

Hypertenze &

kardiovaskulární
prevence



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

01
2017

www.hypertension.cz

Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi Česká společnost pro aterosklerózu
Pracovní skupina: Asociace:	Pracovní skupina preventivní kardiologie ČKS Česká asociace srdečního selhání ČKS
Šéfredaktoři:	prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc. doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Zástupce šéfredaktora:	prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
Redakční rada:	prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. doc. MUDr. Jan Piřha, CSc. prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
Poradní sbor redakční rady:	doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D. prof. MUDr. Aleř Linhart, DrSc. prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc. prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc. doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.
Vydavatel:	TARGET – MD s.r.o. Sokolovská 899/234 190 00 Praha 9
Grafická úprava:	TARGET – MD s.r.o.
Ročník:	6.
Číslo:	1
Rok:	2017
ISSN:	1805–4129
Copyright:	TARGET – MD s.r.o.

Žádná část z obsahu tohoto časopisu, reprintu, suplementa nesmí být kopírována a rozmnořována 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.

Editorial

• J. Widimský jr.	4
------------------------	---

Komentáře ke klinickým studiím

• EMPA-REG OUTCOME® – renální data J. Vachek.....	5
• Účinek fixních dvojkombinací na ovlivnění krevního tlaku a hypertenzního srdečního poškození J. Widimský jr.	8
• Několik postřehů ze studie FOURIER s evolocumabem M. Vrablík	11
• Diabetes mellitus jako indikace pro blokátory renin-angiotenzinového systému: přehled a meta-analýza randomizovaných studií J. Widimský jr.	15
• Renální denervace ve srovnání k intenzifikované farmakoterapii u skutečně rezistentní hypertenze. 2-leté výsledky randomizované studie PRAGUE-15 J. Rosa.....	19

Lékové profily

• Snadnější léčba pacientů s ICHS a srdečním selháním - nová fixní kombinace COSYREL® J. Špinar	22
• ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) sakubitril/valsartan v léčbě chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory, lékový profil a vliv na klinickou stabilitu J. Bělohávek.....	27

Přehledy, stanoviska a praktické návody

• Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus? T. Zelinka	32
• Společné stanovisko českých odborných společností ke konsensu EAS a EFLM k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot V. Soška	36
• Lipoprotein (a) L. Zlatohlávek	44

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

• Stručné ohlédnutí za konferencí v Českém Krumlově J. Widimský jr.	49
• Letní škola hypertenze – Sirmione 2016 M. Hornová	52
• Složení výboru ČSH (2017–2022)	53
• Ohlédnutí za 20. kongresem o ateroskleróze K. Čillíková	55

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®:

SLOŽENÍ:** Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg obsahuje 2,5 mg perindoprilu argininu/ 0,625 mg indapamidu/ 5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE**:** Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ**:** Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. Pediatrická populace: přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE**:** Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčebným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} 30-60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/ 2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoliv jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Kojení (viz bod Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokaliémie. Závažná hypotenze. Šok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtoku traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). **UPOZORNĚNÍ**:** Zvláštní upozornění: Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): zvýšení rizika hypotenze, hyperkaliémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokády považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **** Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie / anémie:** postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém: přerušete léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Analýzylatoidní reakce během desenzibilizace: postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedem blanokřídlych. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasné vysadte inhibitor ACE. Analýzylatoidní reakce během LDL-aférez: před každou aférez dočasné vysadte inhibitor ACE. Hemodialyzovaní pacienti: zvažte použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv. Těhotenství: nezhajovat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahajte vhodnou alternativní léčbu. Hepatální encefalopatie: ukončte léčbu. Fotosenzitivita: ukončte léčbu. Opatření pro použití: Renální funkce: U některých hypertenziků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou edému a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižšími dávkou a postupně je zvyšujte. Hypotenze a deplece vody a sodíku: riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížením dávky nebo pouze jednou složkou přípravku. Hladina sodíku: kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Hladina draslíku: hyperkaliémie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a současně užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahující draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru. Hypokaliémie: riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoj torsades de pointes, které mohou být fatální. Hladina vápníku: hyperkaliémie: před vyšetřením funkce příštích týdnů ukončete léčbu. Renovaskulární hypertenze: v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce: sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. Suchý kašel. Ateroskleróza: u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. Hypertenzní krize. Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience: v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciačními dávkami pod lékařským dohledem. Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie: v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. Diabetici: V případě inzulín-dependenčního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciační nižší dávkou pod lékařským dohledem: během prvního měsíce a/nebo v případě hypokaliémie sledujte hladinu glukózy v krvi. Černost: vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. Operace/anestezie: přerušete léčbu jeden den před operací. Porucha funkce jater: mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislosti se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. Kyselina močová: hyperurikémie: zvýšená tendence k záchvatům dny. Starší pacienti: před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **INTERAKCE**:** Kontraindikováno: Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Nedoporučuje se: lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid,...), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. Vyžadující zvláštní opatrnost: baklofen, nesteroidní antillogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antiaritmika (inzulin, perorální antiaritmika), kalium-šetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (epileptika, spironolaktón), léky vyvolávající "torsades de pointes", amfetofen B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy, allopurinol (současná léčba sindapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na allopurinol) **, induktoři CYP3A4, inhibitory CYP3A4. Vyžadující určitou opatrnost: antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, allopurinol (současné podávání s inhibitory ACE), cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), glyptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin, warfarin nebo klopogrin, simvastatin. **TEHOTENSTVÍ A KOJENÍ**:** Kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství a při kojení. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství. **FERTILITA**:** Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoidů u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST RIDIT A OBSLUHOVAT STROJE**:** Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**:** Časté: závrať, bolest hlavy, parestézie, vertigo, somnolence, dysgeusie, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zčervenalí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, asténie, únava, edém. Méně časté: rinitida, eozinofilie, hypersenzitivita, hyperglykémie, hyperkaliémie vlnatá po přerušení léčby, hyponatrémie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypostézie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, změny ve vyprazdňování střeva, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zabarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, močení během noci, časté nucení na močení, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. Vzácné: zmatenost, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů. Velmi vzácné: agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykémie, hyperkaliémie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoko rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoko rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, akutní renální selhání, snížení hemoglobinu a hematokritu. Frekvence neznámá: Deplece draslíku s hypokaliémií, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom) **, myopie **, rozmanité vidění **, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, možnost zhoršení stávajícího generalizovaného lupus erythematoses, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi. **PŘEDÁVKOVÁNÍ. VLASTNOSTI**:** Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů sindolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **BALENÍ**:** 30 a 90 tablet. Uchovávání: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti: 2 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/099/14-C, 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 23. 9. 2015. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>.

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

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

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

síla | prověřenost | flexibilita

TRIPLEXAM®

perindopril arginin | indapamid | amlodipin



až o
730
tablet za rok
méně



ZJEDNODUŠTE LÉČBU HYPERTENZE

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

Připravili jsme pro Vás prvé letošní číslo časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence, výsledek spolupráce České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a České společnosti pro aterosklerózu s vydavatelstvím TARGET-MD. Příprava tohoto čísla byla tentokrát náročnější s ohledem na krátký odstup od XV. sympozia Arteriální hypertenze: současné klinické trendy, resp. časný termín Výročního sjezdu České kardiologické společnosti, kde se toto číslo našeho časopisu poprvé objeví. Česká společnost pro aterosklerózu participuje navíc na přípravách Evropského kongresu o ateroskleróze (23.–26. dubna 2017 v Praze), který bude v době vydání již minulostí.

Nadále se zaměřujeme na pestrou skladbu různých témat nejen v oblasti hypertenze a aterosklerózy, ale i s přesahem do preventivní kardiologie, srdečního selhání či farmakoterapie kardiovaskulárních chorob.

Nebudu rekapitulovat obsah tohoto čísla, který si můžete přečíst a zůstává tradiční, tedy klinické studie, přehledy, stanoviska, lékové profily či zprávy/aktuality z činnosti České společnosti pro hypertenzi a České společnosti pro aterosklerózu.

Nadále pokračujeme v uveřejňování praktických návodů jak postupovat u různých klinických situací. Tyto návody tvoří nejen důležitou součást našeho časopisu, ale jsou či budou (v případě současných textů) vyvěšeny i na webových stránkách ČSH /www.hypertension.cz/ v sekci doporučení a praktické postupy. Aktuálně přinášíme informaci, jak postupovat při podezření na primární aldosteronismus, nejčastější formu sekundární hypertenze s odhadovanou prevalencí kolem 5 % v populaci dospělých osob s vysokým krevním tlakem.

Uvádíme i společné stanovisko českých odborných společností ke konsensu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot.

Děkuji všem autorům za jejich příspěvky a za dobrou spolupráci. Jménem redakční rady Vám přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na akcích pořádaných nebo spolupořádaných ČSH či ČSAT – těmi hlavními jsou letos nepochybně XXXIV. konference ČSH v Mikulově (5.–7. října) a 21. kongres o ateroskleróze ČSAT v Olomouci (7.–9. prosince). Základní informace k těmto odborným akcím naleznete uvnitř tohoto čísla.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

*Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze
VFN v Praze a 1. LF UK*

*Předseda České společnosti pro hypertenzi
Šéfredaktor časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence*

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



EMPA-REG OUTCOME® – renální data

MUDr. Jan Vachek, prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA

Klinika nefrologie VFN v Praze a 1. LF UK

Diabetické onemocnění ledvin představuje zásadní komplikaci vývoje diabetu 2. typu a je zároveň i hlavní příčinou terminálního selhání ledvin v rozvinutých zemích (1,2). Situace v České republice je podobná, v roce 2015 bylo mezi pacienty léčenými hemoeliminací metodami 43 % diabetiků, jejichž mortalita byla přibližně o polovinu vyšší než u diabetiků. V téže roce činila průměrná celková úmrtnost nemocných na hemodialýze 18,7 %, přičemž vyšší úmrtí bylo u diabetiků (21 %), zatímco u nediabetiků 14 % (2). Na vyšší úmrtnosti pacientů s diabetickým onemocněním ledvin se podílí více faktorů, například zhoršení metabolické kompenzace, nárůst výskytu hypertenze (často rezistentní) a nástup všech komplikací diabetu (jak mikro, tak makrovaskulárních). Renální riziko u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin je srovnatelné s jinými pacienty s proteinurií. Z toho vyplývá, že velká část pacientů s diabetickým onemocněním ledvin se renálního selhání nedožije, protože zemře dříve na kardiovaskulární komplikace diabetu. Terapie diabetické nefropatie by tedy měla snižovat v ideálním případě jak renální, tak kardiovaskulární riziko.

I přes intenzivní výzkum na poli diabetického onemocnění ledvin byly dosud terapeutické možnosti velmi limitované – především dosažení dobré metabolické kompenzace, kompenzace arteriální hypertenze, blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS), ovlivnění lipidového metabolismu a vyloučení nefrotoxické medikace. Důkazy o účinnosti blokády RAS máme ze studií s losartanem (IDNT) a losartanem (RENAAL) (6,7), jejichž závěry byly zveřejněny roku 2001. Další velké randomizované studie však byly předčasně ukončeny pro nežádoucí účinky (např. studie ALTITUDE s inhibitory reninu aliskirenem, studie NEPHRON-D s kombinací ACE-inhibitoru lisinoprilu a blokátoru receptoru pro angiotenzin losartanu, studie ASCEND s antagonistou endotelinu avosentanem). Další možnosti potenciace systému

renin-angiotenzin-aldosteron jsou již zřejmě omezené především pro vyšší riziko výskytu hyperkalémie a akutního zhoršení funkce ledvin (8–11). Také antidiabetická léčba je u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin obtížná. Metformin, který je doporučován u diabetiků 2. typu jako lék první linie, je u rizikových pacientů spojen s výrazně zvýšeným rizikem laktátové acidózy (12), nemocní léčení sulfonylureou mají ve srovnání se standardní terapií metforminem zvýšené riziko progresu onemocnění ledvin (13). Možnosti terapie thiazolidindiony jsou limitovány rizikem retence tekutin a rozvoje srdečního selhání (14), silné důkazy pro renoprotektivitu inhibitorů DPP-4 (např. linagliptinu) zatím chybí (15).

Vedle snahy o ovlivnění zánětu a fibrózy a o další ovlivnění RAS se během uplynulých dvou desetiletí klinický výzkum zaměřil na látky ovlivňující reabsorpci glukózy v ledvinách. Výsledkem tohoto vývoje jsou glifloziny, inhibitory sodíkglukózového transportéru typu 2 (SGLT-2). V září 2015 byly na Evropském diabetologickém kongresu ve Stockholmu zveřejněny výsledky studie EMPA-REG OUTCOME®, v níž byl sledován účinek empagliflozinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu ve srovnání s běžnou léčbou u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem (16–21).

Výsledky této studie je třeba chápat jako průlomové i s vědomím toho, že po 15 letech neúspěchů máme k dispozici lék, který je u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin současně kardioprotektivní i nefroprotektivní (16).

Do této studie bylo zařazeno celkem 7 020 diabetiků 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku. Byli randomizováni rozdělení v poměru 1 : 1 : 1 do tří skupin – v první byli léčeni inhibitory SGLT-2 empagliflozinem v dávce 10 mg denně, v druhé v dávce 25 mg denně a v třetí – kontrolní – skupině užívali placebo. Studijní medikace byla přidána ke standardní terapii. Primární cílový ukazatel zahrnoval tři velké kardiovaskulární

příhody (*Major Adverse Cardiovascular Event – MACE*), a to smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozkovou příhodu. Tento kompozitní parametr byl mezi nemocnými léčenými empagliflozinem v porovnání s placebem nižší o 14 % (HR = 0,86; 95% CI 0,74–0,99; p = 0,04 pro superioritu). Celková mortalita byla v ramenech se studijní látkou ve srovnání s placebem snížena o 32 %. Mezi oběma dávkami empagliflozinu přitom nebyl ve výsledcích statisticky významný rozdíl, proto mohly být obě větve analyzovány souhrnně (16–21).

Část sekundárních cílových parametrů se pak týkala ovlivnění renální funkce empagliflozinem. Ukázalo se, že empagliflozin redukuje incidenci zhoršení nefropatie o 39 % v porovnání s placebem. Sledovaný složený cílový ukazatel v tomto případě sestával z nově zaznamenaného výskytu makroalbuminurie, zdvojnásobení koncentrace sérového kreatininu, nutnosti zahájení některé z metod náhrady funkce ledvin nebo smrti z renálních příčin. Některá z těchto příhod nastala u 525 ze 4 124 pacientů (12,7 %) léčených empagliflozinem a u 388 z 2 061 nemocných (18,8 %) v kontrolní skupině (HR = 0,61; 95% CI 0,53–0,70; p < 0,001). Zdvojnásobení koncentrace sérového kreatininu bylo zaznamenáno u 1,5 % nemocných léčených SGLT2 inhibitory a u 2,6 % pacientů na placebo (HR = 0,56). K náhradě funkce ledvin bylo nutné přistoupit u 0,3 % diabetiků ve skupině se studijní látkou a u 0,6 % pacientů v kontrolní skupině (HR = 0,45).

Empagliflozin byl superiorní, i pokud se komponenty tohoto cíle hodnotily jednotlivě – ať už jde o nově vzniklou makroalbuminurii, zdvojnásobení sérového kreatininu nebo zahájení léčby náhradou funkce ledvin. Výskyt nově vzniklé makroalbuminurie byl u nemocných ve větvích s empagliflozinem zásadně nižší (rozdíl 38 %) a zásadní byl i efekt empagliflozinu na snížení kardiovaskulární mortality u pacientů, kteří již do studie vstupovali

s makroalbuminurií, tedy s UACR více než 300 mg/ml (rozdíl téměř o 50 % ve prospěch empagliflozinu).

V prvním měsíci po podání SGLT2 inhibitoru glomerulární filtrace rychle klesla v průměru o 4 ml/min a poté se stabilizovala. U placebo křivka kopírovala přirozený průběh onemocnění a glomerulární filtrace klesala kontinuálně. Na konci studie však byl rozdíl v této hodnotě cca 5 ml ve prospěch empagliflozinu. Počáteční pokles glomerulární filtrace není důsledkem nově vzniklé deteriorace renálních funkcí, ale jde o projev adaptace na hemodynamické působení empagliflozinu. Po nasazení empagliflozinu dochází k obnovení tubuloglomerulárního feedback, snížení přetlaku v glomerulech, ke snížení albuminurie a ke snížení hyperfiltrace. Funkčním odrazem tohoto jednoznačně nefroprotektivního jevu je přechodné snížení glomerulární filtrace, podobně jako po zahájení léčby ACE inhibitory nebo sartany.

Effekt empagliflozinu je aditivní k účinku inhibitorů ACE či blokátorů receptoru

AT1 pro angiotensin II (sníží glomerulární tlak dilatací eferentní arterioly) a potvrzuje opět po více než 30 letech teorii o glomerulární hypertenzi jako hlavním mechanismu progresu chronických nefropatií (Brenner *et al.*, 1982). (22)

Potenciální přínosy mimo kontrolu glykémie zahrnují snížení tělesné hmotnosti a snížení krevního tlaku; poslední údaje ukazují, že tyto látky mohou zvrátit dysfunkci β -buněk a rezistenci na inzulín. Diskutovány jsou i další metabolické a kardiovaskulární efekty gliflozinů, například ve studii EMPA-REG OUTCOME® došlo k mírnému, avšak signifikantnímu zvýšení hematokritu – spekuluje se, že tento jev mohl přispět k lepší oxygenaci myokardu a tím k nižšímu výskytu srdečního selhání. Dalšími diskutovanými efekty jsou ovlivnění arteriální elasticity, přímý účinek na srdeční funkci, spotřebu kyslíku v myokardu, pokles urikémie i albuminurie a redukce viscerální obesity. (17–18)

Ve výskytu nežádoucích účinků (včetně hypoglykemií, diabetické ketoacidózy,

tromboembolických příhod, zlomenin a močových infekcí) nebyly mezi pacienty léčenými empagliflozinem a jedinci užívajícími placebo významné rozdíly, jen genitální infekce se vyskytly častěji ve sloučené skupině nemocných léčených empagliflozinem. (16)

Celkově jsou důkazy pro renoprotektivitu empagliflozinu velmi silné, i když jejich potvrzení dalšími probíhajícími studiemi bude pro širší použití gliflozinů v klinické praxi velmi důležité.

Lze uzavřít, že léčba empagliflozinem by mohla zcela zásadním způsobem změnit k lepšímu prognózu pacientů s diabetem 2. typu, chronickým onemocněním ledvin a kardiovaskulárním onemocněním. V souvislosti s tím vyvstává několik otázek – zda by glifloziny neměly být u diabetiků 2. typu léky 1. linie, do jaké úrovně onemocnění ledvin jsou kardio-protektivní, dále do jaké úrovně renálního onemocnění jsou renální účinky gliflozinů ještě významné a zda by lze využít renoprotektivní účinky gliflozinů i u nediabetiků.

LITERATURA

1. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2015. Česká nefrologická společnost; 2015; Available from: http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/274_Rocenka2015.pdf. (přístup dne 12.4.2017).
2. Haynes R, Staplin N, Emberson J. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: Results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. 64(1):40-47 (2014).
3. Badal SS, Danesh FR. Am J Kidney Dis. New insights into molecular mechanisms of diabetic kidney disease. 2014 Feb;63(2 Suppl 2):S63-83. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.047.
4. Karalliedde J, Gnudi L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Feb;31(2):206-13. doi: 10.1093/ndt/gfu405. Epub 2014 Dec 30.
5. Piccoli GB, Grassi G, Cabiddu G *et al*: Diabetic Kidney Disease: A Syndrome Rather Than a Single Disease. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):87-109. doi: 10.1900/RDS.2015.12.87. Epub 2015 Aug 10.
6. Weekers L, Krzesinski JM: Rev Med Liege. Clinical study of the month. Nephroprotective role of angiotensin II receptor antagonists in type 2 diabetes: results of the IDNT and RENAAL trials. 2001 Oct;56(10):723-6.
7. Shahinfar S, Lyle PA, Zhang Z *et al*: Losartan: lessons learned from the RENAAL study. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Apr;7(5):623-30.
8. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, *et al*. (ONTARGET Investigators). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358(15): 1547-59.
9. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, *et al*. (ALTITUDE Investigators). Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367(23): 2204-13.
10. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, *et al*. (VA NEPHRON-D Investigators). Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 369(20): 1892-1903.
11. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, *et al*. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013; 346: f360. doi: 10.1136/bmj.f360.
12. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Should Restrictions Be Relaxed for Metformin Use in Chronic Kidney Disease? No, We Should Never Again Compromise Safety! *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(7):1281-6. doi: 10.2337/dc15-2327.
13. Hung AM, Roumie CL, Greevy RA *et al*: Comparative Effectiveness of Second-Line Agents for the Treatment of Diabetes Type 2 in Preventing Kidney Function Decline. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Dec 7;11(12):2177-2185. Epub 2016 Nov 8.
14. Mahaffey KW, Haffey G, Dickerson S *et al*: Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013 Aug;166(2):240-249.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.004. Epub 2013 Jun 5.
15. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V *et al*: Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with linagliptin and effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: Rationale and design of the MARLINA-T2D™ trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 Nov;12(6):455-62. doi: 10.1177/1479164115579002. Epub 2015 Jul 28.
16. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM *et al*: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14.
17. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, *et al*. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369–384.
18. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, *et al*. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment vs. standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:628–635.
19. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, *et al*. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396–3404.
20. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, *et al*. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of on-going outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90–100.
21. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, *et al*. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–428.
22. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest*. 1985 Aug; 76(2): 612–619. doi: 10.1172/JCI112013.

