až 300 mg, pouze v této indikaci je nutné tablety rozkousat.
Kontraindikace: Přecitlivělost na jakoukoli složku. Hemoragická diatéza. Akutní vřed trávicího ústrojí. Předchozí výskyt astmatu indukovaného salicyláty či NSA. Kombinace s metotrexátem >15 mg týdně. Poslední trimestr těhotenství. Vážné selhání srdce, ledvin nebo jater. Věk do 18 let.
Zvláštní upozornění a opatření: Opatrnost je nutná při hypersenzitivitě na analgetika/protizánětlivé látky/antirevmatika a v případě dalších alergií, anamnéze vředové choroby nebo krvácení do GIT, současné léčbě antikoagulancii, a poruše funkce ledvin a jater. Ibuprofen tlumí účinek ASA. ASA může vyvolat bronchospasmus, astmatický záchvat nebo alergickou reakci, zejména při alergii, astmatu, nosních polypech nebo chronickém respiračním onemocnění. Vliv ASA na krvácivost přetrvává i několik dní, může být i větší chirurgické krvácení. Při hyperurikémii může ASA způsobit dnu a oslabit účinek urikosurik.
Interakce: Opatrnost je třeba u metotrexátu v nižší dávce, ibuprofenu, antikoagulancií, trombolytik, jiných inhibitorů agregace. Kombinace ASA a NSA, SSRI nebo alkoholu je riziková stran ulcerace a krvácení do GIT. ASA zvyšuje hladinu digoxinu a kyseliny valproové. ASA potencuje účinek PAD (SUR). Kombinace s diuretiky nebo ACE-I snižuje GF. Kortikosteroidy zvyšují vylučování ASA, po jejich vysazení hrozí předávkování.
Těhotenství: ASA v dávce do 150 mg/den smí být užívána pouze po striktním zvážení rizika-přínosu. Podávání ASA je v posledním trimestru kontraindikováno se striktně limitovanou výjimkou v kardiologii a porodnictví.
Kojení: Vyšší dávky jsou překážkou kojení.
Nežádoucí účinky: Onemocnění celého GIT s typickými symptomy. Vzácně zánět nebo vředy GIT. Velmi vzácně krvácení do GIT, perforace. Krvácení různých lokalizací a závažnosti s možnou následnou anemií. Hypersenzitivta, astmatický záchvat, velmi vzácně až anafylaktický šok. Přechodné snížení funkce jater, zvýšení transamináz. Závratě, tinitus.
Předávkování: Chronická otrava může být špatně rozeznatelná, symptomy jsou nespecifické: závratě, tinitus, hluchota, pocení, nevolnost a zvracení, bolest hlavy, dezorientace. Základním znakem akutní intoxikace je porucha ABR, dále tachypnoe, hyperventilace, pocení, hyperpyrexie, nekardiální plicní edém, arytmie, selhání oběhu, poruchy minerálové balance, neurologické příznaky, křeče, gastrointestinální potíže, hyper nebo hypoglykémie. Hlavně je nezbytné urychlení exkrece a obnovení elektrolytové a acidobazické rovnováhy. Doporučuje se výplach žaludku, živočišné uhlí, úprava tekutin a elektrolytů, forsírovaná alkalická diuréza, event. hemodialýza.
Zvláštní opatření pro uchovávání: Při teplotě do 25 °C.
Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer Pharma AG, Berlín, Německo. **Registrační číslo:** 16/093/98-C **Datum revize textu:** 4. 8. 2011.
Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Reference:
1. Darius H. Pharm Ztg 2006; 34: 3090-8, 2. Dammann, Gastroenterology International 1998; 11: 205-216

Další informace získáte na adrese:
Bayer Healthcare, Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, www.bayer.cz

L.CZ.GM.02.2012.0032

Víc než jen kontrola krevního tlaku...



TWYNSTA®

TELMISARTAN + AMLODIPIN

Zkrácená informace o přípravku:
TWYNSTA® 80 mg/5 mg tablety, 80 mg/10 mg tablety
Složení: TWYNSTA® 80 mg/5 mg: 1 tableta telmisartanum 80 mg a amlodipinum 5 mg, TWYNSTA® 80 mg/10 mg: 1 tableta telmisartanum 80 mg a amlodipinum 10 mg. **Léková forma:** Tableta. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze. Přídavná léčba: Přípravek TWYNSTA® je indikován u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován amlodipinem. *Substituční léčba:* Dospělí pacienti, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku TWYNSTA®, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně. Maximální doporučená dávka je 1 tableta přípravku TWYNSTA® 80 mg/10 mg denně. Přípravek TWYNSTA® je určen k dlouhodobé léčbě. Přípravek TWYNSTA® lze užívat s jídlem nebo bez jídla, spolu s dostatečným množstvím tekutiny. **Zvláštní skupiny pacientů:** Poškození funkce ledvin: U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu je třeba opatrnosti, protože amlodipin a telmisartan nejsou dialyzovatelné. Poškození funkce jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater je nutno přípravek TWYNSTA® podávat se zvýšenou opatrností. U telmisartanu by dávka neměla překročit 40 mg jednou denně. Podávání přípravku TWYNSTA® je kontraindikováno u pacientů se závažným poškozením funkce jater. Pediatričtí pacienti: U dětí do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na některou pomocnou látku, 2. a 3. trimestr těhotenství, obstrukce žlučovodů, závažné poškození funkce jater, šok (vč. kardiogeního), závažná hypotenze, obstrukce výtokové části levé komory, hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. **Zvláštní upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Podávat se zvýšenou opatrností u mírného až středně závažného poškození funkce jater. Bilaterální stenóza renálních arterií či stenóza renální arterie jediné funkční ledviny: hrozí zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnost. Renální poškození: pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Podávání přípravků ovlivňujících RAAS může vést k hyperkalemii, zvážit současné podání. Obsahuje sorbitol, nevhodné pro pacienty s vrozenou intolerancí fruktózy. **Interakce:** Nedoporučuje se současně podávat draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík, lithium (nutné sledování koncentrací v séru). Opatrnost při současném podání: NSA. Zvažovat: jiná antihypertenziva, kortikosteroidy (systémové podání). Současné podávání amlodipinu a grapefruitu/grapefruitové šťávy se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Celkový výskyt nežádoucích účinků přípravku TWYNSTA® v programu klinických studií byl nízký. Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují závratě a periferní edém. Vzácně se může objevit závažná synkopa. **Doba použitelnosti**: 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání**: Žádné zvláštní podmínky uchovávání.Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Aluminium/aluminium blistry (PA/Al/PVC/Al) v krabičce obsahující 14, 28 tablet. **Registrační číslo:** 80/10 mg: EU/1/10/648/022-14 tablet, EU/1/10/648/023-28 tablet, 80/5 mg: EU/1/10/648/015-14 tablet,EU/1/10/648/016-28 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein Německo. **Poslední revize textu:** 12/2011. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním léku se seznamte s úplnou informací o přípravku.
Boehringer Ingelheim, spol. s r.o. • Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1 • tel.: + 420 234 655 111

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim, spol. s r. o., Na Poříčí 3a/1079, 110 00 Praha 1 – Nové Město,
tel: +420 234 655 111, fax: +420 234 655 112, e-mail: infocz@boehringer-ingelheim.com, www.boehringer-ingelheim.cz

ZZTWY0024_092011