Pro Vaše pacienty s diabetem 2. typu a KV onemocněním,¹

KV SMRT MÁ NOVÉHO PROTVNÍKA

38%

**SNÍŽENÍ
RELATIVNÍHO
RIZIKA KV
ÚMRTÍ**

**PO PŘIDÁNÍ
KE STANDARDNÍ
LÉČBĚ^{1,2#}**

Jardiance®
(empagliflozin)

Synjardy®
(empagliflozin/
metformin HCl)

NOVINKA:

**Jediné antidiabetikum s daty
v SPC na snížení KV mortality a
morbidity u pacientů s diabetem 2. typu.¹**

Zkrácené informace o přípravcích jsou umístěny na straně 58

KV = kardiovaskulární, SPC = Souhrn údajů o přípravku

[#]HR=0,62 (95 % CI: 0,49; 0,77) P<0,001

Reference: 1. SPC JARDIANCE. 2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Účinek fixních dvojkombinací na ovlivnění krevního tlaku a hypertenzního srdečního poškození

komentář ke studii *Mazzi et al: Effects of the Antihypertensive Fixed-Dose Combinations on an Early Marker of Hypertensive Cardiac Damage in Subjects at Low Cardiovascular Risk*

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

Úvod

Fixní kombinace antihypertenziv představují v současné době moderní trend farmakologie směřující ke zlepšení compliance, adherence a perzistence k doporučené farmakologické léčbě. Podle současných metaanalýz použití fixních kombinací u hypertenze významně zlepšuje adherenci k léčbě a současně i dlouhodobou perzistenci (1). To má za následek zlepšení kontroly hypertenze a celkové prognózy nemocných. Dvojkombinace/fixní kombinace blokátoru systému renin-angiotenzin (RAS) a blokátoru kalciových kanálů patří dle současných doporučení mezi univerzální strategii v léčbě hypertenze s velkým množstvím evidence o příznivém ovlivnění KV mortality a morbidit (2).

Srovnání antihypertenzní účinnosti různých fixních kombinací

V tomto kontextu není mnoho srovnávacích dat z randomizovaných klinických studií, zejména pokud se týká 24hod. TK. Proto je v tomto kontextu zajímavá nedávná randomizovaná italská studie *Mazzi a spol.*, která se zaměřila kromě jiného na srovnání 24hod. antihypertenzního účinku 5 různých fixních kombinací: nebivololu 5 mg + hydrochlorothiazidu 12,5 mg, enalaprilu 20 mg + hydrochlorothiazidu 12,5 mg, olmesartanu 20 mg + hydrochlorothiazidu 12,5 mg, olmesartanu 20 mg + amlodipinu 5 mg a perindoprilu 5 mg + amlodipinu 5 mg (3). Tato studie se zúčastnilo celkem 168 neléčených hypertoniků s nižším kardiovaskulárním rizikem a izolovanou

diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční. Klinický TK a 24hod. TK byl měřen na začátku studie před randomizací a na konci sledování (v průměru po 6 měsících).

Použití všech studovaných dvojkombinací vedlo k významnému poklesu klinického TK, který byl nejmarkantnější u blokátorů RAS s kalciovými blokátory. Rozdíly však nedosáhly statistické významnosti.

Jak je patrné z *tabulky č. 1*, podávání každé studované dvojkombinace vedlo k významnému poklesu 24hod. systolického i diastolického TK. I když se zdálo snížení TK nejmarkantnější ve skupině nemocných užívajících ACEI + blokátor kalciových kanálů, rozdíly opět nedosáhly statistické významnosti.

Tabulka 1. Hodnoty průměrného 24hod, denního a nočního TK před a po léčbě různými fixními dvojkombinacemi (dle *Mazzi a spol.*, 3)

Léčené skupiny	24-hour ABPM			Day-time ABPM			Night-time ABPM		
	Baseline	Follow-up	P value	Baseline	Follow-up	P value	Baseline	Follow-up	P value
SBP (mm Hg)									
BB + D (n = 31)	141,9±5,0	136,5±5,0	<0,05	145,3±6,4	139,0±5,6	<0,05	130,1±9,0	121,6±5,4	0,03
ACEI + D (n = 33)	142,5±6,6	136,0±6,6	<0,05	146,0±5,1	138,4±6,0	<0,05	131,5±8,1	120,1±6,0	0,02
ARB + D (n = 34)	141,4±6,9	135,8±6,9	<0,05	145,8±6,0	138,1±5,2	<0,05	128,6±7,2	119,3±4,5	0,001
ARB + CCB (n = 35)	142,1±7,0	135,4±7,0	<0,05	146,5±6,9	137,2±7,1	<0,05	129,4±8,3	118,4±5,7	0,001
ACEI + CCB (n = 35)	144,0±5,8	135,0±5,8	<0,05	147,0±4,6	137,1±6,4	<0,05	127,6±6,9	117,6±7,1	0,001
All (n = 168)	142,8±6,1	135,5±6,2	<0,05	146,2±5,3	138,0±6,1	<0,05	129,8±7,4	119,0±5,8	0,001
DBP (mm Hg)									
BB + D (n = 31)	82,4±4,5	78,1±3,9	<0,05	86,4±10,3	81,2±7,8	<0,05	75,4±10,9	71,4±4,4	0,01
ACEI + D (n = 33)	83,0±4,2	80,2±4,3	<0,05	87,1±9,6	82,4±8,1	<0,05	75,8±9,4	70,9±5,3	0,02
ARB + D (n = 34)	81,3±5,0	80,4±4,6	<0,05	87,7±10,4	80±6,3	<0,05	74,2±10,6	69,8±4,2	0,01
ARB + CCB (n = 35)	82,8±3,6	79,8±5,2	<0,05	88,6±7,8	79,5±6,4	<0,05	73,8±8,3	70,1±5,5	0,01
ACEI + CCB (n = 35)	81,5±5,3	79,2±4,8	<0,05	86,3±5,8	80,4±6,0	<0,05	74,0±7,3	68,4±6,0	0,001
All (n = 168)	81,8±4,6	79,6±4,3	<0,05	86,7±8,2	80,7±7,1	<0,05	74,8±9,2	70,0±5,2	0,001

Použití zkratky: BB-betablokátor, D-diuretikum, ACEI-ACE-inhibitor, ARB-AT1-blokátor, CCB-blokátor kalciových kanálů

Vysvětlivky: 24-hour ABPM-24hod. průměrný TK, day-time ABPM-průměrný denní TK, night-time ABPM- průměrný noční TK, Baseline-vstupní hodnoty, follow-up-data po 6 měsících léčby, P value – hodnota p

PRESTANCE®

perindopril arginin / amlodipin

Originál v praktickém 120 tbl balení

1× denně

2 indikace: hypertenze, stabilní ICHS

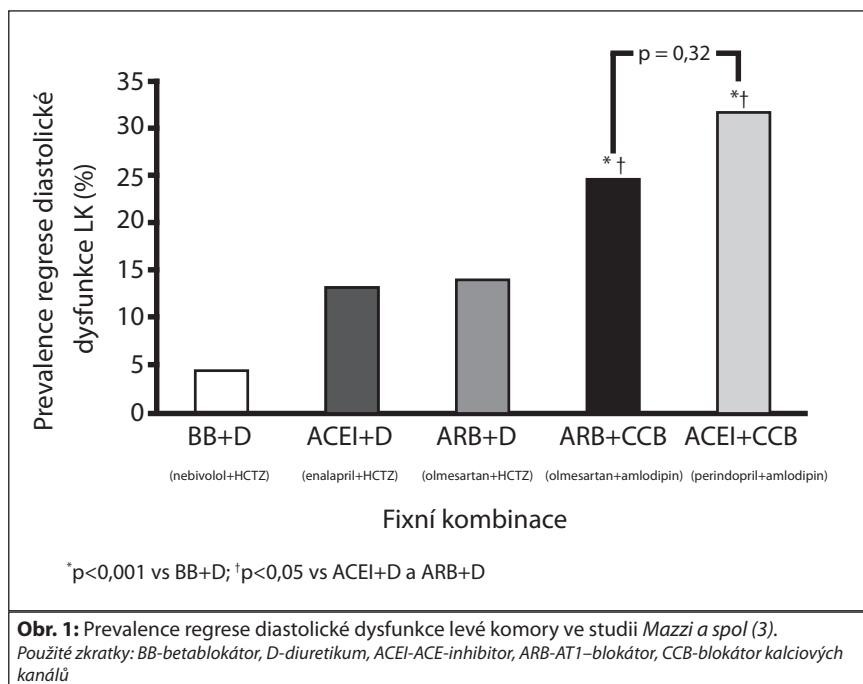


Zkrácená informace o přípravku PRESTANCE®: Složení*: Tablety Prestance 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg obsahují 5 mg perindoprilu argininu (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 5 mg per/10 mg amlo, 10 mg per/10 mg amlo. Jako pomocnou látku obsahuje laktózu. **Indikace*:** Substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a amlodipinem, podávaným současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání*:** Jedna tableta denně v jedné dávce, ráno před jídlem. Prestance není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, může být dávka přípravku upravena nebo lze zvážit individuální titraci s kombinací obou látek samostatně. **Pacienti s renálními poškozením a starší pacienti:** časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek není vhodný pro pacienty s clearancem kreatininu < 60 ml/min. **Pacienti s jaterním poškozením:** individuální titrace volnou kombinací amlodipinu a perindoprilu. **Pediatrická populace:** použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na jiné inhibitory ACE, na amlodipin nebo na dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku, anamnéza angioedému související s předchozí terapií inhibitory ACE, dědičný nebo idiopatický angioedém, 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění*, Těhotenství a kojení*), současné užívání přípravku Prestance s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²)* (viz body Interakce* a Farmakodynamické vlastnosti), závažná hypotenze, šok včetně kardiogenního šoku, obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. **Upozornění*:** **Zvláštní upozornění:** Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém: vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. **Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácná, u pacientů s předchozími život ohrožujícími anafylaktickými reakcemi, dočasně vysadit léčbu před vyšetřeními. **Anafylaktické reakce během desenzibilizace:** dočasně vysadit léčbu před vyšetřeními. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie:** extrémní opatnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Těhotenství:** zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. **Opatření pro použití:** **Hypotenze:** u pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze sledovat krevní tlak, renální funkce a hladinu draslíku (se sníženým objemem nebo se závažnou renin-dependentní hypertenzí) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárním onemocněním. Přechodná hypotenze odpovídá není kontraindikací pro podávání dalších dávek, jakmile krevní tlak stoupne po zvýšení objemu. **Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:** podávat s opatrností. **Pacienti se srdečním selháním:** podávat s opatrností. **Renální poškození:** monitorování draslíku a kreatininu; individuální titrace dávky jednotlivých složek přípravku, pokud Cl_{cr} < 60 ml/min). U pacientů se stenózou renální arterie může dojít ke zvýšení urey v krvi a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze existuje riziko závažné hypotenze a renálního selhání. **Renální selhání:** amlodipin není dialyzovatelný. **Hepatální selhání:** vzácné, podání inhibitorů ACE mělo vzácné souvislost se syndromem počínající cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí: ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Porucha jaterní funkce:** při závažném poškození jater pomalu titrovat dávku a pečlivě monitorovat hodnoty pacienta. **Cévní onemocnění:** perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neproductivní kašel.** **Operace/anestezie:** vysadit léčbu den před zákrokem. **Hyperkalémie:** časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renálního selhání, zhoršení renálních funkcí, věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a současné užívání kalium-šetřících diuretik a soli obsahujících draslík. **Diabetici:** během prvního měsíce monitorovat glykémii. **Hypertenzní krize:** bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. **Starší pacienti:** dávku zvyšovat s opatrností. **Intolerance galaktózy/malabsorpce glukózy-galaktózy/Lappova deficeience laktázy:** lék by neměl být užíván. **Interakce*:** **Nedoporučuje se současně podávat:** kalium-šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo doplňky obsahující soli draslíku, lithium, estramustin, dantrolen (infuze), grapefruit nebo grapefruitový džus, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskiren (duální blokáda RAAS)*. **Kombinace vyžadující zvláštní opatnost:** nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně aspirinu ≥ 3 g/den, antidiabetika (inzulín, hypoglykemické sulfonamidy), inductory CYP3A4, inhibitory CYP3A4, baklofen. **Kombinace používané po pečlivém uvážení:** diuretika, sympatomimetika, zlato, antihypertenziva, vazodilatační, kortikosteroidy, tetrahydrokortikoidy, alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin), amifostin, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, anestetika, další léky s antihypertenzními vlastnostmi. **Těhotenství a kojení*:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **Fertilita*:** U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. **Účinnost na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** Může být zhoršena v případě závratí, bolesti hlavy, únavy, malátnosti nebo nevolnosti. **Nežádoucí účinky*:** Časté: somnolence, závrať, bolest hlavy, dysgezie, parestézie, vertigo, poruchy vidění, tinitus, palpitace, návaly horka, hypotenze, dyspnoe, kašel, bolest břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, průjem, zácpa, svědění, vyrážka, exantém, otoky kotníků, svalové křeče, otoky, únava, astenie. Méně časté: alergická reakce, nespavost, poruchy nálady, deprese, poruchy spánku, třes, hypoestézie, synkopa, rinitida, bronchospasmus, střevní poruchy, sucho v ústech, angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, alopecie, purpura, zabarvení kůže, hyperhidróza, kopřivka, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, zvýšená četnost močení, renální insuficience, impotence, gynekomastie, bolest na hrudi, bolest, nevolnost, zvýšení váhy, snížení váhy. **Vzácné:** zmatenost, zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů. **Velmi vzácné:** Leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, trombocytopenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH, snížení hemoglobinu a hematokritu, hyperglykémie, hypertonie, periferní neuropatie, angina pectoris, infarkt myokardu, arytmie, cévní mozková příhoda, vaskulitida, eosinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pancreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, Hepatitida cytolytická nebo cholestatická, zvýšení jaterních enzymů, Quinckeho edém, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, fotosenzitivita, akutní renální selhání. **Frekvence nežádá:** hypoglykémie, zvýšené hladiny urey v krvi a kreatininu v plazmě, hyperkalémie, výjimečné případy extrapyramidového syndromu. **Předávkování*, vlastnosti*:** Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů patřící do skupiny dihydropyridinů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **Balení*:** Balení 30, 90 a 120 tablet Prestance v silách 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrační čísla: 58/203-206/08-C. **Datum poslední revize textu:** 23. 02. 2015. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách a je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

*pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku **všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Prestance

SERVIER s. r. o., Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1. Tel.: +420 222 118 111; www.servier.cz





Účinek fixních dvojkombinací na ovlivnění diastolické dysfunkce

Vznik diastolické dysfunkce levé komory (LK) je považován za časný marker poškození funkce srdečního svalu u hypertenze. Je odhadováno, že až 50 % hypertoniků v běžné populaci má již vyvinutou diastolickou dysfunkci LK (4). Diastolická dysfunkce je spojena se snížením distenzibility LK v diastole, což má za následek zvýšení plnicích tlaků. Zprvu může být zcela asymptomatická, avšak později může vést k srdečnímu selhání. Diskutuje se, do jaké míry může léčba hypertenze příznivě ovlivnit již vzniklou diastolickou dysfunkci LK a zdali existují rozdíly mezi různými terapeutickými strategiemi. V tomto kontextu

jsou proto zajímavé studie srovnávající účinnost různých kombinačních přístupů na regresi diastolické dysfunkce LK. Jednou z mála takových studií je již zmíněná práce *Mazzi a spol.* (3), která srovnávala účinnost 5ti různých fixních kombinací nejen na krevní tlak, ale i na event. regresi diastolické dysfunkce LK. Na začátku této studie mělo přibližně 75 % pacientů mírnou formu diastolické dysfunkce LK (stupeň I) a zbývajících 25 % vykazovalo již závažnější formu (stupeň II) přičemž nebyly signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami. Po 6-ti měsících léčby sice nebyly významné rozdíly v antihypertenzním účinku mezi různými skupinami. Prevalence regrese diastolické dysfunkce však byla signifikantně vyšší

u nemocných léčených kombinací ACEI a blokátor kalciových kanálů nebo AT1-blokátor + blokátor kalciových kanálů (*obr. 1*).

U pacientů s porušenou glukózovou tolerancí se ukázaly být regrese diastolické dysfunkce nejvýznamnější u osob léčených kombinací ACEI + blokátor kalciových kanálů.

Zdá se tak, že u mírné až středně těžké hypertenze mohou existovat určité rozdíly v ovlivnění kardiovaskulárního rizika (regrese diastolické dysfunkce LK). Tento závěr bude jistě vhodné podpořit i dalšími studiemi – s multicentrickým designem a provedené na větších souborech nemocných s různými stupni diastolické dysfunkce.

Závěry:

Vhodné fixní kombinace dvou různých antihypertenziv (BB + D, ACEI+D, AT1blokátor + D, AT1blokátor + BKK, ACEI+ BKK) mají významný 24hod. antihypertenzní účinek. Zdá se, že mezi různými dvojkombinacemi mohou existovat určité rozdíly v navození regrese časně formy diastolické dysfunkce LKS. Studie *Mazzi a spol.* v tomto kontextu prokázala významnější účinky při použití kombinace RAS blokátoru s blokátorem kalciových kanálů. U osob s porušenou glukózovou tolerancí se ukázala být regrese diastolické dysfunkce nejvýznamnější u osob léčených kombinací ACEI + blokátor kalciových kanálů.

1. Gupta et al Gupta AK, Arshad S, **LITERATURA** NR.Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010 Feb;55(2):399–407.
 2. J. Filipovský, J. Widimský jr., J. Ceral et al.: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi Vnitřní lékařství 2012, 58,10, 785–801.

3. Mazza A, Schiavon L, Zuin M, Lenti S, Ramazzina E, Rubello D, Casiglia E. Effects of the Antihypertensive Fixed-Dose Combinations on an Early Marker of Hypertensive Cardiac Damage in Subjects at Low Cardiovascular Risk. Am J Hypertens. 2016 Aug;29(8):969–75.

4. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of heart failure epidemic. JAMA 2003; 289:194–202.

Několik postřehů ze studie FOURIER s evolocumabem

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

Souhrn

Evolocumab je monoklonální protilátka specificky blokuje protein PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin typu 9) s výsledným efektem prodloužení životnosti LDL-receptoru a významným snížením hladin LDL-cholesterolu v krevní plazmě. Evolocumab testoval program klinických studií PROFICIO. Ten zahrnoval studie k určení optimální dávky a intervalu podávání, testy účinnosti a bezpečnosti, hodnocení vlivu na průběh aterosklerózy zobrazovacími metodami a také hodnocení vlivu evolocumabu na míru kardiovaskulárního rizika posuzovaného počtem úmrtí, infarktů myokardu a cévních mozkových příhod. Studie FOURIER uzavřela úspěšnou cestu evolocumabu k uznání jeho postavení mezi intervencemi ovlivňujícími kardiovaskulární prognózu pacientů s vysokým rizikem aterosklerotických cévních příhod. Hlavní výsledky studie lze shrnout jednoduše: u 13 784 pacientů alokovaných k terapii evolocumabem došlo ke snížení LDL-cholesterolu o 59 % ve srovnání s placebovou kohortou k hladině kolem 0,77 mmol/l. To bylo spojeno s významným poklesem výskytu primárního sledovaného cíle o 15 %. Studie patří k největším podobným projektům v oblasti kardiovaskulární medicíny a přinesla obrovské množství materiálu a dat, v nichž můžeme hledat poučení nejen pro evolocumab a třídu PCSK9 inhibitorů, ale i mnohem obecnějších.

Klíčová slova: evolocumab, PROFICIO, FOURIER, kardiovaskulární riziko, LDL-cholesterol

Snižování hladin LDL-cholesterolu dlouhou dobu stojí v popředí strategií ovlivnění kardiovaskulárního rizika resp. rizika aterosklerotických cévních příhod. Dlouhou dobu existuje hypotéza (v posledních letech často označovaná za již ověřený princip) čím nižší LDL-cholesterolemie, tím lépe a je pravda, že hromadí se důkazy ze studií s různými hypolipidemickými intervencemi zatím všechny správnost „LDL principu“ potvrdily (1). To však neznamená, že odborníky nadále netrápí otázka, zdali existuje koncentrace LDL-c, při jejímž dosažení benefit z dalšího snižování již nebude patrný – tedy dolní mez LDL-cholesterolu, pod kterou bychom neměli směřovat. Zajímavé je, že při použití strategií snižujících LDL-c zvýšením katabolismu LDL-částic (tedy většinou upregulací LDL-receptoru), zatím taková dolní mez nebyla objevena. A novinku v tomto směru nepřinesla ani studie FOURIER, v níž nemocní alokovaní k aktivní léčbě evolocumabem dosáhli zatím vůbec nejnižších hladin LDL-c v historii- medián na konci studie byl na úrovni 0,77 mmol/l (2). Ale studie FOURIER není pozoruhodná jenom z tohoto důvodu. Následující řádky nemají za cíl překlad publikované analýzy výsledků studie FOURIER, ale spíše komentovat vybrané aspekty

Tabulka 1. Základní vstupní charakteristiky účastníků studie FOURIER

Charakteristika	Hodnota
Věk, roky, průměr (SD)	63 (9)
Mužské pohlaví (%)	75
Typ kardiovaskulárního onemocnění (%)	
Infarkt myokardu	81
Cévní mozková příhoda (nehemoragická)	19
Symptomatická periferní ateroskleróza	13
Kardiovaskulární rizikové faktory (%)	
Hypertenze	80
Diabetes mellitus	37
Současné kouření	28
Užívání statinů (%)	
Vysoce intenzivní léčba	69
Středně intenzivní léčba	30
Užívání ezetimibu (%)	
	5
Medián lipidových ukazatelů (IQR) – mmol/l	
LDL-C	2,38 (2,07–2,82)
Celkový cholesterol	4,34 (3,9–4,89)
HDL-C	1,14 (0,96–1,37)
Triglyceridy	1,5 (1,13–2,05)
IQR – mezikvartilový rozptyl, SD – směrodatná odchylka	

studie z hlediska jejich praktického dopadu i obecné medicínské zajímavosti. Na začátek ale přece jen připomeneme zcela základní charakteristiku studie.

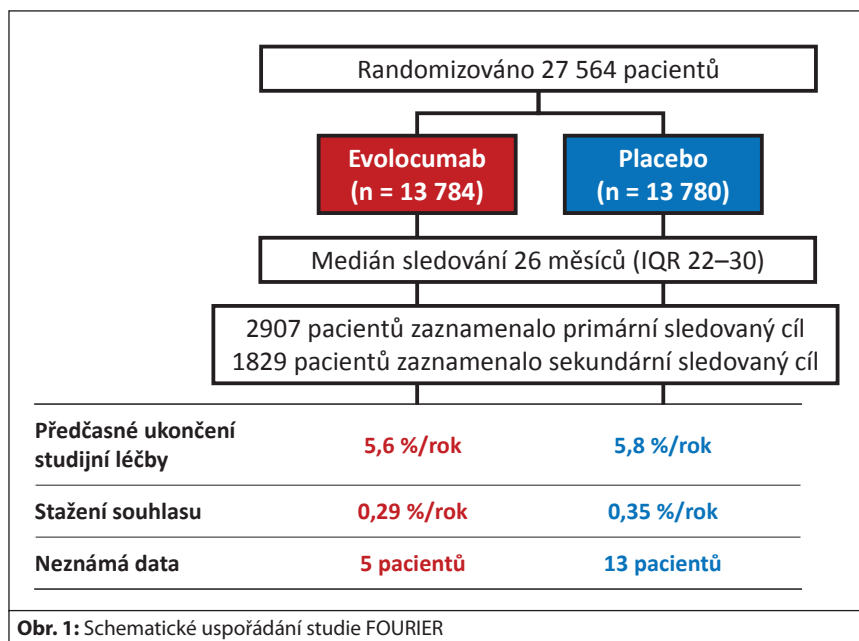
Kdo se zúčastnil a čeho bylo ve studii FOURIER dosaženo?

Studie FOURIER byla navržena s cílem otestovat vliv evolocumabu na výskyt velkých aterosklerotických

cévních příhod, sledovat dlouhodobou bezpečnost této léčby a zvláště hodnotit efekt velmi nízkých hladin LDL-c na parametry účinnosti a bezpečnosti. První pacient byl zařazen 8. února 2013 a poslední vstoupil do studie 5. června 2015. 13 784 pacientů bylo léčeno evolocumabem a 13 780 bylo randomizováno k placebo. Jejich velmi stručnou vstupní charakteristiku uvádí *tabulka č. 1*.

Cílem bylo zařazení velmi vysoce rizikové kohorty pacientů, všichni měli mít anamnézu manifestní aterosklerotické cévní příhody a k tomu ještě další rizikové faktory. Randomizace přiřazovala pacienty k léčbě evolocumabem anebo placebem přidávaným ke stávající terapii. *Obrázek 1* ukazuje schematicky uspořádání studie.

Důležité je, že si pacienti mohli sami zvolit aplikaci evolocumabu v dávce 140 mg za 14 dnů nebo 420 mg jedenkrát měsíčně (tento způsob preferovalo přibližně 15 % zařazených). Primární sledovaný cíl zahrnoval úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, koronární revaskularizaci a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris. Sekundární cíl byl užší a „tvrdší“, obsahoval pouze úmrtí z KV příčin, výskyt infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Délku studie určila kumulace výskytu příhod hodnocených v rámci sekundárního sledovaného cíle, jejich počet byl předem stanoven na minimálně 1 630. Medián sledování ve studii tak skončil na 26 měsících (mezikvartilový rozptyl délky sledování byl 22 až 30 měsíců). Evolocumab snížil LDL-c ve srovnání s placebem o 59 % a takto léčení měli medián koncentrace LDL-c 0,77 mmol/l (mezikvartilový rozptyl 0,49–1,19 mmol/l). Současně se významně snížily hladiny i všech ostatních aterogenních lipoproteinů. U celkem 1344 nemocných přiřazených k léčbě evolocumabem zaznamenali investigátoři studie výskyt primárního sledovaného cíle, v placebové větvi jich bylo 1 563 (HR 0,85). Sekundární cíl se vyskytl u 816 osob užívajících evolocumab a 1 013 pacientů v placebové větvi studie (HR 0,80). Velmi zajímavé výsledky přinesla analýza hodnotící vliv evolocumabu na sledované cíle v prvním a druhém roce –



Obr. 1: Schematické uspořádání studie FOURIER

Tabulka 2. Srovnání výskytu sledovaných příhod ve studii FOURIER v prvním a druhém roce sledování

Sledovaný ukazatel	Hazard Ratio (95% interval spolehlivosti)	
	V prvním roce sledování	Po prvním roce sledování
Primární sledovaný cíl	0,88 (0,80–0,97)	0,81 (0,73–0,89)
Sekundární sledovaný cíl	0,84 (0,74–0,96)	0,75 (0,66–0,85)
Kardiovaskulární úmrtí	0,96 (0,74–1,25)	1,12 (0,88–1,42)
Infarkt myokardu	0,80 (0,68–0,94)	0,65 (0,55–0,77)
Hospitalizace pro NAP	0,97 (0,77–1,22)	0,99 (0,75–1,30)
Cévní mozková příhoda	0,83 (0,63–1,08)	0,76 (0,60–0,97)
Koronární revaskularizace	0,84 (0,74–0,96)	0,72 (0,63–0,82)
Urgentní	0,84 (0,71–1,00)	0,63 (0,52–0,75)
Elektivní	0,86 (0,72–1,03)	0,81 (0,68–0,97)

Tabulka 3. Výskyt nežádoucích účinků ve studii FOURIER

Nežádoucí účinek	Evolocumab	Placebo
Jakýkoli	77,4	77,4
Vážný	24,8	24,7
Alegická reakce	3,1	2,9
Reakce v místě vpichu	2,1	1,6
Se vztahem k léčbě vedoucí k jejímu přerušení	1,6	1,5
Svalové	5,0	4,8
Katarakta	1,7	1,8
Diabetes mellitus (nově vzniklý)	8,1	7,7
Neurokognitivní	1,6	1,5
Laboratorní NÚ (%)		
Vážící protilátky proti evolocumabu	0,3	n/a
Neutralizující protilátky proti evolocumabu	žádné	n/a

toto srovnání přináší *tabulka č. 2*.

Bezpečnostní parametry v přehledu shrnuje *tabulka č. 3*.

Souhrnně lze říci, že léčba byla velmi

dobře tolerována a výskyt nežádoucích účinků v aktivně léčené skupině nebyl vyšší nežli u léčených placebem.

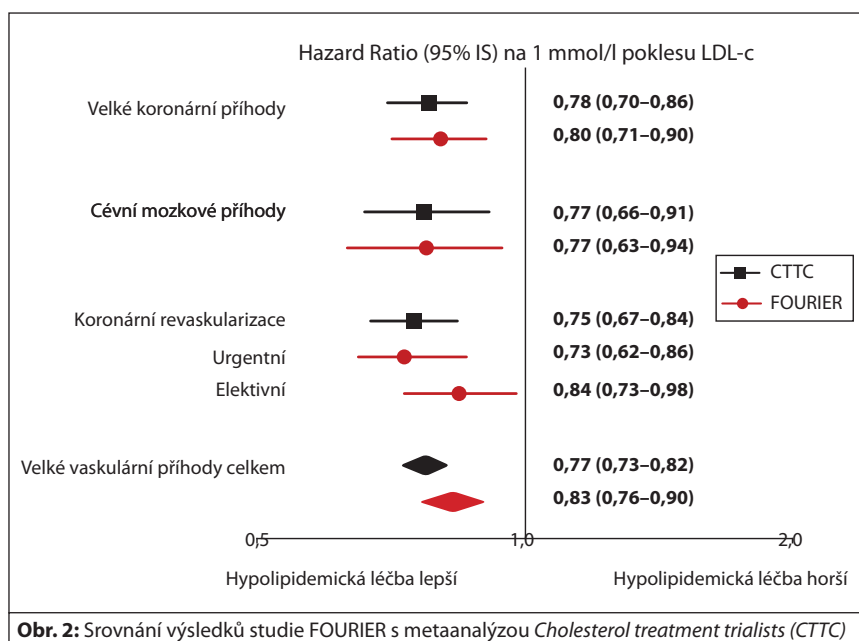
Po tomto stručném představení

faktů se zamyslíme nad několika vybranými aspekty studie FOURIER a jejich významem pro klinickou praxi.

LDL princip potvrzen

FOURIER je první studií s hypolipidemikou, ve které v aktivně léčené skupině všichni pacienti dosáhli cílové hladiny LDL-cholesterolu – vlastně ještě významně nižší hladiny, než je v současnosti doporučováno. Jako v předchozích studiích s PCSK9 inhibitory byl sledovaný efekt homogenní a non-respondéři k terapii se prakticky nevyskytovali. Připomeňme, že populace studie FOURIER byla unikátní i v tom, že 70 % pacientů do ní vstupovalo s vysoce intenzivní statinovou léčbou (definovanou jako dávky atorvastatinu 40 mg a více nebo rosuvastatinu 20 mg a více). Na druhou stranu nelze souhlasit s tvrzením, že pacienti byli léčení nadstandardně dobře. Vstupní LDL-cholesterolemie se pohybovala na úrovni 2, 4 mmol/l, což je stejná koncentrace, jakou zjistili autoři české části studie EUROASPIRE při posledním hodnocení v kohortě pacientů po KV příhodě (3). Další skutečností, která zrcadlí naši domácí klinickou praxi je fakt, že použití ezetimibu bylo na úrovni 5 %. Studie IMPROVE-IT sice byla publikovaná až v průběhu studie FOURIER, ale ani poté se zásadně nezměnila proporce pacientů užívajících kombinaci statin+ezetimib ve studii. V každém případě studie FOURIER v kontextu všech předchozích prací sledujících podávání PCSK9 inhibitorů osvědčila, že tento způsob snižování LDL-cholesterolu vede k dalšímu snížení KV rizika, které je aditivní k ostatním hypolipidemickým intervencím. Srovnání dat ze studie FOURIER s údaji z metaanalýzy *Cholesterol treatment trialists collaboration* ukázala, že efekty evolocumabu jsou zcela srovnatelné s účinky statinů: na jeden milimol poklesu LDL-c dochází ke snížení rizika koronárních příhod o 20 % a CMP o 23 % (obrázek 2) (4).

Otázka, zdali musíme měnit doporučené postupy a posouvat hranici LDL-c u velmi vysoce rizikových níže, byla po prezentaci výsledků studie široce diskutována. S ohledem na fakt, že poslední doporučení uvádějí jako vhodnou hladinu LDL-c v této



rizikové kategorii koncentraci nižší než 1,8 mmol/l a současně požadují snížení alespoň o 50 % vstupních hladin, můžeme tato guidelines nadále aplikovat. Léčení PCSK9 inhibitory budou mít hladiny prakticky vždy naplňující tyto léčebné cíle a znaménko „méně než“ před cílovou hladinou LDL-c nám umožňuje doporučené postupy používat, i když pacienti budou dosahovat hodnot LDL-cholesterolemie pod 1 mmol/l.

Populace studie FOURIER

...připomíná pacienty z naší každodenní praxe. Byla vybrána kohorta s velmi vysokým KV rizikem – většina pacientů měla v anamnéze aterosklerotickou cévní příhodu a navíc ještě kumulaci dalších rizikových faktorů. 80 % zařazených mělo arteriální hypertenzi,

diabetes se vyskytoval u téměř 40 %, kouřila více než čtvrtina pacientů. Největší zastoupení měli nemocní s ICHS, ale ve studii byli hodnoceni i velké skupiny pacientů po iktu (n = 5 333) a pacientů se symptomatickou periferní aterosklerózou (n = 3 640). Zastoupení žen ve studii dosáhlo necelých 25 %, v absolutních číslech to znamená 6 769 hodnocených pacientek, což jistě umožňuje vztahovat výsledky studie FOURIER na ženskou populaci. Navíc v podskupinových analýzách nebyl vliv pohlaví na výsledek podávání evolocumabu významný. V souhrnu můžeme konstatovat, že pacienti sledovaní ve studii FOURIER velmi dobře odpovídají klinické zkušenosti z našich vlastních ambulancí. Není asi divu. Česká republika patřila k nejaktivnějším a v ČR bylo celkem zařazeno 2

Tabulka 4. Analýza komponent výskytu sekundárního sledovaného cíle

Hodnocený parametr	Evolocumab (n = 13 784)	Placebo (n = 13 780)	HR (95% CI)
	3letý výskyt dle Kaplan-Meierovy křivky		
KV úmrtí, IM, CMP	7,9	9,9	0,80 (0,73-0,88)
Kardiovaskulární úmrtí	2,5	2,4	1,05 (0,88-1,25)
Úmrtí na IM	0,26	0,32	0,84 (0,49-1,42)
Úmrtí na CMP	0,29	0,30	0,94 (0,58-1,54)
Jiné KV úmrtí	1,9	1,8	1,10 (0,90-1,35)
IM	4,4	6,3	0,73 (0,65-0,82)
CMP	2,2	2,6	0,79 (0,66-0,95)

IM – infarkt myokardu, HR – Hazard Ratio, CMP – cévní mozková příhoda, KV – kardiovaskulární

221 pacientů, což je po Spojených státech amerických druhý nejvyšší nábor v rámci hodnocení zemí.

Co nejvíce přispělo k celkově pozitivnímu výsledku studie FOURIER?

Podobně jako v mnoha dalších studiích s hypolipidemikou (zejména v těch, srovnávajících více a méně účinnou terapii) ani ve studii FOURIER nedošlo k poklesu celkové a kardiovaskulární úmrtnosti. Významný vliv na tyto důležité ukazatele přitom mnozí očekávali, protože předcházející bezpečnostní analýzy studií s evolocumabem i alirolumabem reportovaly pokles celkové mortality při léčbě v řádech desítek procent (byť na hranici statistické významnosti při celkově malém počtu hodnocených příhod) (5, 6). Analýzu komponent sekundárního sledovaného cíle uvádí *tabulka č. 3*.

Všimněme si, že při analýze fatálních příhod se trendy výskytu smrtelných infarktů myokardu i cévních mozkových příhod pohybují „správným směrem“ – tj. jejich výskyt při léčbě evolocumabem byl ovlivněn pozitivně (byť ne statisticky významně). Výsledek mění skupina jiných KV úmrtí, jejichž

trend výskytu směřuje přesně opačně. Jakkoli nemáme k dispozici rozbor této sledované kategorie, můžeme se domnívat, že zahrnuje skupinu KV příhod neaterotrombotické etiologie. Navíc si musíme uvědomit, že studie probíhala jenom 2 roky. V tomto časovém horizontu jistě nebylo možno pozorovat plný efekt léčby, jenž se v případě ovlivňování aterosklerózy většinou začíná objevovat po 6 měsících, ale k maximálnímu účinku potřebuje 3 a více let sledování. Tento fakt můžeme také považovat za nevýhodu studie FOURIER. Obrovské množství zařazených umožnilo rychlou kumulaci sledovaných příhod, rychlé dosažení plánovaných výsledků a také nebývale rychlé osvědčení, že evolocumab příznivě ovlivňuje KV riziko. Na druhé straně, krátkost trvání studie neumožnila posouzení všech potenciálních přínosů vázaných na delší dobu sledování. Totéž se týká bezpečnostních parametrů, ty také mohly být sledovány jenom po dobu 2 let. Význam délky studie podtrhuje předem plánovaná analýza výsledků v prvním roce a po ukončení 12 měsíců sledování viz *tabulka č. 2*. Uvedená data potvrzují, že efekt evolocumabu se v čase prohluboval a již ve druhém

roce sledování byl benefit z léčby větší.

Závěrem

O studii FOURIER si ještě přečteme a vyslechneme mnohé. Analýzy a interpretace jednotlivých podskupin poskytnou dostatek materiálu pro poučení nejen o evolocumabu a třídě PCSK9 inhibitorů, ale i pro obecné úvahy o možnostech ovlivnění kardiovaskulárního rizika a bezpečnosti velmi nízkých hladin LDL-c. Přibližně 7000 pacientů ze studie FOURIER pokračuje v otevřeném uspořádání ve sledování, a tak se dozvíme, zdali naše úvahy o důležitosti délky terapie jsou správné. Delší sledování jistě potřebujeme i pro ujištění, že bezpečnost léčby i v dlouhodobém horizontu zůstává zajištěna. V každém případě studie FOURIER představuje první práci osvědčující koncept PCSK9 inhibice jako vhodného způsobu snižování kardiovaskulárního rizika prostřednictvím velmi nízkých hladin LDL-cholesterolu.

Podpořeno grantem AZV 15–28277A

LITERATURA

- Ridker PM, Mora S, Rose L; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016 May 1;37(17):1373-9.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
- Nussbaumerová B, Rosolová H, Mayer O, Filipovský J, Cífková R, Bruthans J. Residual cardiovascular risk in patients with stable coronary heart disease over the past 16 years (Czech part of the EUROASPIRE I-IV surveys). *Cor et Vasa* 2014;56:e98-e104.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015, 372: 1500-9.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirolumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015, 372(16):1489-99.

Diabetes mellitus jako indikace pro blokátory renin-angiotenzinového systému: přehled a meta-analýza randomizovaných studií

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

Autoři: S.Bangalore, R. Fakheri, B. Toklu, F.H.Messerli

Některá guidelines doporučují v léčbě hypertenze u osob s diabetes mellitus preferovat blokátory systému renin-angiotenzin jako léky

volby. Toto doporučení se však opírá především o starší, placebem kontrolované studie. V tomto kontextu jsou proto zajímavé výsledky nedávné

metaanalýzy zahrnující studie srovnávající RAS blokátory s jinou anti-hypertenzní léčbou. Pojďme se tedy stručně podívat na její výsledky.

Tabulka 1. Přehled studií zařazených do metaanalýzy Bangaloreho a spolupracovníků (dle BMJ 2016;352,i438/doi:10.1136/bmj.i438)

Trials	Year	Sample size	Follow-up (years)	Cohort	Age (years)	Black people (%)	Risk of bias*
RAS blockers versus calcium channel blockers:							
ABCD (hypertensive) ^{13, 14}	1998	470	5,6	Diabetes mellitus and hypertension	58	14	+++
ABCD (normotensive) ¹⁵	2002	354	5,3	Diabetes mellitus and normotensive	59	7	+++
ALLHAT ^{16, 17} (diabetes mellitus)	2002	7107	4,9	Diabetes mellitus and hypertension	67	39	+++
ALLHAT ^{16, 17, 18} (impaired fasting glucose)	2002	771	4,9	Impaired fasting glucose and hypertension	67	30	±±±
BENEDICT ¹⁹	2004	604	3,6	Diabetes mellitus and hypertension	62	NR	+++
CAMELOT ²⁰ (diabetes mellitus)	2004	233	2	Diabetes mellitus and coronary artery disease	58	NR	+++
CAMELOT ²⁰ (impaired fasting glucose)	2004	233	2	Impaired fasting glucose and coronary artery disease	58	NR	+++
CASE-J ^{21, 22, 23} (diabetes mellitus)	2008	1195	3,2	Diabetes mellitus and hypertension	67	NR	±±±
FACET ²⁴	1998	380	2,9	Diabetes mellitus and hypertension	63	NR	±±±
Fogari et al ²⁵	2002	205	4	Diabetes mellitus with proteinuria and hypertension	63	NR	±±±
IDNT ^{26, 27, 28}	2001	1146	2,6	Diabetes mellitus with nephropathy and hypertension	60	13	+++
JMIC-B ^{29, 30} (diabetes mellitus)	2004	372	3	Diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease	64	NR	±±±
J-MIND ³¹	2001	436	2	Diabetes mellitus and hypertension	60	NR	±±±
MITEC ³²	2009	209	2	Diabetes mellitus and hypertension	60	NR	+++
MOSES ^{33, 34} (diabetes mellitus)	2005	498	2,5	Diabetes mellitus, hypertension, and cerebrovascular accident	70	NR	±±±
NAGOYA HEART ³⁵	2012	1150	3,2	Diabetes mellitus and hypertension	63	NR	±±±
STOP-Hypertension-2 ³⁶ (diabetes mellitus)	1999	466	5	Diabetes mellitus and elderly hypertension	76	NR	+++
RAS blockers versus diuretic:							
ALLHAT ^{16, 17} (diabetes mellitus)	2002	9504	4,9	Diabetes mellitus and hypertension	67	39	+++
ALLHAT ^{16, 17, 18} (impaired fasting glucose)	2002	1035	4,9	Impaired fasting glucose and hypertension	67	30	±±±
ANBP2 ^{37, 38} (diabetes mellitus)	2003	441	4,1	Diabetes mellitus and elderly hypertension	72	NR	±±±
NESTOR ³⁹	2003	569	1	Diabetes mellitus with microalbuminuria and hypertension	60	5	±±±
RAS blockers versus β blockers:							
UKPDS 39 ⁴⁰	1998	758	8,4	Diabetes mellitus and hypertension	56	8	+++
LIFE ^{41, 42, 43, 44} (diabetes mellitus)	2002	1195	4,8	Diabetes mellitus and hypertension with left ventricular hypertrophy	67	12	+++

Indap[®] Indapamid PMCS[®]



Antihypertenзивum základní třídy s vazodilatačním, diuretickým a kardioprotektivním účinkem.*

Zkrácené informace o léčivých přípravcích

Indap. Složení: Indapamidum 2,5 mg v 1 tobolce. **Indikace:** Arteriální hypertenze. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na indapamid a sulfonamidy nebo na pomocné látky, těžká jaterní insuficience a jaterní encefalopatie, závažné renální selhání, hypokalémie, těhotenství a laktace, děti do 18 let. **Nežádoucí účinky:** Ojediněle únava, závratě, bolest hlavy, nauzea, alergické kožní reakce. Změny laboratorních hodnot jako hypokalémie a hyperurikémie jsou závislé na dávce. **Interakce:** Současné podané léky podporující vylučování kalia zvyšují riziko hypokalémie, před podáním digitalisu a antiarytmik je třeba kalémii upravit (riziko závažných nežádoucích účinků) a nadále sledovat. Astemizol, bepridil, erythromycin, halofantrin, sulto-
prid, terfenadin, vinkamin, podané společně s indapamidem, mohou za současně hypokalémie a bradykardie a při již existujícím prodlouženém QT intervalu vyvolat *torsade de pointes*. U nemocných léčených lithiem je třeba kontrolovat hladinu lithia. Vysoké dávky salicylátů mohou antihypertenzní účinek indapamidu snižovat, tricyklická antidepresiva a neuroleptika zesilovat. Při podávání metforminu hrozí laktátová acidóza. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladinu kalia, glukosu a kyseliny močové v plasmě. Úprava kalémie je nutná zejména při současném podávání indapamidu s některými antiarytmiky a s přípravky obsahujícími např. astemizol, terfenadin, erythromycin. **Dávkování a způsob podání:** Obvykle se užívá 1 tobolka denně, nejlépe ráno. Při nedostatečné účinnosti se doporučuje dávku dále nezvyšovat a přidat jiné antihypertenзивum, kromě diuretik. Tobolky se polykají nerozkousané a dostatečně se zapíjejí. **Balení:** 30 a 100 tobolek po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 22. 6. 2016.

Indapamid PMCS 2,5 mg. Složení: Indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Esenciální hypertenze. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na indapamid nebo na sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká jaterní insuficience a jaterní encefalopatie, závažné renální selhání, hypokalémie, těhotenství a kojení, děti a dospívající pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti. **Nežádoucí účinky:** Únava, závratě, bolest hlavy, nauzea, makulopapulózní vyrážka, hypokalémie, hyperurikémie. **Interakce:** Současné podané léky podporující vylučování kalia zvyšují riziko hypokalémie, před podáním digitalisu a antiarytmik je třeba kalémii upravit (riziko závažných nežádoucích účinků) a nadále sledovat. U nemocných léčených lithiem je třeba kontrolovat hladinu lithia. Vysoké dávky salicylátů mohou antihypertenzní účinek indapamidu snižovat, tricyklická antidepresiva a neuroleptika zesilovat. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladinu kalia a kyseliny močové v plasmě. Úprava kalémie je nutná zejména při současném podávání indapamidu s některými antiarytmiky a s přípravky obsahujícími sulpirid, tiaprid, mizolastin a erythromycin (při bradykardii a prodlouženém QT intervalu nebezpečí arytmií typu *torsade de pointes*). **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá denní dávka indapamidu je 2,5 mg, nejlépe ráno. Tablety se mohou užívat před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se vodou. **Balení:** 30 a 100 tablet po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 16. 9. 2015.

S podrobnějšími informacemi o přípravcích se seznámte v SPC. Přípravky jsou vázány na lékařský předpis a jsou hrazeny z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

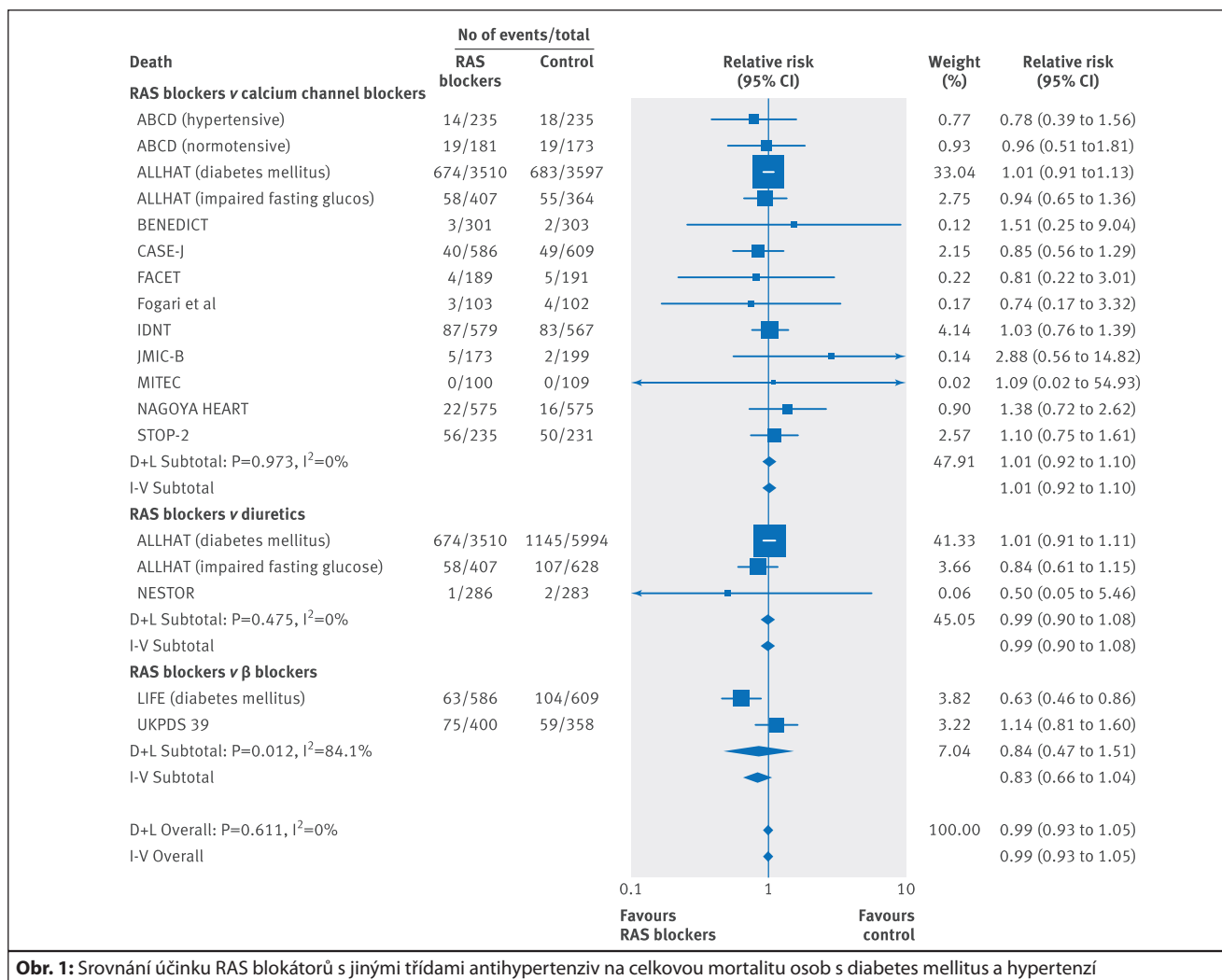
* A Symposium: Indapamide and Antihypertensive Strategy. Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular Protective Properties of Indapamide. Am J Cardiol 1990 65(17): 11H–27H.

0110510289

PRO.MED.CS
Praha a.s.

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4
Česká republika

www.promed.cz



Obr. 1: Srovnání účinku RAS blokátorů s jinými třídami antihypertenziv na celkovou mortalitu osob s diabetes mellitus a hypertenzí

V nedávném čísle časopisu *British Medical Journal* se autoři zaměřili na srovnání účinku blokátorů systému renin-angiotenzin s dalšími (thiazidová diuretika, blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory) antihypertenzními třídami u osob s diabetes mellitus a arteriální hypertenzí. Za tím účelem provedli metaanalýzu 19 randomizovaných kontrolovaných studií u 25 414 osob. Mezi sledované ukazatele patřila celková mortalita, kardiovaskulární mortalita, infarkty myokardu, cévní mozkové příhody, angina pectoris, srdeční selhání, revaskularizace a výskyt pokročilého renálního selhání (end stage renal failure). Výčet studií zařazených do této metaanalýzy je uveden v tabulce č. 1.

Používání blokátorů systému renin-angiotenzin (ACE-inhibitory nebo AT-1 blokátory) vedlo u osob s diabetes mellitus a hypertenzí ve srovnání s dalšími třídami

antihypertenziv k podobnému ovlivnění celkové mortality (relativní riziko 0,99, konfidenční interval 0,93–1,05) (obr. 1).

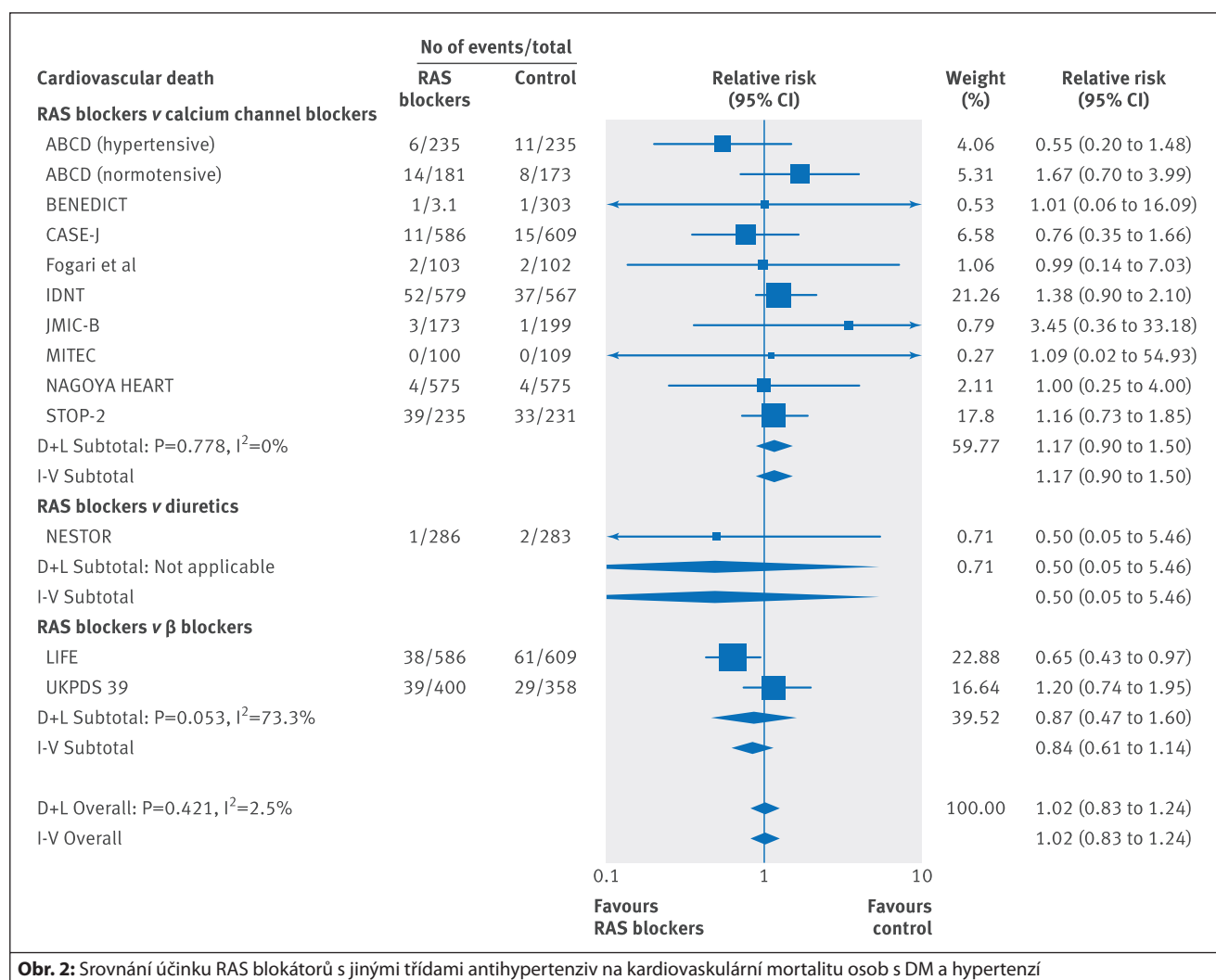
Podávání blokátorů systému renin-angiotenzin vedlo rovněž ve srovnání s jinými třídami antihypertenziv k podobnému účinku na kardiovaskulární mortalitu (relativní riziko 1,02, konfidenční interval 0,83–1,24) (obr. 2).

Autoři rovněž neshledali významné rozdíly mezi RAS blokátory a dalšími třídami antihypertenziv v ovlivnění rizika infarktu myokardu (RR 0,87, 0,641–1,18), cévních mozkových příhod (1,04, 0,92–1,17), anginy pectoris (0,80, 0,58–1,11), srdečního selhání (0,90, 0,76–1,07), revaskularizace (0,97, 0,77–1,22) či progresu renálního selhání (0,99, 0,78–1,28).

Jaké závěry lze z této metaanalýzy vyvodit?

Autoři této metaanalýzy díky výsledkům dospěli k závěru, že blokátory systému renin angiotenzin mají u osob s diabetes mellitus a arteriální hypertenzí podobné účinky na výše sledované klinické parametry jako thiazidová diuretika, blokátory kalciových kanálů či beta-blokátory.

Toto stanovisko je do určité míry v rozporu s mezinárodními evropskými i českými doporučeními (2,3). Například v evropských guidelines je uvedeno, že v léčbě hypertenze lze používat sice všechny třídy antihypertenziv, avšak RAS blokátory je možné preferovat, zejména v přítomnosti proteinurie nebo mikroalbuminurie (2). Studie zahrnuté v metaanalýze *Bangaloreho* a spolupracovníků však většinou nezahrnovaly pacienty s diabetickou nefropatií/mikroalbuminurií nebo proteinurií. Závěry lze tak



těžko, jak sami autoři připouštějí, vztahovat i na diabetiky s nefropatií, tedy poměrně častou klinickou situací. Navíc se závěry této meta-analýzy opírají o menší, spíše krátkodobé studie a tak je klinická interpretace problematická. U většiny

osob s diabetes mellitus a hypertenzí nevystačíme s monoterapií a k adekvátní kontrole krevního tlaku je třeba nejméně dvojkombinace antihypertenziv. Užitečná je v tomto kontextu díky analýzám diabetických pacientů ze studií

ASCOT a ACCOMPLISH kombinace RAS-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů. Antihypertenzní terapii je však třeba u osob s diabetes mellitus individualizovat a zohledňovat i další existující patologické situace jako je ICHS apod.

LITERATURA

1. S.Bangalore, R. Fakheri, B. Toklu, F.H.Messerli. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin systém blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2016;352,i438/doi:10.1136/bmj.i438.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31:1281–1357.
3. J. Filipovský, J. Widimský jr., J. Ceral et al.: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství 2012, 58,10, 785–801.

Renální denervace ve srovnání k intenzifikované farmakoterapii u skutečně rezistentní hypertenze. 2leté výsledky randomizované studie PRAGUE-15

MUDr. Ján Rosa, Ph.D., jménem autorského kolektivu studie PRAGUE-15

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

Randomizovaná, akademická, multicentrická studie Prague-15 srovnávala efektivitu renální denervace (RDN) unielektrodovým systémem Symplicity proti přidání spironolaktonu u pacientů se skutečně rezistentní hypertenzí. Dříve publikované 6 měsíční (1) a roční výsledky (2) neprokázaly lepší efektivitu RDN ve snižování krevního tlaku. Zejména roční byly již ve prospěch spironolaktonu. Nyní prezentujeme recentně publikované dvouleté výsledky. (3)

Randomizováno bylo celkem 106 pacientů, 52 k RDN a 54 k přidání spironolaktonu, kdy vstupní hodnoty krevního tlaku byly 159 ± 17 a 155 ± 17 mm Hg při počtu antihypertenziv 5,1, respektive 5,4. Všichni zařazení pacienti splňovali kritéria opravdu rezistentní hypertenze, která musela být potvrzena pomocí 24h monitorování krevního tlaku a ověření compliance k léčbě. Všichni pacienti měli vyloučenou sekundární etiologii hypertenze. Po roce sledování byl možný crossover, kdy byl spironolakton přidán u pacientů, u kterých nedošlo k dosažení cílových hodnot krevního tlaku po vstupní RDN. Podobně, RDN mohla být provedena rok po přidání spironolaktonu. Nicméně RDN, i jako crossover, byla pozastavena po analýze výsledků v roce 2014.

2leté výsledky jsou k dispozici u 86 pacientů. Přidání spironolaktonu jako crossover po roce bylo provedeno u 23 pacientů (kde byla vstupně provedena RDN). Vstupní přidání spironolaktonu následované RDN jako crossover po roce bylo provedeno u 5 pacientů.

Tabulka 1. Úvodní charakteristika sledovaných subjektů

Proměnná	RDN	PHAR	P
Počet subjektů	52	54	-
Věk [roky]	56 ± 12	59 ± 9	0,20
Mužské pohlaví n (%)	40 (77%)	34 (63%)	0,14
Délka trvání hypertenze [roky]	19 ± 12	15 ± 11	0,11
Diabetes 2. typu n (%)	12 (22%)	9 (17%)	0,63
Ischemická choroba srdeční n (%)	3 (6%)	4 (7%)	1,00
Kuřáci n (%)	8 (15%)	8 (15%)	1,00
Užívání statinu n (%)	22 (44%)	33 (61%)	0,12
Body mass index [kg/m^2]	$31,2 \pm 4,3$	$33,4 \pm 4,7$	0,01
Natrémie [mmol/l]	141 ± 3	141 ± 3	0,76
Kalémie [mmol/l]	$4,1 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,4$	0,25
Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	87 (78-97)	84 (72-94)	0,96
Clearance kreatininu [ml/s/1,73m^2]	1,5 (1,3-1,9)	1,6 (1,2-2,1)	0,98
Celkový cholesterol [mmol/l]	$4,4 \pm 1,0$	$4,7 \pm 1,0$	0,12
Hladina glykémie nalačno [mmol/l]	5,9 (5,1-7,2)	6,1 (5,1-7,8)	0,79
Klinický systolický TK [mm Hg]	159 ± 19	155 ± 17	0,26
Klinický diastolický TK [mm Hg]	92 ± 14	89 ± 14	0,21
Tepová frekvence [min^{-1}]	71 ± 14	72 ± 11	0,78
24h systolický TK [mm Hg]	149 ± 12	147 ± 13	0,54
24h diastolický TK [mm Hg]	86 ± 10	84 ± 10	0,20
24h tepová frekvence [min^{-1}]	69 ± 10	70 ± 10	0,72
Počet antihypertenziv	$5,1 \pm 1,2$	$5,4 \pm 1,2$	0,40

RDN - větve s renální denervací; PHAR - konzervativní farmakologická větve; TK - krevní tlak. Hodnoty jsou prezentovány jako průměr $\pm$ SO nebo medián (mezikvartilové rozpětí) nebo absolutní čísla a procenta.

Tabulka 2. Rozdíly po 24 měsících

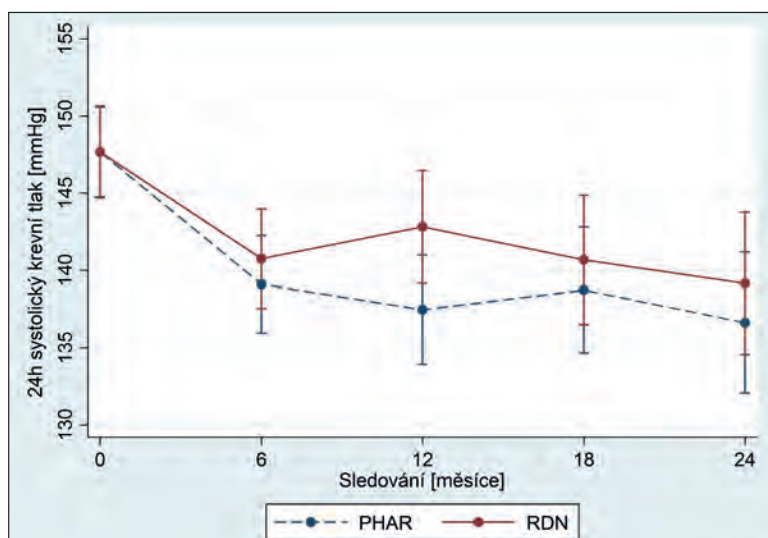
Proměnná	Změna proti úvodu u RDN		Změna proti úvodu u PHAR		Meziskupinový rozdíl ve změně: RDN - PHAR		Meziskupinový rozdíl ve změně adjustovaný na vstupní hodnoty	
	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P
Počet subjektů	42		44		-		-	
Body mass index [kg/m ²]	-0,8 (-2,1, 0,5)	0,21	0,6 (-1,2, 2,5)	0,49	-1,5 (-3,7, 0,8)	0,19	-1,5 (-3,8, 0,8)	0,2
Natrémie [mmol/l]	-1,1 (-2,2, 0,1)	0,06	-2,0 (-3,2, -0,9)	0,001	0,9 (-0,7, 2,5)	0,26	1,1 (-0,3, 2,4)	0,12
Kalémie [mmol/l]	0,1 (-0,1, 0,2)	0,52	0,1 (-0,1, 0,3)	0,14	-0,1 (-0,3, 0,1)	0,41	-0,1 (-0,3, 0,1)	0,35
Kreatinin [μmol/l]	0,5 (-4,1, 5,1)	0,84	3,7 (-1,9, 9,3)	0,19	-3,2 (-10,3, 3,9)	0,37	-3,0 (-10,1, 4,1)	0,4
Clearance kreatininu [ml/s/1,73m ²]	-0,2 (-0,4, 0,1)	0,22	-0,3 (-0,6, -0,1)	0,006	0,2 (-0,2, 0,5)	0,32	0,1 (-0,2, 0,3)	0,62
Celkový cholesterol [mmol/l]	-0,1 (-0,4, 0,1)	0,26	-0,4 (-0,7, -0,1)	0,004	0,3 (-0,1, 0,5)	0,17	0,1 (-0,2, 0,4)	0,42
Hladina glykémie nalačno [mmol/l]	-0,4 (-1,0, 0,1)	0,08	0,2 (-0,4, 0,8)	0,57	-0,6 (-1,4, 0,2)	0,11	-0,6 (-1,2, 0,1)	0,08
Klinický systolický TK [mm Hg]	-17,7 (-24,7, -10,8)	<0,001	-14,1 (-20,1, -8,0)	<0,001	-3,6 (-12,7, 5,5)	0,43	-0,5 (-7,5, 6,7)	0,89
Klinický diastolický TK [mm Hg]	-12,6 (-16,6, -8,5)	<0,001	-8,3 (-12,4, -4,2)	<0,001	-4,3 (-9,9, 1,4)	0,14	-2,6 (-7,2, 2,1)	0,27
Tepová frekvence [min ⁻¹]	-4,5 (-8,4, -0,5)	0,02	-5,7 (-9,6, -1,8)	0,005	1,2 (-4,2, 6,7)	0,66	1,0 (-3,8, 5,8)	0,69
24h systolický TK [mm Hg]	-9,1 (-13,3, -4,9)	0,001	-10,9 (-16,4, -5,5)	0,001	1,8 (-5,0, 8,6)	0,59	2,9 (-3,1, 8,8)	0,34
24h diastolický TK [mm Hg]	-5,7 (-7,7, -3,6)	<0,001	-7,4 (-10,3, -4,5)	<0,001	1,7 (-1,8, 5,2)	0,34	2,2 (-1,0, 5,4)	0,17
24h tepová frekvence [min ⁻¹]	-0,8 (-3,2, 1,6)	0,49	-1,6 (-3,7, 0,6)	0,15	0,8 (-2,4, 3,9)	0,64	0,6 (-2,4, 3,7)	0,68
Počet antihypertenziv	0,3 (-0,1, 0,6)	0,1	0,1 (-0,1, 0,4)	0,28	0,1 (-0,3, 0,5)	0,53	0,1 (-0,3, 0,5)	0,7

RDN - větve s renální denervací; PHAR - konzervativní farmakologická větev; TK - krevní tlak; CI - interval spolehlivosti.

Tabulka 3. Cross-over analýza

Proměnná	Sekvence		Efekt léčby (RDN k přidání spironolaktonu)		Druhá perioda	
	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P
Počet subjektů	23 (RDN následovaná přidáním spironolaktonu), 5 (spironolakton následován RDN)					
Body mass index [kg/m ²]	-2,9 (-7,5, 1,7)	0,21	1,6 (-0,6, 3,7)	0,15	1,5 (-0,7, 3,6)	0,17
Natrémie [mmol/l]	1,1 (-1,4, 3,5)	0,38	0,3 (-1,5, 2,1)	0,7	-1,1 (-2,9, 0,6)	0,2
Kalémie [mmol/l]	-0,3 (-0,7, 0,03)	0,07	-0,1 (-0,2, 0,1)	0,56	0,3 (0,1, 0,4)	0,006
Kreatinin [μmol/l]	6,7 (-11, 24,5)	0,45	-4 (-9,4, 1,4)	0,14	1,6 (-3,8, 7)	0,55
Clearance kreatininu [ml/s/1,73m ²]	0,2 (-0,2, 0,6)	0,38	0,1 (-0,3, 0,5)	0,64	-0,4 (-0,8, 0,1)	0,09
Celkový cholesterol [mmol/l]	-0,2 (-1, 0,6)	0,62	-0,3 (-0,7, -0,02)	0,04	-0,02 (-0,3, 0,3)	0,91
Hladina glykémie nalačno [mmol/l]	-0,8 (-2,3, 0,7)	0,28	-0,7 (-1,4, 0,1)	0,07	-0,8 (-1,5, -0,1)	0,04
Klinický systolický TK [mm Hg]	4,1 (-12,8, 20,9)	0,62	6 (-5,2, 17,3)	0,28	-2,4 (-13,7, 8,8)	0,66
Klinický diastolický TK [mm Hg]	-4,9 (-18,9, 9,1)	0,48	4,6 (-1,4, 10,6)	0,12	-2,2 (-8,2, 3,8)	0,45
Tepová frekvence [min ⁻¹]	-3,8 (-14,7, 7,2)	0,48	-2,6 (-10,3, 5,1)	0,49	-2,8 (-10,5, 4,9)	0,46
24h systolický TK [mm Hg]	5,6 (-5,4, 16,7)	0,31	3,7 (3, 10,3)	0,27	-1,7 (-8,3, 5)	0,61
24h diastolický TK [mm Hg]	0,4 (-9,5, -10,2)	0,94	1,9 (-1,9, 5,6)	0,31	-1,1 (-4,8, 2,7)	0,56
24h tepová frekvence [min ⁻¹]	-3,2 (-13,3, 7)	0,53	-1,7 (-4,9, 1,4)	0,27	-1,9 (-5, 1,3)	0,24
Počet antihypertenziv	-0,5 (-1,6, 0,6)	0,38	-0,7 (-1,1, -0,3)	0,001	-0,1 (-0,5, 0,3)	0,53

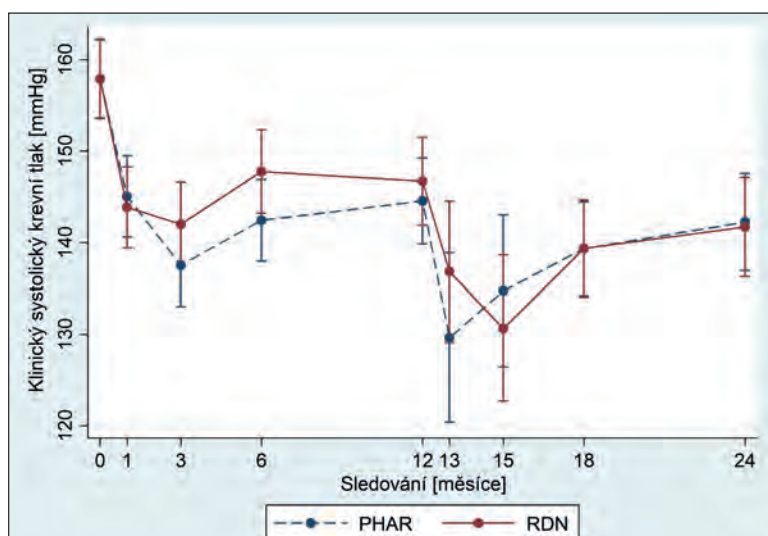
RDN - renální denervace; TK - krevní tlak; CI - interval spolehlivosti.



Obr. 1: Změny 24h systolického krevního tlaku

Byl pozorován signifikantní pokles 24h systolického krevního tlaku po 24 měsících. Obrázek představuje model 24h systolického krevního tlaku během sledování za použití lineárního víceúrovňového modelu efektu. Hodnoty jsou adjustované na vstupní rozdíly a prezentovány s 95% intervalem spolehlivosti.

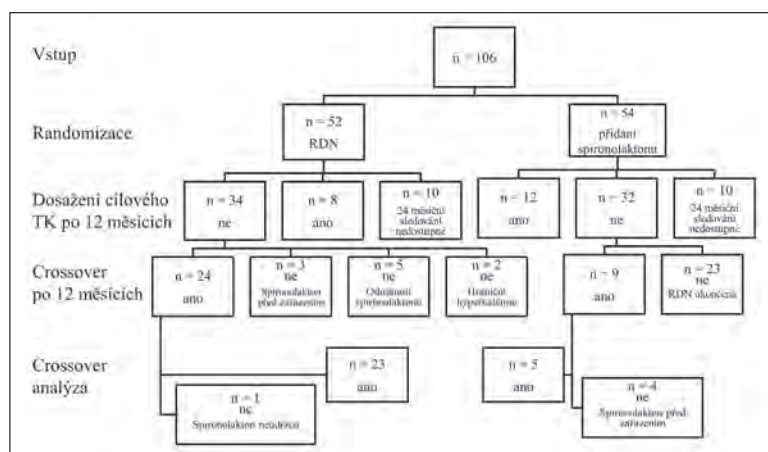
RDN – větev s renální denervací; PHAR – konzevrativní farmakologická větev.



Obr. 2: Změny klinického systolického krevního tlaku

Byl pozorován signifikantní pokles klinického systolického krevního tlaku po 24 měsících. Obrázek představuje model klinického systolického krevního tlaku během sledování za použití lineárního víceúrovňového modelu efektu. Hodnoty jsou adjustované na vstupní rozdíly a prezentovány s 95% intervalem spolehlivosti.

RDN – větev s renální denervací; PHAR – konzevrativní farmakologická větev.



Obr. 3: Vývojový diagram pacientů pro crossover analýzu

RDN – renální denervace; TK – krevní tlak.

Po 2 letech byl pozorován podobný a srovnatelný pokles 24h systolického krevního tlaku po úvodní RDN nebo po úvodním přidání spironolaktonu: o 9,1 mm Hg ($p = 0,001$), resp. o 10,9 mm Hg ($p = 0,001$). Podobný byl i pokles klinického krevního tlaku, 17,7 mm Hg ($p < 0,001$) proti 14,1 mm Hg ($p < 0,001$), zatímco počet antihypertenziv se významně nelišil.

Cross-over analýza ukázala nesignifikantně lepší účinnost přidání spironolaktonu v redukci 24h systolického (o 3,7 mm Hg, $p = 0,27$ ve prospěch spironolaktonu) a klinického systolického krevního tlaku než RDN (o 4,6 mm Hg, $p = 0,28$ ve prospěch spironolaktonu). Počet léků se po přidání spironolaktonu významně zvýšil (+0,7, $p = 0,001$).

U skutečně rezistentní hypertenze se přidání spironolaktonu v redukci krevního tlaku během 2 let jeví být efektivnější než RDN. Na rozdíl od ročních výsledků, nejsou ale již změny krevního tlaku dále signifikantně rozdílné.

LITERATURA

- Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, Bednář F, Zelinka T, Holaj R, Štrauch B, Šomlóová Z, Tábořský M, Václavík J, Kociánová E, Branny M, Nykl I, Jiravský O, Widimský J Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015 Feb;65(2):407-13. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019.
- Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Tábořský M, Branny M, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Bednář F, Holaj R, Štrauch B, Václavík J, Nykl I, Krátká Z, Kociánová E, Jiravský O, Rappová G, Indra T, Widimský J Jr. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*. 2016 Feb;67(2):397-403. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526.
- Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Zelinka T, Petrák O, Tábořský M, Toušek P, Čurila K, Lambert L, Bednář F, Holaj R, Štrauch B, Václavík J, Kociánová E, Nykl I, Jiravský O, Rappová G, Indra T, Krátká Z, Widimský J Jr. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Journal of hypertension*. 2017; DOI 10.1097/HJH.0000000000001257.

Snadnější léčba pacientů s ICHS a srdečním selháním - nová fixní kombinace COSYREL®

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.²

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, Brno,

²I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Fixní kombinace dvou léků zlepšuje adherenci/compliance pacientů k léčbě a vede tak i ke zlepšení kontroly základního onemocnění. V léčbě hypertenze je doporučena jakákoliv kombinace 5 základních tříd, kdy základem by měly být blokátory RAAS, především ACE inhibitory. Tyto se nejčastěji kombinují s dihydropyridiny, především u nemocných s metabolickým syndromem a/nebo s diuretiky, optimálně taktéž metabolicky neutrálními jako indapamid. V případě ischemické choroby srdeční, anebo srdečního selhání je doporučena kombinace s betablokátory.

Cosyrel je první fixní kombinace betablokátoru (bisoprolol fumarát) a ACE inhibitoru (perindopril arginin) dostupná na českém trhu. Preparát je indikován u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí a u stabilního srdečního selhání. V podskupině pacientů ze studie EUROPA vedla kombinace perindoprilu a β-blokátoru oproti kombinaci placebo a β-blokátor k 24% snížení primárního cíle (kardiovaskulární mortalita, nefatální IM a resuscitovaná srdeční zástava), 28% snížení fatálního a nefatálního infarktu myokardu, 45% snížení hospitalizací z důvodu srdečního selhání a k 13% snížení celkové mortality.

Klíčová slova: hypertenze, srdeční selhání, perindopril, bisoprolol

Blokátory renin angiotenzinového systému, především ACE inhibitory jsou základem léčby mnoha kardiovaskulárních onemocnění především hypertenze, ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. Betablokátory patří mezi 5 základních skupin antihypertenziv a jsou doporučovány všem nemocným v sekundární prevenci po koronární příhodě a všem nemocným s dysfunkcí levé komory resp. srdečním selháním.

Hlavní farmakologický účinek perindoprilu jako inhibitoru ACE je snížení systémové cévní rezistence bez, nebo jen s velmi mírným poklesem tepové frekvence (1, 2, 3). Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) patří k pěti základním lékovým skupinám, které byly Evropskou kardiologickou společností a Evropskou hypertenzní společností označeny jako léky první volby u hypertenze (4, 5, 6, 7). ACE-I mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzivy, korelace antihypertenzního účinku s plazmatickou hladinou reninu není přímá, ale volná (8, 9).

Většina léčebných účinků betablokátorů je dána bloádou beta-1 receptorů ("kardioselektivita"), naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán bloádou beta-2 receptorů. Beta-1 (β_1) receptory se vyskytují

postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Beta-2 (β_2) receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také ve žlázách s vnitřní sekrecí. Betablokátory se také dělí na lipofilní (betaxolol, carvedilol, metoprolol, propranolol) a hydrofilní (acetabulol, atenolol, sotalol). Ostatní betablokátory mají více méně stejnou eliminační cestu jak játry, tak ledvinami, což platí pro bisoprolol, celiprolol, nebivolol.

Betablokátory mají řadu výhod v léčbě hypertenze s komplikacemi či komorbiditami (10). Ale v posledních letech jsou zpochybňovány jako léky první volby u hypertenze (11). Pokles krevního tlaku vyvolaný betablokátory je prakticky stejný vleže i vstoje a také při tělesné námaze je krevní tlak nižší nežli před léčbou. Betablokátory nevedou k ortostatické hypotenzi. Navíc vedou také ke snížení zátěže srdce při stresu a jsou schopny bránit emočně indukovanému zvýšení tepové frekvence i krevního tlaku (12, 13).

Antianginozní účinek beta blokátorů je především v potlačení sympatoadrenergické aktivity, čímž dojde ke snížení tepové frekvence i srdeční stažlivosti. K jejich účinku přispívá i současné

snížení krevního tlaku. Při antianginozní terapii beta blokátory je využíván i jejich antiarytmický efekt. Mezi tepovou frekvencí a antianginozním efektem je úzká korelace, nejlépe hodnotitelná vzestupem tepové frekvence při zátěži (14, 15).

Betablokátory v sekundární prevenci po infarktu myokardu jsou zkoumány již několik desítek let. Norská studie s timololem prokázala snížení celkové úmrtnosti o 39 %, počet reinfarktů byl nižší o 28 %, ve studii BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial), která sledovala skoro 4 000 nemocných byla celková úmrtnost byla snížena o 26 %. Při podrobnějším rozboru preventivních studií po infarktu myokardu zjistíme, že nejvíce z léčby betablokátory budou mít užitek nemocní starší 60 let, trpící komorovými extrasystolami a arytmiemi (13).

Počáteční rozpaky při užití betablokátorů u pacientů se sníženou funkcí levé komory byly vyvolány negativně inotropním účinkem u akutního podání. Je proto třeba rozlišit účinky betablokátorů po akutním podání a u chronické léčby (15).

U akutního podání betablokátorů dochází ke snížení tepové frekvence, krevního tlaku, srdečního indexu, ejekční frakce a u klasických blokátorů bez

vazodilatačního efektu rovněž ke zvýšení systémové cévní rezistence.

Naopak u chronického podávání se projevuje dlouhodobý příznivý biologický efekt betablokátorů, který má ve svém závěru pozitivní účinky. Snížená tepová frekvence zlepšuje plnění levé komory v diastole, dochází ke snížení plnicích tlaků levé komory, zvýšení tepového výdeje a ejekční frakce a rovněž ke snížení objemů levé komory a k příznivému ovlivnění remodelace (15).

Mnoholeté zkušenosti s perindopilem jej zařadily mezi antihypertenziva první volby. Studie ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*) (10, 11) hodnotila vliv léčby amlodipinu +/- perindoprilu v porovnání s léčbou atenololem +/- bendroflumethiazidem na snížení kardiovaskulárních příhod. Studie zahrnuje více než 19 000 pacientů s hypertenzí a dalšími nejméně 3 kardiovaskulárními rizikovými faktory, avšak bez zjevné ischemické choroby srdeční (ICHs). Kombinace amlodipin/perindopril byla přítomna u 85,7 % pacientů této větve, kombinace atenolol/bendroflumethiazid dokonce u 91,4 %. Z výsledků vyplývá, že léčba amlodipin/perindopril významně snížila celkovou (14 %) a kardiovaskulární (24 %) mortalitu, fatální a nefatální CMP (23 %) a vznik nového diabetes mellitus (32 %) v porovnání s léčbou atenolol/bendroflumethiazid.

Velkých studií zabývajících se podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu po infarktu myokardu bylo dokončeno již mnoho a zahrnují v současné době informace o více jak 100 000 sledovaných v dvojité slepých studiích v Evropě, Americe, Austrálii i Číně a jejich výsledky významně pomohly širokému používání ACE-I u nemocných s akutním infarktem myokardu.

Indikace k podání ACE-I u akutního infarktu myokardu (IM) dnes jsou:

- Pokud pacient s akutním IM nemá kontraindikace podávání ACE-I (hypotenze, šokový stav, hemodynamická nestabilita, známá přecitlivělost na ACE-I atd.) je podání ACE-I bezpečné již od prvního dne a klinický efekt je nejvýraznější právě v prvních dnech po infarktu myokardu.

- Klinický efekt je několikanásobně větší u nemocných s nízkou ejekční frakcí

a/nebo klinickými známkami srdečního selhání. Dlouhodobě budeme v léčbě pokračovat u všech nemocných, kteří nemají kontraindikace a léčbu tolerují.

- Efekt ACE-I u pacientů s akutním IM je pravděpodobně skupinový a částečně rozdílné výsledky provedených studií nebyly způsobeny výběrem preparátu, ale výběrem nemocných. Léčbu po akutním infarktu myokardu zahajujeme malou dávkou (např. 2,0–2,5 mg perindoprilu), kterou postupně titrujeme do dávek pacientem nejlépe tolerovaných (např. 4–10 mg perindoprilu)

Preventivním užitím ACE-I po infarktu myokardu se zabývala již preventivní větev studie SOLVD a následně studie HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation Study*) (13). Nastudii HOPE navazuje studie EUROPA (*EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*), která sledovala snížení výskytu kardiovaskulárních příhod podáváním perindoprilu pacientům se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční (14, 15).

Studie EUROPA prokázala jasný prospěch z léčby perindopilem u všech nemocných s ischemickou chorobou srdeční a bez známek srdečního selhání, kdy významně byly sníženy ty nejdůležitější cíle jako je kardiovaskulární mortalita, infarkt myokardu či srdeční selhání.

Dokončením studie EUROPA máme důkaz stupně A – tedy prokázáno 2 velkými klinickými studiemi – pro prospěch z léčby ACE-I v sekundární prevenci.

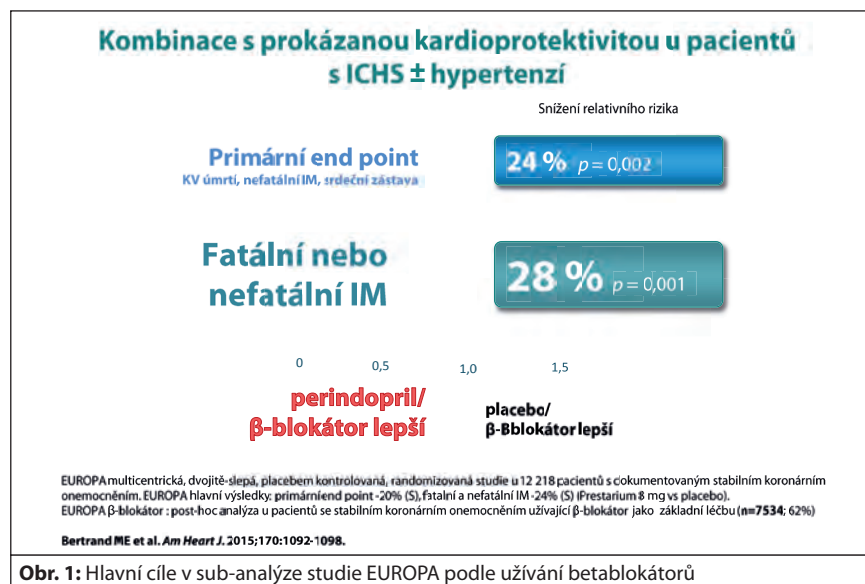
Výsledky podstudie studie EUROPA nazvané PERFECT (*PERindopril Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial*), která hodnotila účinky perindoprilu a placeba na dysfunkci endotelu brachiální arterie po dobu 36 měsíců ukázaly signifikantní zlepšení reakce endotelu na vazodilataci indikovanou ischemií (FMD, CPT) ve skupině s perindopilem, jako dokladu zlepšení endotelální funkce. Podstudie studie EUROPA nazvaná PERTINENT (*PERindopril Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial*) hodnotila účinek perindoprilu na ukazatele trombózy, zánětlivého procesu, endotelální dysfunkce a neurohumorální aktivace a prokázala vysokou prospěšnost. Léčba perindopilem příznivě ovlivnila

biologické ukazatele zánětu a trombózy v koronárních tepnách a upravila endotelální dysfunkci mechanismem závislým zejména na hladině bradykininu. Perindopril obnovil rovnováhu mezi angiotenzinem II a bradykininem, prostřednictvím zvýšené aktivity eNOS ovlivnil hladinu NO v krvi a obnovil příznivější rovnováhu systému RAAS. Nižší hladiny TNF- α současně svědčí pro zmírnění zánětlivé reakce v endotelu. Signifikantní je rovněž pokles plazmatické hladiny prokoagulačního *von Willebrandova faktoru*, který je prediktorem lepší kardiovaskulární prognózy. Také hladina bradykininu pozitivně korelovala se zvýšením hladiny eNOS a nižším podílem apoptózy endotelálních buněk.

Pacienti s vysokým krevním tlakem mají často i další onemocnění typu dyslipidemie, diabetes mellitus apod., a neřídka tak užívají velké množství léků současně. V posledních letech byla vyvinuta řada fixních kombinací antihypertenziv, které prokazatelně zlepšují adherenci/compliance a mohou tak zlepšovat kontrolu hypertenze. V České republice byla asi před 8 lety uvedena na trh fixní kombinace ACE inhibitoru perindoprilu a BKK amlodipinu, po které v roce 2014 následoval první fixní trojkombinace perindopril, amlodipin a indapamid. V roce 2016 přichází poprvé fixní trojkombinace na léčbu hypertenze i dyslipidemie, a to osvědčená dvojkombinace perindopril + amlodipin v kombinaci s atorvastatinem, tedy kombinace ověřená velkými klinickými studiemi (ASCOT, EUROPA) i dlouhodobou klinickou praxí. Fixních kombinací perindoprilu je na českém trhu několik, především s amlodipinem a indapamidem, a již zmíněné dvě trojtkombinace - Triplixam a Lipertance.

V oblasti betablokátorů je prozatím fixních kombinací méně, především jsou to kombinace s diuretiky, s Ca blokátory a s kyselinou acetylsalicylovou (16, 17, 18).

Od ledna 2017 je na český trh uváděna nová fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu pod názvem Cosyrel, prozatím v silách 10 mg/10 mg, 10mg/5mg a 5mg/10mg a 5mg/5mg, kdy první hodnota je dávka bisoprololu druhá perindoprilu. Firma SERVIER tak má na českém trhu 3 fixní dvojkombinace a 2 trojtkombinace. Složení těchto fixních kombi-



nací s dostupnými silami je uvedeno v (tabulce č. 1). Do budoucna se očekávají i další možné kombinace.

Post-hoc analýza studie EUROPA u pacientů se stabilní ICHS zkoumala, zda přidání perindoprilu k β-blokátoru přináší další benefity ve srovnání se standardní léčbou zahrnující β-blokátor (19). Randomizovaní pacienti, kteří byli do post-hoc analýzy zařazeni, užívali β-blokátor při vstupu do studie (62 %, n = 7534 [3789 na perindoprilu a 3745 na placebo]). U těchto pacientů byl sledován (analyzován) vliv na KV parametry při přidání perindoprilu nebo placebo. Sledované parametry byly stejné jako ve studii EUROPA. Přibližně pouze 32 % pacientů mělo hypertenzi (TK ≥ 160/95 mm Hg nebo užívalo antihypertenzní léčbu).

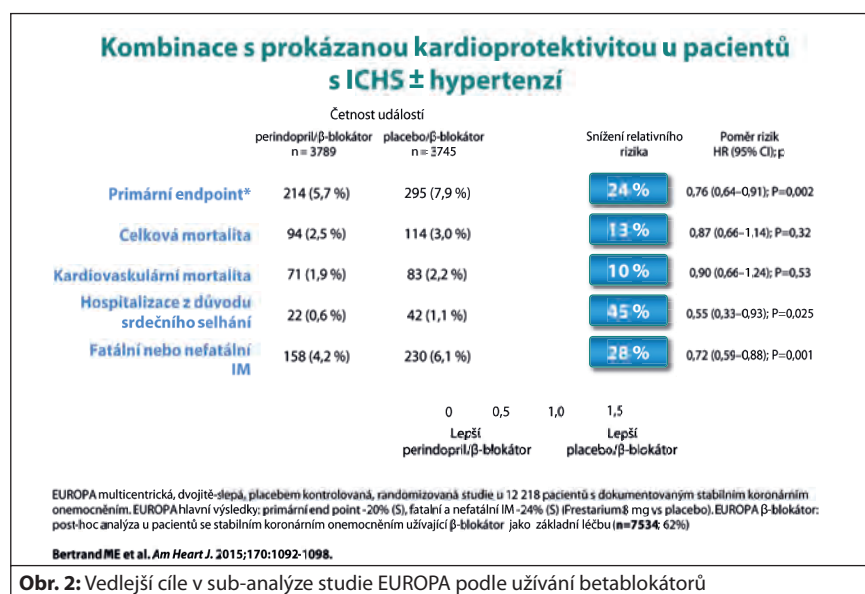
Výsledkem analýzy byl závěr, že léčba perindoprilem/β-blokátorem

vs placebo/β-blokátor vede k (obr. 1 a 2):

- ↓24% primárního cíle (kardiovaskulární mortalita, nefatální IM a resuscitovaná srdeční zástava) ($p = 0,002$)
- ↓28% fatálních a nefatálních IM ($p = 0,001$)
- ↓45% hospitalizací z důvodu srdečního selhání ($p = 0,025$)
- ↓13% celkové mortality ($p = 0,32$)
- ↓10% kardiovaskulární mortality ($p = 0,53$)

Závažné nežádoucí účinky léčiv byly v obou skupinách vzácné, KV úmrtí a hospitalizace byly méně časté ve skupině perindopril/β-blokátor.

Přidání perindoprilu k β-blokátoru u pacientů se stabilní ICHS je bezpečné a vedlo k signifikantní redukci rizika KV příhod i úmrtí ve srovnání se standardní léčbou ICHS zahrnující pouze β-blokátor.



Tyto výsledky podporují využití fixní kombinace COSYREL u pacientů s ICHS (±hypertenzi), kteří užívají β-blokátor, kde přidání perindoprilu zajišťuje další významnou kardioprotekci.

V roce 2016 byla publikována nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání a jejich český překlad vyšel v časopise *Cor et vasa* a v časopise KARIM na podzim 2016 (15, 20, 21). Tato doporučení jasně říkají, že cílem léčby srdečního selhání je snížení mortality i snížení morbidit, ale také zlepšení kvality života a snížení hospitalizací. Základem léčby jsou ACE inhibitory, ke kterým přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů. V případě intolerance ACE jsou indikovány AII antagonisté. K blokátorům renin angiotenzinového systému přidáváme betablokatory opět v maximálně tolerované dávce. K odstranění symptomů – otoků či dušnosti – jsou doporučena diuretika.

Je prokázáno, že ACEI snižují mortalitu a morbiditu pacientů s HFrEF (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí) a jejich užívání se doporučuje – pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány – u všech symptomatických pacientů. Tyto důkazy byly nejdříve popsány ve studii CONSENSUS u nemocných s těžkým symptomatickým srdečním selháním, později i u nemocných s lehčím srdečním selháním např. ve studiích SAVE a SOLVD. ACEI je nutno postupně titrovat až na maximální snášenou dávku, kdy ve studii ATLAS bylo prokázáno, že vysoká dávka ACE-I snižuje mortalitu a hospitalizace více než malá dávka. Existují důkazy, že v klinické praxi užívá většina pacientů suboptimální dávky ACEI. ACEI jsou rovněž doporučovány u pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK. Nejčastěji užívané ACE inhibitory v České republice podle studie FAR NHL jsou perindopril a ramipril. Betablokatory snižují mortalitu a morbiditu většiny symptomatických pacientů s HFrEF i přes užívání ACEI, jejich použití u nemocných s městnáním nebo u dekompenzovaných pacientů však dosud nebylo ověřováno. Existuje shoda, že betablokatory a ACEI se navzájem doplňují, a že lze je začít podávat okamžitě po stanovení diagnózy HFrEF. Toto bylo prokázáno např. ve studiích MERIT, COPERNICUS či CONSENSUS.

COSYREL®

bisoprolol fumarát / perindopril arginin

NOVINKA

Jediná fixní kombinace β-blokátoru a ACEi

pro snadnější ochranu srdce před IM

3 INDIKACE Hypertenze | Stabilní ICHS | Srdeční selhání #

1x denně

Cosyrel je u srdečního selhání indikován pouze v dávkách 5 mg bis/5 mg per a 10 mg bis/5 mg per

Zkrácená informace o přípravku COSYREL®

Složení*: Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, potahované tablety, obsahují bisoprolol fumaras (bis) 5 mg/perindoprilum argininum (per) 5 mg, 5 mg bis/10 mg per, 10 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/10 mg per. **Indikace*:** Cosyrel je indikován k léčbě hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze) a/nebo stabilního chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory (pouze Cosyrel 5 mg/5 mg a Cosyrel 10 mg/5 mg) jako substituční léčba u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných bisoprololem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce. **Dávkování a způsob podání*:** Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem. Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindoprilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Fixní kombinace není vhodná k iniciální léčbě. U pacientů stabilizovaných na dávce bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 2,5 mg nebo bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 5 mg: půl tablety obsahující 5 mg/5 mg nebo 5 mg/10 mg jednou denně. Je-li nutná změna dávkování, titraci je nutno provádět za použití jednotlivých složek samostatně. **Porucha funkce ledvin:** Doporučené dávkování podle clearance kreatininu. 5 mg/5 mg; Cl_{CR} ≥ 60 (ml/min): 1 tableta; 30 < Cl_{CR} < 60: ½ tablety; Cl_{CR} < 30: přípravek není vhodný, doporučená titrace dávky za použití jednotlivých složek samostatně. 5 mg/10 mg; Cl_{CR} ≥ 60: ½ tablety; Cl_{CR} < 60: přípravek není vhodný, 10 mg/5 mg; Cl_{CR} ≥ 60: 1 tableta; Cl_{CR} < 60: přípravek není vhodný, 10 mg/10 mg: přípravek není vhodný. **Porucha funkce jater:** není nutná úprava dávkování. **Starší pacienti:** podávání podle renální funkce. **Přibližná populace:** bezpečnost a účinnost nebyla stanovena, použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na jiné inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE); akutní srdeční selhání nebo probíhající epizody srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii; kardiogenní šok; AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru); sick sinus syndrom; sinoatriální blokáda; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc; závažné formy periferního arteriálního okluzního onemocnění nebo Raynaudova syndromu; neléčený feochromocytom (viz bod Upozornění*); metabolická acidóza; anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE; dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém; 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění*, Těhotenství a kojení*), současné užívání s přípravky obsahující aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body Upozornění*, Interakce* a Farmakodynamické vlastnosti*). **Upozornění*:** Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Hypotenze: u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní, s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivé monitorování. Náhlá hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém:** vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Léčba betablockátorem musí pokračovat. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní)*. **Selhání jater:** závažné byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progresuje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí: ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. Černáská populace: perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neproduktivní kašel.** **Hyperkalemie:** časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renální insuficience, zhoršení renálních funkcí, věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a současné užívání draslíků šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli s obsahem draslíku, léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku. **Kombinace s lithiem:** s draslíky šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami soli obsahujícími draslík, kalciovými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihipertenzivy; obecně se nedoporučuje. **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Ukončení léčby:** nesmí být provedeno náhle ukončení léčby betablockátorem. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů. **Bradykardie:** při poklesu srdeční frekvence pod 50–55 tepů za minutu v průběhu léčby a pacient pociťuje symptomy související s bradykardií, dávka má být snižována za použití jednotlivých složek s vhodnou dávkou bisoprololu. **AV blok prvního stupně, stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie, diabetici, striktní půst:** podávat s opatrností. **Průzračnost:** betablockátory mohou zvýšit počet a délku trvání epizod anginy pectoris. **Porucha funkce ledvin:** denní dávka má být upravena na základě clearance kreatininu. Monitorování draslíku a kreatininu. U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny může dojít ke zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze je riziko těžké hypotenze a renální insuficience zvýšené. **Transplantace ledvin, srdeční selhání s inzulin dependentním diabetem mellitus (typ I), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restriktivní kardiomyopatie, vrozeným srdečním onemocněním, hemodynamicky signifikantním organickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících:** nejsouš zkušenosti s podáváním. **Anafylaktoidní reakce během aterosklerózy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácná, lze předjetí dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aterosklerózou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** dočasně vysadit léčbu před vyšetřeními. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergenům i závažnost anafylaktických reakcí. **Neutropenie/agranulocytóza/thrombocytenie/anémie:** extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest):** souběžné podávání bronchodilatační terapie. **Anestezie:** pokud je nutné betablockátory vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestezii. **Psořáze:** podání po zvážení přínosu a rizika. **Feochromocytom:** podávání bisoprololu vždy s blokátorem alfa-receptorů. **Lyotextoxikóza:** symptomy mohou být maskovány. **Těhotenství a kojení*:** zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. **Interakce*:** Kombinace kontraindikované: aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin. **Nedoporučuje se současně užívat:** centrálně působící antihipertenziva, např. klonidin a další (methylodopa, moxonidin, rilmenidin); antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, lidokain, fenytion, flekainid, propafenon); antagonisty kalcia typu verapamilu a v menší míře diltiazemu; aliskiren a blokátory receptorů pro angiotenzin II; estramustin, draslík šetřící diuretika (triamteron, amilorid), draslík (soli); lithium. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika); nesteroidní antiinfektiva (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den; antihipertenziva a vazodilatancia; trikylická antidepresiva/antipsychotika/anestetika; sympatomimetika; antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (felodipin, amlodipin); antiarytmika třídy III (amiodaron); parasympatomimetika; lokální betablockátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu); digitalisové glykosidy; baklofen; draslík šetřící diuretika; draslík šetřící diuretika (epieron, spironolaktone); rasekadrolit*, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*. **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** melochin, inhibitory monooxygenáz (kromě inhibitorů MAO-B), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), zlato. **Těhotenství a kojení*:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **Fertilita*. Účinnost na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: bradykardie. Časté: bolest hlavy, závratě, vertigo, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, zhoršení srdečního selhání, hypotenze a účinky související s hypotenzí, pocit chladu nebo znečištění končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče, astenie, únava. Méně časté: ezofagitida, hypoglykemie, hyperkalemie, reverzibilní při vysazení léčby, hyponatremie, změny nálad, poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpitace, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, angioedém obličejce, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, hyperhidróza, svalová slabost, artralgie, myalgie, renální insuficience, erektilní dysfunkce, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu u a kreatininu u. **Vzácné:** nitridita, noční můry, halucinace, snížená tvorba slz, poruchy sluchu, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (svědění, zčervenání, vyrážka), zhoršení psoriázy*, poruchy potence, vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů. **Velmi vzácné:** agranulocytóza, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, možné sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, pankreatitida, erythema multiforme, alopecie, betablockátory mohou způsobit nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit vyrážku připomínající psoriázu, akutní renální selhání, snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit. **Předávkování*, vlastnosti*:** Bisoprolol je vysoce beta-, selektivní blokátor adrenergických receptorů bez vnitřní sympatomimetické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstrikční angiotenzin II (ACE). **Balení*:** Balení 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání ani zacházení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrací číslo: 58/563-566/15-C. **Datum poslední revize textu:** 7. 3. 2017. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách a jsou na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku; ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Cosyrel



Zatím nejsou k dispozici žádné důkazy podporující zahájení léčby betablokátozem před zahájením podávání ACEI. Betablokátory je nutno začít podávat klinicky stabilizovaným pacientům v nízkých dávkách a dávku pozvolna titrovat až do maximální snášené dávky. U pacientů přijatých do nemocnice pro akutní srdeční selhání (ASS) je nutno betablokátory začít podávat s opatrností ihned poté, co bylo dosaženo stabilizace pacienta. Nejčastěji užívané betablokátory v České republice podle studie FAR NHL jsou bisoprolol, carvedilol a metoprolol (22).

Na základě dat z registru FAR NHL je zřejmé, že v České republice je již v současnosti léčeno velké množství nemocných se srdečním selháním a/nebo v sekundární prevenci po infarktu myokardu volnou kombinací bisoprolol + perindopril. Ve všech indikacích je perindopril nejčastějším inhibitorem ACE a bisoprolol druhým nejčastějším betablokátozem. Podle rozsáhlých registrů bohužel až 64 % pacientů po 2 letech od prodělaného infarktu myokardu

Tabulka 1. Fixní kombinace perindoprilu od společnosti SERVIER, pořadí účinných látek odpovídá uvedenému pořadí jednotlivých sil.

Název léku	Účinné látky	Síly
PRESTARIUM NEO COMBI	perindopril + indapamid	5 mg + 1,25 mg 10 mg + 2,5 mg
PRESTANCE	perindopril + amlodipin	5 mg + 5 mg 5 mg + 10 mg 10 mg + 5 mg 10 mg + 10 mg
COSYREL	bisoprol + perindopril	5 mg + 5 mg (půlitelné) 5 mg + 10 mg (půlitelné) 10 mg + 5 mg 10 mg + 10 mg
LIPERTANCE	atorvastatin +perindopril+amlodipin	10 mg + 5 mg + 5 mg 20 mg + 5 mg + 5 mg 20 mg + 10 mg + 5 mg 20 mg + 10 mg + 10 mg 40 mg + 10 mg + 10 mg
TRIPLIXAM	perindopril + indapamid + amlodipin	5 mg + 1,25 mg + 5 mg 5 mg + 1,25 mg + 10 mg 10 mg + 2,5 mg + 5 mg 10 mg + 2,5 mg + 10 mg

nedodržuje doporučenou terapii (23). Špatná adherence vede u těchto nemocných ke zvýšení celkové mortality o 74 %, ale zvyšuje také i potřebu opakovaných revaskularizací (24). Adherence pacientů se srdečním selháním je ještě

nižší (23). S přípravkem Cosyrel přichází vstřícný krok k našim nemocným, kteří musejí často užívat velké množství léků. Dva léky v jedné tabletce povedou ke zlepšení pohodlí a především compliance nemocného.

LITERATURA

- Bussien J-P, d'Amore TF, Perret L, et al. Single and repeated dosing of the converting enzyme inhibitor perindopril to normal subjects. Clin Pharmacol Ther 1986; 39(5): 554-8.
- Hui Y, Dai Z, Chen X, et al. Effect of perindopril and metoprolol on left ventricular hypertrophy and performance in essential hypertension. Chin Med J Engl 1995; 108:678-81.
- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Finardi G, et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. Am J Med 1992; 92:795-835.
- Grandi AM, Bignotti M, Gaudio G, et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular changes during antihypertensive treatment: perindopril versus isradipine. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26:737-41.
- 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013; 31: 1281-1357.
- Filipovský J, Widimský J jr., Ceral J. et al: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní Léč 2012; 58(10):785-802.
- 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 2009; 27: 2121-2158.
- Špinar J, Souček M: Přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. Vnitřní lékařství 2010; 56 (2): 157-161.
- Wald DS., Law M., Morris JK., et al: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Medicine 2009; 122: 290-300.
- Filipovský J, Widimský J jr., Ceral J a spol. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní Léč 2012; 58: 785-802.
- Kaplan N.M. Beta-Blockers in Hypertension Adding Insult to Injury J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1490-1.
- Vítovec J., Špinar J.: Diuretika a betablokátory v léčbě hypertenze. Interní medicína pro praxi 2012; 14 (12): 458-460.
- Špinar J., Vítovec J.: Betablokátory. Acta medicinae 2016; 6: 10-17.
- The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Vítovec J., Špinar J.: Diuretika a betablokátory v léčbě hypertenze. Interní medicína pro praxi 2012; 14 (12): 458-460.
- Vítovec J., Špinar J.: Betapres – nová fixní kombinace pro preventivní kardiologii. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2014; 3(1): 30-32.
- Vítovec J. – Špinar J.: Beta-blockers in the treatment of chronic heart failure. How should results of clinical studies be introduced into clinical practice. Vnitřní Léč 2000; 46: 161-165.
- Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Fox KM. Perindopril and β-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. Am Heart J. 2015;170:1092-1098.
- Špinar J., Hradek J., Špinarová L., Vítovec J.: Souhrn doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Cor et Vasa 2016; 598-636.
- Špinar J.: Komentář k doporučeným postupům ESC/ČKS Farmakoterapie srdečního selhání. Kardiolog Rev Int med 2016; 18 (4): 234-239.
- Lábr K, Špinar J, Pařenica J et al: Beta-blokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. KARIM 2017; 1: v tisku.
- Kolandaivelu K, et al. Non-adherence k užívání medikace pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění European Heart Journal (2014) 35, 3267-3276.
- Ho PM et al, Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease Am Heart J 2008;155:772-9.

ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) sakubitril/valsartan v léčbě chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory, lékový profil a vliv na klinickou stabilitu

doc. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.

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

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) představuje velký problém současné kardiologie. Jeho výskyt stoupá, je implementována řada léčebných metod včetně nových lékových skupin, moderních revaskularizačních přístupů, korekce chlopenních vad chirurgickým i katetrizačním přístupem, rozšiřují se indikace přístrojové léčby a péče se specializuje a centralizuje (1). Přesto je ale prognóza srdečního selhání nadále závažná a vyžaduje tak zvýšenou pozornost jak v primární péči, tak v rámci specializovaných pracovišť. V tomto přehledu se budeme věnovat nové lékové skupině recentně dostupné v léčbě pacientů s CHSS se sníženou ejekční frakcí levé komory (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), a to především v kontextu klinické komplexní péče.

Léková třída ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor)

Jedná se o novou lékovou třídu blokátorů receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu, tzv. ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor). Jejím jediným dosavadním zástupcem je sakubitril/valsartan. Mechanismus účinku této látky spočívá v současné inhibici neprilysinu (neutrální endopeptidázy – NEP) sakubitrilem a blokádě receptorů typu 1 (AT₁) pro angiotenzin II valsartanem (obr. 1) (2). Neprilysin je enzym, který degraduje natriuretické peptidy a další vazoaktivní látky a jeho

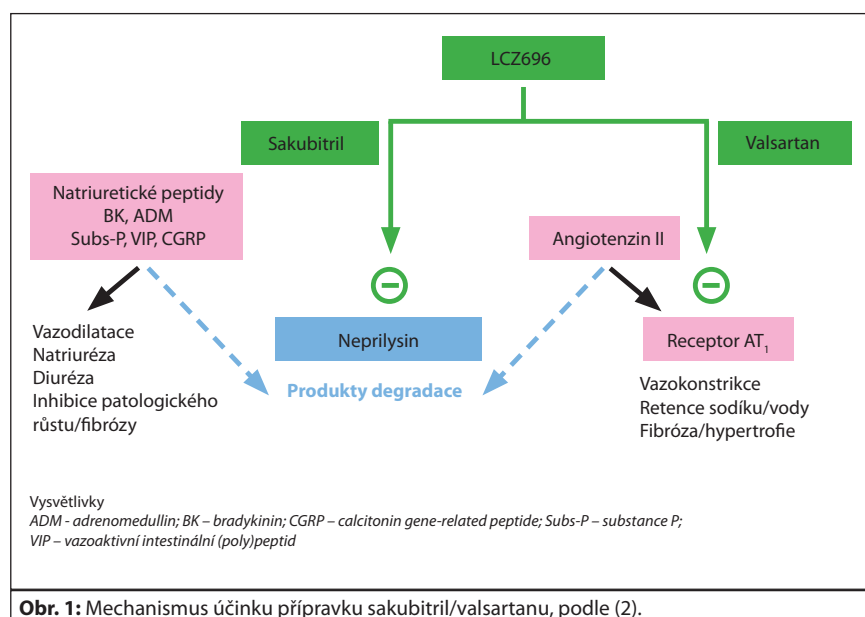
aktivita je vyšší u pacientů se srdečním selháním. Inhibice neprilysinu tak vede ke zvýšení příznivých účinků natriuretických peptidů, diurézy a vazodilatace. Je zvýšena glomerulární filtrace a renální průtok, dochází k inhibici uvolnění reninu a aldosteronu, snížení aktivace sympatiku a antihypertrofickým a antifibrotickým účinkům (3, 4).

Zásadní význam sakubitril/valsartanu u pacientů se srdečním selháním je dán právě komplementárním působením obou složek vázaných v jedné molekule. Sakubitril/valsartan byl jako přípravek Entresto®

registrován v Evropské unii v říjnu 2015 a dle SPC je indikován k léčbě chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. Cílová dávka přípravku sakubitril/valsartanu je 97 mg/103 mg 2x denně, přičemž je třeba mít na mysli, že množství valsartanu v této síle odpovídá 160 mg standardního valsartanu (3).

Studie PARADIGM-HF s přípravkem sakubitril/valsartan

Zásadní studií posledních let, která hodnotila farmakologickou léčbu CHSS s redukovanou ejekční frakcí, byla studie PARADIGM-HF (5, 6). Tato mezinárodní randomizovaná dvojité slepá studii zařadila 8 442 pacientů a srovnávala přípravek LCZ696 (původní název pro sakubitril/valsartan) s enalaprilem převážně u dospělých pacientů s CHSS třídy NYHA II–III se sníženou ejekční frakcí (ejekční frakce levé komory [EFLK] ≤ 40 %, v rámci protokolu upravená později na ≤ 35 %). Podmínkou zařazení byly dále zvýšené hladiny natriuretického peptidu typu B (BNP ≥ 150 pg/ml) nebo jeho N-terminálního propeptidu (NT-proBNP ≥ 600 pg/ml). V případě, že byli nemocní v předchozích 12 měsících hospitalizováni pro srdeční selhání, pak byly akceptovány



hladiny BNP ≥ 100 pg/ml nebo NT-proBNP ≥ 400 pg/ml. Zařazení nemohli být pacienti s hypotenzí, renální insuficiencí, hyperkalémií a anamnézou angioedému případně dalších nežádoucích účinků při léčbě inhibitory ACE nebo sartany. Nemocní byli nejprve zařazení do tzv. vstupní (run-in) fáze, aby bylo ověřeno, že tolerují komparátor enalapril i testované léčivo sakubitril/valsartan. Teprve následně, byla-li léčba dobře tolerována, bylo přistoupeno k randomizaci. (3).

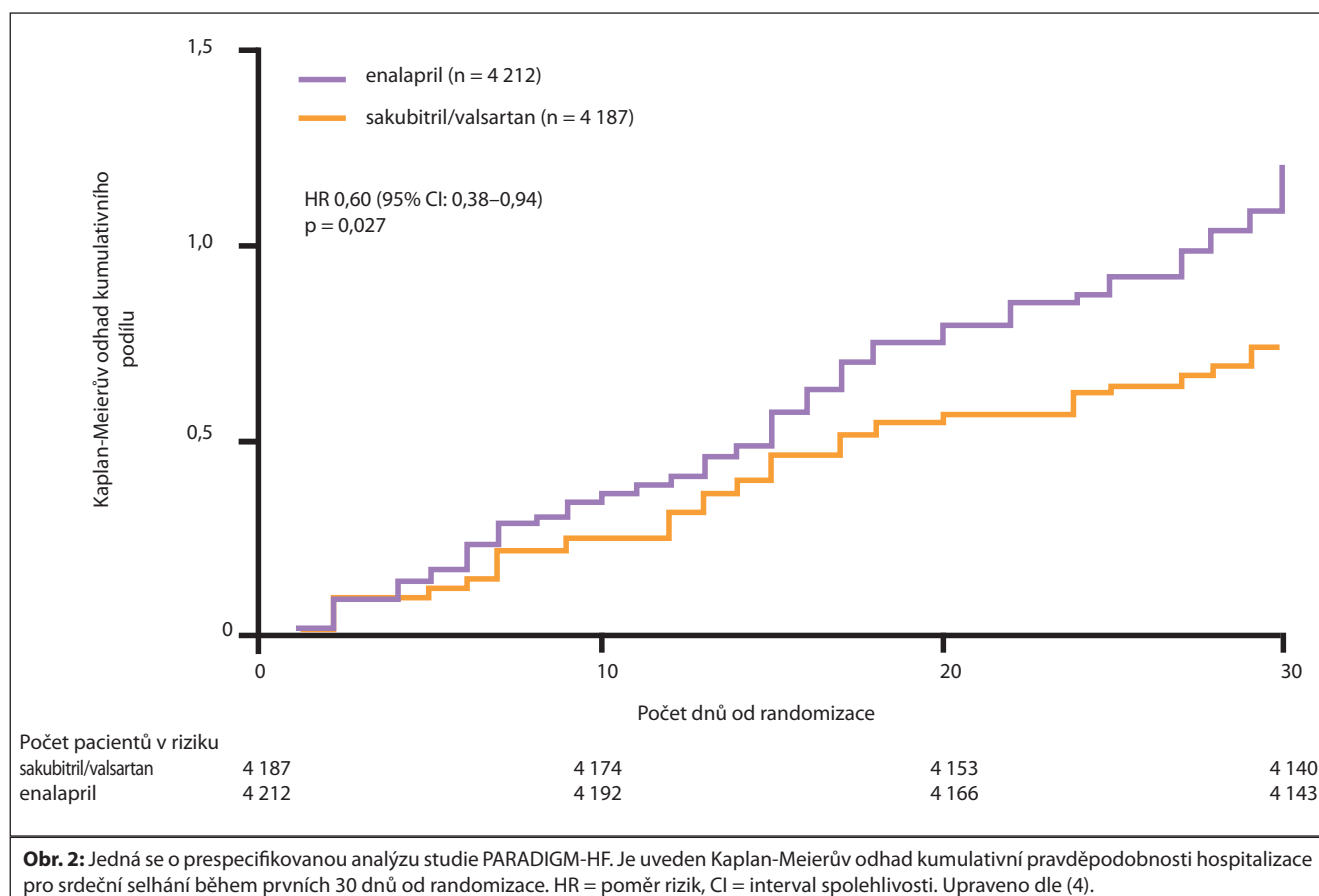
Často diskutovanou otázkou bylo, proč byl zvolen jako komparátor enalapril. Bylo to proto, neboť v indikaci léčby srdečního selhání se sníženou EFLK má enalapril nejrozsáhlejší důkazy o své účinnosti. Snižuje mortalitu o 16 % (vs. placebo) a byl nejčastěji testovaným inhibitorem ACE u nemocných se srdečním selháním se sníženou EFLK (celkem 7 mortalitních studií) (5). Do studie byli zařazováni klinicky stabilní pacienti, kteří dobře tolerovali léčbu CHSS a neměli změněné dávkování léků minimálně měsíc před zařazením. Primární sledovaný ukazatel ve studii PARADIGM-HF byl složený z úmrtí

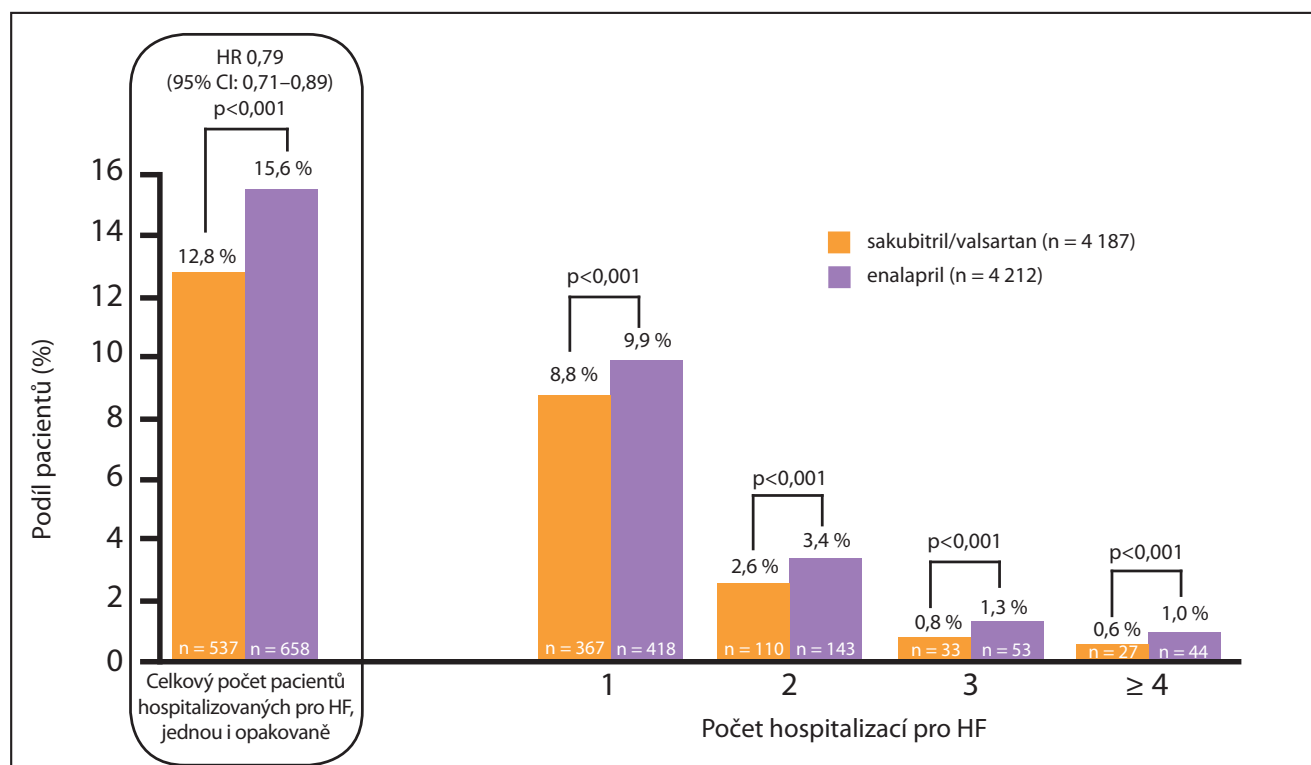
z kardiovaskulárních (KV) příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání, medián délky sledování byl 27 měsíců. Sakubitril/valsartan v této doposud největší mortalitně-morbiditní studii u CHSS významně snižoval KV mortalitu (o 20 %; $p = 0,00004$) a riziko hospitalizace pro srdeční selhání (o 21 %; $p = 0,00004$), a to při snížení celkové mortality (o 16 %; $p = 0,0005$) oproti zmíněné současné standardní terapii enalapilem. Obě srovnávané terapie (sakubitril/valsartan i enalapril) byly přidávány k ostatní standardní léčbě dle současně platných doporučených postupů, tedy k β -blokátorům a blokátorům mineralokortikoidních receptorů (MRA – mineralocorticoid receptor antagonist). Tohoto významného léčebného účinku sakubitril/valsartanu bylo dosaženo bez souvislosti s přítomnou, či nepřítomnou přístrojovou léčbou (implantabilní kardioverter-defibrilátory nebo resynchronizační terapie). Ani v jiných předdefinovaných podskupinách nešlo vysledovat nějakou subpopulaci, která by z účinku sakubitril/valsartanu profitovala více, jeho účinek byl konzistentní (6). Z hlediska klinické praxe je vhodné zmínit, že sakubitril/

valsartan byl dobře snášen a neměl vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků. Léčba sakubitril/valsartanem v porovnání s enalapilem byla spojena s nižší četností renální dysfunkce, hyperkalemie a kašle. Oproti enalaprilu byla zaznamenána vyšší četnost symptomatické hypotenze, která však nevedla k přerušení léčby. Lepších výsledků při léčbě sakubitril/valsartanem bylo dosaženo i při hodnocení kvality života nemocných.

Klinický kontext a význam klinické stability v léčbě pacientů s CHSS se sníženou ejekční frakcí levé komory

I přes již zmíněné pokroky v léčbě CHSS se sníženou ejekční frakcí v minulých desetiletích zůstávají pacienti stále v riziku opakovaných hospitalizací a úmrtí. Cílem léčby je tak nejen zabránit hospitalizacím a snížit mortalitu, ale především zlepšit jejich klinický stav a tedy funkční kapacitu a z toho vyplývající kvalitu života (7). Až 1 ze 4 pacientů s CHSS je rehospitalizován pro srdeční selhání během 30 dnů od předchozí hospitalizace a téměř polovina pacientů je rehospitalizována během





Obr. 3: Porovnání výskytu hospitalizací pro srdeční selhání ve studii PARADIGM-HF. Upraveno dle (4).

6 měsíců (8). Proto kromě prodloužení života nabývá na důležitosti i snaha o zajištění větší klinické stability těchto pacientů a prevence nefatálních zhoršení srdečního selhání.

Z výsledků studie PARADIGM-HF jednoznačně vyplývá, že pacienti léčení sakubitril/valsartanem měli o 16 % (HR 0,84; 95 % CI 0,74–0,94, p = 0,003) nižší riziko zhoršení srdečního selhání ve srovnání s enalaprilem. Zhoršení srdečního selhání bylo definováno jako přidání nové léčby, iniciace i.v. léčby nebo zvýšení dávek diuretik po dobu delší než 1 měsíc.

Rychlost účinku léčby a stabilizace pacienta je obdobně důležitá, přičemž při léčbě sakubitril/valsartanem oproti ACE inhibitoru bylo signifikantně sníženo riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 40 % již 30 dnů od randomizace (HR ve 30 dni 0,60; 95 CI, 0,38–0,94; p = 0,0027) (obr. 2) (4).

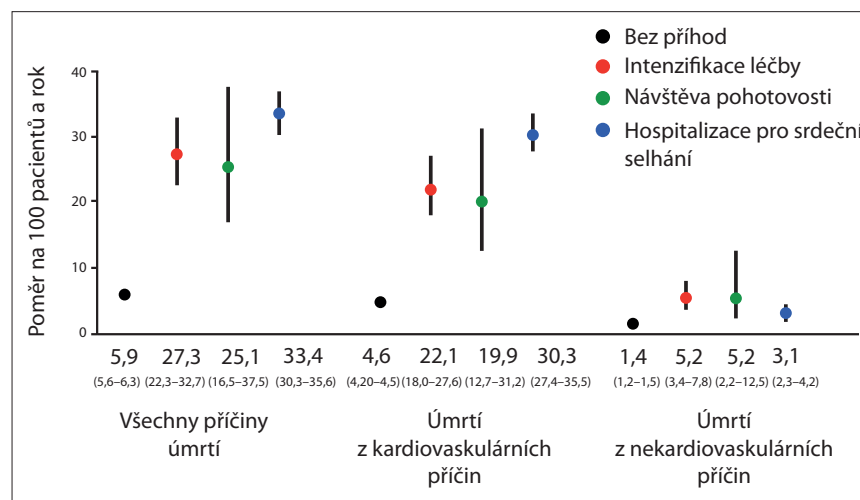
Dalším sledovaným parametrem byla četnost hospitalizací pro srdeční selhání a to i opakovaných, kdy při léčbě sakubitril/valsartanem bylo docíleno 29% redukce (p = 0,001) ve srovnání s enalaprilem (obr. 3) (4).

Každá epizoda zhoršení symptomů srdečního selhání s nutností hospitalizace znamená pro pacienta

zvýšené riziko dalších rehospitalizací v budoucnu a samozřejmě také úmrtí. Mnoho případů zhoršení srdečního selhání se však odehrává na úrovni ambulantní péče a je řešeno navýšením dávek stávající terapie, zejména diuretik, intenzifikací terapie (např. formou jednorázové, nebo krátkodobé i.v. aplikace diuretik) nebo návštěvou pohotovosti bez nutnosti následné hospitalizace. Jak bylo zjištěno ze studie PARADIGM-HF, i tyto parametry hrají významnou roli v predikci prognózy pacientů s CHSS se sníženou ejekční frakcí a měla by jim být

věnována zvýšená pozornost. Obecně platí, že pacienti mají 3–5x vyšší riziko úmrtí, pokud u nich dochází k manifestaci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s těmi, kteří epizodu zhoršení neprodělali (obr. 4) (9).

Je tedy evidentní, že tyto typy manifestací zhoršení srdečního selhání v ambulantní péči (přidání nové léčby, iniciace i.v. léčby nebo zvýšení dávek diuretik po dobu delší než 1 měsíc nebo návštěva pohotovosti bez následné hospitalizace) mají významný prognostický význam srovnatelný s důležitostí hospitalizací a v běžné praxi jim tedy musí být věnována

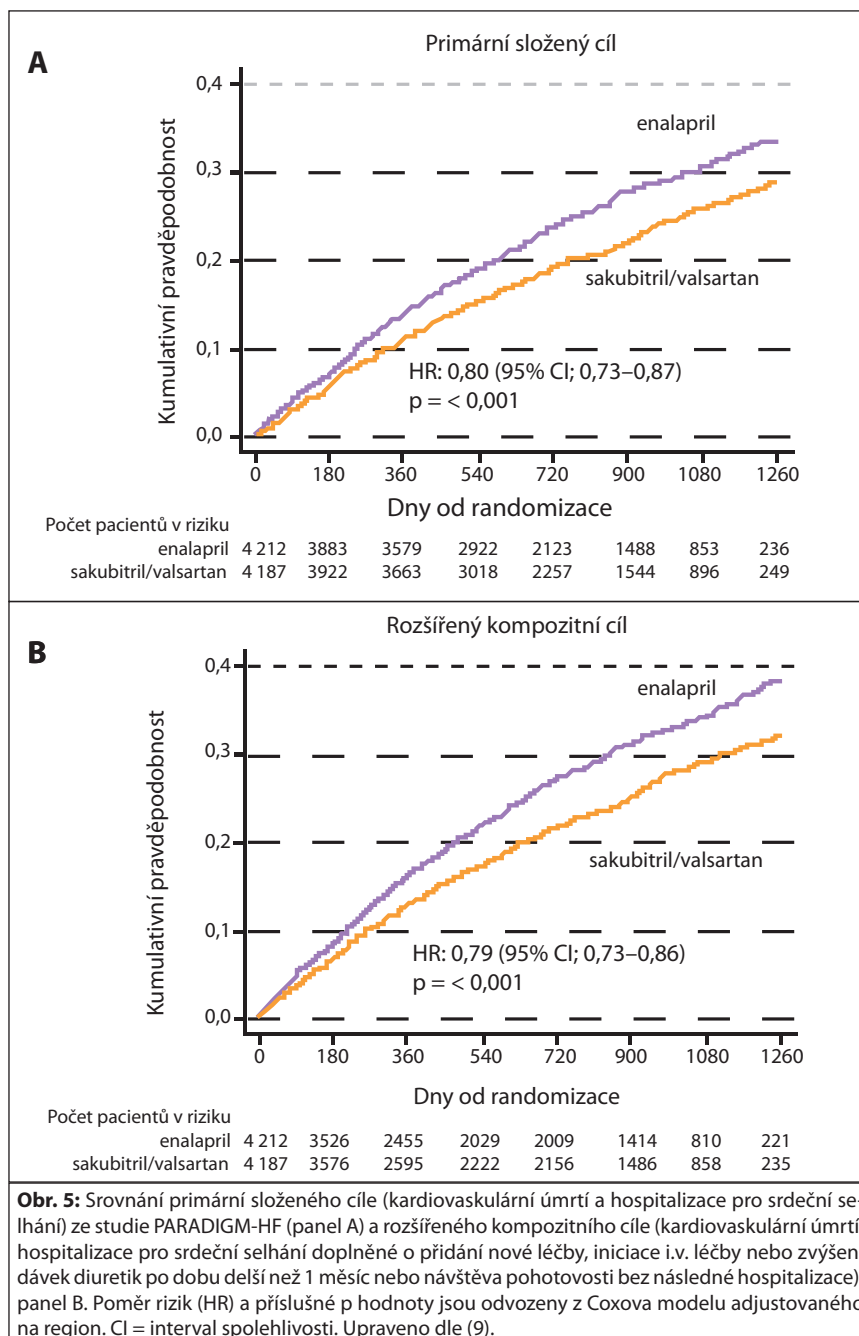


Obr. 4: Mortalita pacientů s CHSS ve studii PARADIGM-HF (v %) po první epizodě zhoršení ve srovnání s pacienty bez jakékoli epizody zhoršení. CV = kardiovaskulární. Upraveno dle (9).

značná pozornost. Příznivý účinek sakubitril/valsartanu oproti enalaprilu v případě tohoto rozšířeného sledovaného cíle o výše zmíněné ambulantní zhoršení srdečního selhání byl obdobný jako při hodnocení původního složeného primárního cíle studie PARADIGM-HF (kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání), tedy snížení rizika výskytu o 21 % (HR 0,79; 95 % CI 0,73–0,86), viz. (obr. 5) (9).

Závěr

V léčbě nemocných se stabilizovaným chronickým srdečním selháním v klinickém stadiu NYHA II–III a se sníženou EFLK ($\leq 35\%$) je nyní dostupná nová léková třída ARNI (angiotenzin receptor neprilysin inhibitor), zastoupená sakubitril/valsartanem. Tato léčba zlepšuje prognózu pacientů nejen ve smyslu mortality a hospitalizací pro srdeční selhání, ale i ostatních projevů zhoršeného srdečního selhání (nutnost přidání nové léčby, iniciace i.v. léčby nebo zvýšení dávek diuretik po dobu delší než 1 měsíc, či nutnost návštěvy pohotovosti bez následné hospitalizace). Lék tedy působí příznivě ve smyslu udržení klinické stability, a to včetně vlivu na zlepšení kvality života nemocných s CHSS. Sakubitril/valsartan lze tedy považovat za vhodnou náhradu současné standardní terapie inhibitory RAS.



LITERATURA

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016; 18:891–975. doi: 10.1002/ejhf.592. Epub 2016 May 20.
- McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. Eur J Heart Fail 2015;17:242–7.
- Entresto – Souhrn informací o přípravku 2016.
- Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al, for the PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation 2015;131:54–61.
- McMurray JJ. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail 2013;15:1062–73.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition vs enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.
- J. Špinar, et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 58 (2016) e530–e568.
- Chen J, Ross JS, Carlson MD, et al. Skilled nursing facility referral and hospital readmission rates after heart failure or myocardial infarction. Am J Med 2012;125:100.e1–9.
- Okumura N, Jhund PS, Gong J et al. Circulation 2016;133:2254–62.



Entresto™
sacubitril/valsartan

Entresto™ je klinicky účinnější než
ACE inhibitor u pacientů s HFrEF.^{1*}

20%

**SNÍŽENÍ RIZIKA
KARDIOVASKULÁRNÍHO
ÚMRTÍ OPROTI ENALAPRILU¹**
($p < 0,001$)

21%

**SNÍŽENÍ RIZIKA
HOSPITALIZACE KVŮLI
SRDEČNÍMU SELHÁNÍ
OPROTI ENALAPRILU¹**
($p < 0,001$)

**SKUTEČNÝ
PŘELOM V LÉČBĚ
SRDEČNÍHO SELHÁNÍ²**

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

ZKRÁCENÁ INFORMACE ENTRESTO™ 24 MG/26 MG POTAHOVANÉ TABLETY, ENTRESTO™ 49 MG/51 MG POTAHOVANÉ TABLETY, ENTRESTO™ 97 MG/103 MG POTAHOVANÉ TABLETY

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako komplex sodné soli sakubitril-valsartan). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Duální blokáda RAAS: • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Entresto. • Kombinace přípravku Entresto s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze:** Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených přípravkem Entresto byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby přípravkem Entresto nebo během titrace jeho dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmů nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Entresto, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** U pacientů léčených přípravkem Entresto byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Entresto ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** Přípravek Entresto může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkci. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporin) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání přípravku Entresto se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. Časté: Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28 nebo 56 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001 016. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 16.3.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

*HFrEF = srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory

REFERENCE: 1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004. 2. Roversi S, Tonelli R, Fabbri L M. Breakthroughs in internal and respiratory medicine. The Lancet Respiratory Medicine; Vol. 3; 2015; 600–602.

Novartis s. r. o., Gemini, budova B
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111, fax: 225 775 222, www.novartis.cz

C21704631556/04/2017



NOVARTIS

Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus?

**doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.¹, doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.²,
prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.³**

¹Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

²Oddělení preventivní kardiologie, I. interní kardiologickoangiologická klinika FN Hradec Králové a LF UK

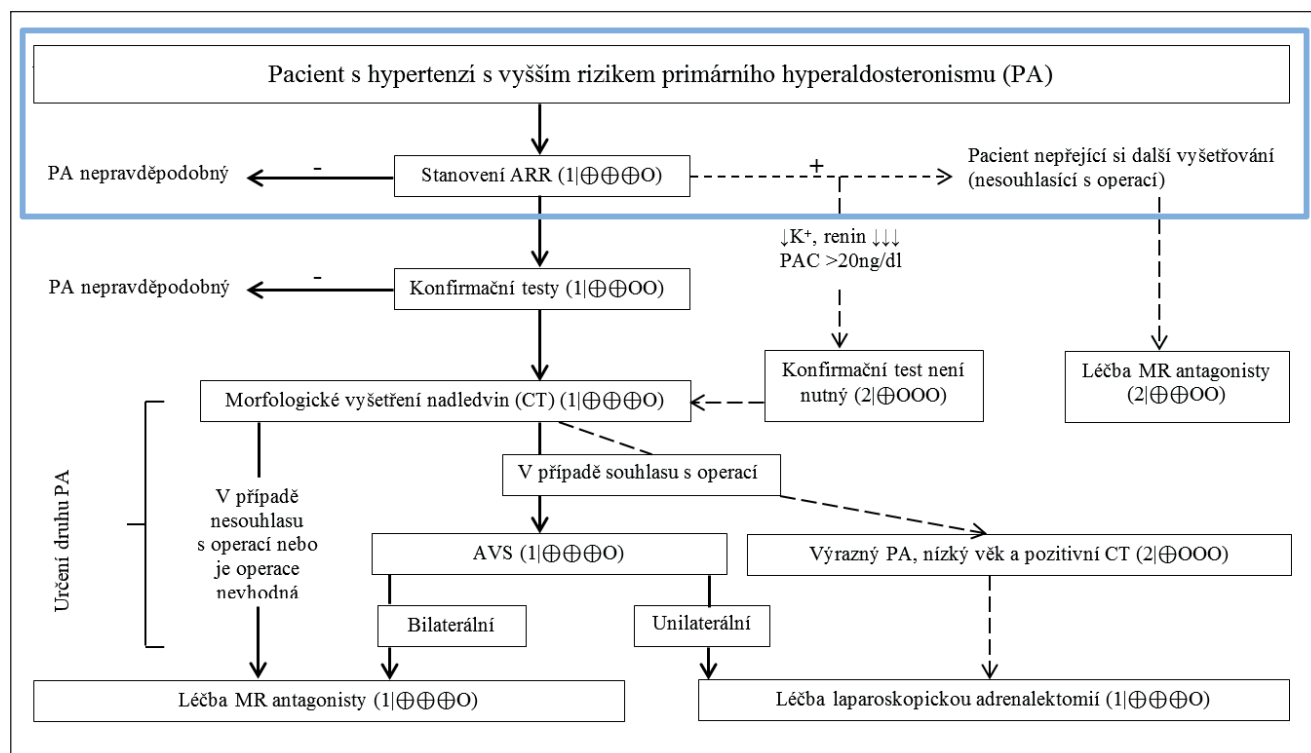
³Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

Primární hyperaldosteronismus (PA) patří mezi nejčastější příčiny sekundární arteriální hypertenze. Na rozdíl od jiných častých příčin jako je například renoparenchymatosa hypertenze nebo syndrom obstrukční spánkové apnoe vede jeho diagnosa a následná specifická léčba k výraznému obratu v léčbě arteriální hypertenze (ke zlepšení kontroly arteriální hypertenze nebo dokonce k plnému vyléčení). Diagnostika PA není jednoduchá, a proto by měla být prováděna ve specializovaných hypertenzních centrech s komplexními zkušenostmi s diagnostikou endokrinních hypertenzí. Důvodem pro to je

především absence standardních postupů a také i používání různých laboratorních metod, které mohou dávat různé výsledky. Dalším důvodem je i celosvětový ústup od používání plazmatické reninové aktivity a zavedení reninu do rutinní laboratorní praxe.

Podezření na PA bychom měli vyslovit především v těchto klinických situacích – u pacientů s rezistentní nebo těžkou arteriální hypertenzí, dále u hypertoniků s hypokalemií (jak spontánní, tak i diuretiky indukovanou), u mladých hypertoniků (u nich myslíme na sekundární etiologii arteriální hypertenze prakticky vždy) a u hypertoniků s náhodně

zjištěným tumorem nadledviny (u této skupiny pacientů je však pravděpodobnost záchytu PA velmi malá) (tabulka č. 1). V poslední době je popisována i určitá souvislost mezi syndromem obstrukční spánkové apnoe a PA. V tomto případě se domníváme, že i u těchto pacientů by měla být důvodem pro screening PA rezistentní/těžká arteriální hypertenze nebo hypertenze spojená s hypokalemií. Rozhodně by nám neměli ujít především mladší pacienti s rezistentní/těžkou hypertenzí a hypokalemií. Časná diagnóza PA je totiž nejlepší prevencí orgánových komplikací, především pak kardiovaskulárních a renálních (1).



Obr. 1: Algoritmus pro screening, confirmaci, rozlišení podtypů a léčbu PA.

ARR: nejčastěji používaná hodnota je 5,7 (ng/dl/ng/l) nebo 144 (pmol/l/ng/l).

Legenda: 1 znamená „je doporučeno“; 2 „je vhodné“; ⊕⊕⊕⊕ vyjadřuje velmi slabou sílu důkazu, naopak ⊕⊕⊕⊕ vyjadřuje již středně významnou kvalitu důkazů. ARR, poměr aldosteron renin; PAC, koncentrace plazmatického (sérového) aldosteronu; MR, mineralokortikoidní receptor; CT, výpočetní tomografie; AVS, separované odběry z nadledviných žil.

Pokud tedy vzneseme podezření na PA u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí, měli bychom nejdříve vyloučit případnou pseudorezistenci (nejčastěji výrazný fenomén bílého pláště a špatná compliance k léčbě). Ne všichni nemocní také mohou z podrobného vyšetřování profitovat – na mysl máme především starší a polymorbidní nemocné stejně tak i ty pacienty, kteří si další vyšetřování nebo operaci nepřejí. Pro tyto pacienty je vhodnou alternativou nasazení blokátorů mineralokortikoidního receptoru (2).

Základním screeningovým nástrojem pro diagnózu PA je stanovení poměru plazmatický (sérový) aldosteron/plazmatický renin (ARR) (Obrázek). Protože se dnes již nepoužívá plazmatická reninová aktivita ale přímo stanovený renin, odpovídá dřívějším nejčastěji používaným diskriminačním hodnotám ARR pro PA 30 (ng/ml/h/ng/dl) nebo 750 (ng/ml/h/pmol/l) hodnota 5,7 (ng/l/ng/dl) nebo 144 (ng/l/pmol/l). Systém renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) je ovlivňován mnoha faktory, které je nutné je brát v úvahu nejen při jeho hodnocení, ale i při vlastním plánování odběru (na mysl máme nejen interferující medikaci, ale také dietu, věk, pohlaví, průběh vlastního odběru nebo dokonce i transport zkumavek) (tabulka č. 2). Ideální situací je, když můžeme pacienta vyšetřit bez jakékoliv antihypertenzní medikace, což je však ve většině případů nemožné. Naopak se často setkáváme s polymorbidními nemocnými, u nichž musíme vždy zvážit individuální profit pro pacienta, tedy zda ho případnou úpravou antihypertenzní medikace před stanovením ARR neohrozíme. Na mysl máme především pacienty po infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, s anamnézou srdečního selhání nebo ty pacienty, o kterých si myslíme, že by je úprava antihypertenzní medikace mohla ohrozit výrazným vzestupem hodnot krevního tlaku (typicky se jedná o úzkostné pacienty)(3). Pokud je to ale jinak možné, pacienty převádíme

Tabulka 1. Skupiny pacientů, u nichž je vyšší prevalence primárního hyperaldosteronismu	
Skupina pacientů	Prevalence
Rezistentní hypertenze (TK ≥ 140/90 mm Hg navzdory 3tříkombinaci antihypertenziv včetně diuretika)	17-23 %
Hypertenze a spontánní hypokalemie ^s	50 %
Hypertenze a diuretika indukovaná hypokalemie (především při současném podávání ACEI či sartanů nebo K ⁺ šetřících diuretik)	Nejasná
Hypertenze a náhodně zjištěný tumor nadledviny	Medián 2 % (rozpětí od 1,1 do 10 %)
Přími příbuzní hypertonicí pacientů s primárním hyperaldosteronismem	Nejasná
Hypertenze u pacientů s časným výskytem hypertenze v rodinné anamnéze	Nejasná
Hypertenze a cévní mozková příhoda, především u mladších 40 let s krvácením do CNS	Nejasná
Mladí hypertonicí (mladší 30 let)*	Nejasná
^s Včetně lehké hypertenze; *jako součást vyloučení sekundární etiologie arteriální hypertenze. Upraveno podle (1, 5).	

Tabulka 2. Faktory ovlivňující stanovení poměru aldosteron/plazmatický renin			
Parametr	Aldosteron	Renin	ARR
Antihypertenziva			
β-blokátory	↓	↓↓	↑
Centrálně působící antihypertenziva	↓	↓↓	↑
Diuretika	→↑	↑↑	↓
K ⁺ -šetřící diuretika	↑	↑↑	↓
ACE-inhibitory + sartany	↓	↑↑	↓
Blokátory kalciového kanálu (dihydropyridinového typu)	→↑	↑	↓
Ostatní léky			
Nesteroidní antirevmatika	↓	↓↓	↑
Hormonální antikoncepce	↑	↓	↑↑
Drospirenon	↓	↓↓	↑
Hodnoty kalemie			
Hypokalemie	↓	→↑	↓
Hyperkalemie	↑	→↑	↑
Příjem sodíku			
Restrikce sodíku	↑	↑↑	↓
Nadbytek sodíku	↓	↓↓	↑
Pokročilý věk	↓	↓↓	↑
Další stavy			
Postižení ledvin	→	↓	↑
Těhotenství	↑	↑↑	↓
Renovaskulární hypertenze	↑	↑↑	↓
Maligní hypertenze	↑	↑↑	↓
Premenopauzální ženy (vs. muži)+	→↑	↓	↑
ARR, poměr aldosteron renin; K, kalium; ACE, angiotensin konvertující enzym. +ARR je u premenopauzálních žen vyšší než u mužů, v luteální fázi cyklu hodnota dále narůstá, takže je ještě větší riziko falešně pozitivního výsledku.			

na terapii neinterferující s RAAS – doxazosin a verapamil. V poslední době se ukazuje, že neutrální efekt může mít i moxonidin, u něj je ale otazná jeho schopnost výrazněji snížit krevní tlak. Měli bychom se také vždy snažit o to, aby pacient měl normální kalemii i za cenu výraznější substituce KCl (u zvlášt

aktivních forem PA se nám to většinou nepodaří) a aby zbytečně nedodržoval dietu s nízkým obsahem soli (u těch pacientů, co užívali diuretika je možné přechodné přisolování). Určitý návod, jak se zachovat u jednotlivých skupin pacientů před odběrem ARR, je uveden v tabulce č. 3 a jak je připravit na něj,

Tabulka 3. Modelové klinické situace, jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus	
Klinická situace	Postup
Zdravý mladší nemocný (muž)	Převedení na neinterferující medikaci (verapamil + doxazosin). Vysadit spironolakton 6 týdnů, diuretika 4 týdny, a ostatní léky 2 týdny před vyšetřením.
Zdravá (mladší) nemocná	Převedení na neinterferující medikaci (verapamil + doxazosin). Vysadit spironolakton 6 týdnů, diuretika 4 týdny, a ostatní léky 2 týdny před vyšetřením. Pokud to klinická situace umožní, tak vysadit i antikoncepci na 2 menstruační cykly, odběr na začátku folikulární fáze.
Pacient s výraznější hypokalemií	Vhodné ihned odeslat co hypertenzního centra (ideální je přímá domluva, ne jen objednání na ambulanci)* k urychlení diagnostického procesu s ohledem na velkou pravděpodobnost PA. Vždy se snažíme o korekci hypokalemie, musíme však počítat s tím, že to u těžkých forem PA není možné.
Polymorbidní nemocný	Zvážení přínosu vyšetření pro pacienta (pozitivní efekt můžeme očekávat především u pacientů s výraznou hypokalemií). Iniciální screening je vhodné provádět bez výraznějšího zásahu do antihypertenzní medikace, případně je možné jen vysadit diuretikum. Pokud má již nasazený spironolakton, tak je asi vhodnější pacienta již dále nevyšetřovat a posoudit jen efekt nasazeného spironolaktonu.
Pacient se systolickou dysfunkcí nebo po infarktu myokardu	Screeningové vyšetření je vhodné provést bez vysazení medikace, kromě spironolaktonu, který bychom měli vysadit na 6 týdnů.
Starší nemocný bez výraznější hypokalemie	Nejvhodnějším postupem je nasazení spironolaktonu (pokud nejsou přítomné kontraindikace nebo není přítomný sklon k hyperkalemii)
Starší (polymorbidní) nemocný s výraznou hyperkalemií	V tomto případě je možné postupovat individuálně, u zvlášť aktivních forem může operace přinést výrazné snížení počtu antihypertenziv a normalizaci kalemie.
Pacient s hypertenzní krizí (maligní hypertenzí)	Je vhodné provést odběr až po stabilizaci hodnot TK a terapie. Vstupní hypokalemie bývá často díky aktivaci reninu (<i>Tabulka č. 2</i>)
Pacient s náhodně zjištěným tumorem nadledviny	Pokud nemá pacient středně těžkou až těžkou arteriální hypertenzi a hypokalemii či kalium v dolním pásmu normy je pravděpodobnost záchytu PA malá.
*Někdy mohou být objednáci lhůty delší než 2 měsíce, při vysoké pravděpodobnosti záchytu PA u těchto pacientů je vhodnější je vyšetřit co možná nejdříve bez dalšího zdržení.	

Tabulka 4. Příprava pacienta před stanovením poměru aldosteron/renin	
Opatření	Provedení
Úprava antihypertenzní (ostatní) medikace	Spironolakton vysadit na 6 týdnů, diuretika 4 týdny, ostatní léky na 2 týdny (betablokátory, centrálně působící léky, ACEI, sartany, Ca-blokátory dihydropyridinového typu a NSAID)
Snaha o korekci kalemie	Substituce KCl s cílem dosažením kalemie 4,0 mmol/l (kontroly kalemie i před stanovením ARR), je nutné však počítat s tím, že se nám to u zvlášť aktivních forem PA nemůže podařit.
Úprava diety	Dieta s normálním obsahem NaCl, vynechání potravin či přípravků obsahujících lékořici (žvýkací tabák)
Menstruace	Dle možností vysazení perorální antikoncepce na 2 cykly nebo HRT
ACEI, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, NSAID, nesteroidní antirevmatika, ARR, poměr aldosteron/renin, HRT, hormonální substituční terapie.	

Tabulka 5. Faktory při odběru krve, které mohou ovlivnit hodnotu poměru aldosteron/renin	
Opatření	Provedení
Čas odběru	Ráno (dopoledne), u menstruuujících žen na začátku folikulární fáze
Poloha při odběru	Vsedě (po 5–10 min sedu) po nejméně 60–90 min vertikalizace (sed, stoj, chůze)
Způsob odběru	Nejlépe odběr po uvolnění škrtilka nebo jen po krátkém zaškrcení (delší čas vede k hemolýze)
Způsob transportu zkumavek	Pokožová teplota (nízká teplota může vést ke kryoaktivaci reninu)

nalezneme v tabulce č. 4. I vlastní odběr krve pro ARR by měl být proveden za standardních podmínek (*tabulka č. 5*).

Po obdržení výsledku ARR bychom měli zhodnotit všechny faktory, které ho mohou ovlivnit (*tabulka č. 6*). Z tohoto důvodu se domníváme, že není vhodné, abychom diagnózu stanovali na základě komentářů, které můžeme najít na výsledcích některých laboratoří. Zvýšené hodnoty reninu a současně aldosteronu odpovídají sekundárnímu hyperaldosteronismu. U hypertoniců mohou vzbudit podezření na stenózu renální tepny, vyskytují se však velmi často u mladých hypertoniců. Pokud jsme ARR stanovili bez interferující medikace, může nám jeho výsledek ukazovat i na volbu příští terapie – vyšší hodnota reninu nás může nasměrovat pro volbu ACEI nebo sartanu (případně betablokátoru) jako léku první volby, naopak nízká hodnota reninu ukazuje na tzv. volumdependentní hypertenzi, pro niž je volbou diuretikum nebo Ca blokátor (4).

I vlastní hodnocení zvýšeného ARR vyžaduje určitou obezřetnost. Jedná se o poměr dvou čísel, jehož výsledek je více ovlivňován jmenovatelem. Proto bychom si měli být vždy vědomi, že extrémně nízká hodnota reninu vede i při nízké hodnotě aldosteronu k výrazně zvýšené hodnotě ARR. Tomu bývá typicky u diabetiků s postižením ledvin, u starších osob a u některých vzácných forem arteriální hypertenze jako je např. Liddleův syndrom. Proto někteří autoři udávají minimální hodnotu aldosteronu, která je nutná pro diagnózu PA (nejnižší bývá okolo 6–8 ng/dl). To samé pak platí i po renin, kde se doporučuje pro výpočet ARR brát v úvahu jako nejnižší hodnotu jen 1–2 ng/l. Vždy bychom měli dbát na to, abychom výsledky aldosteronu a reninu uváděli s jednotkami. Často se nám může stát, že nám u pacientů s vyšší pravděpodobností PA (rezistentní arteriální hypertenze, hraniční hypokalemie i bez diuretika) vyjde hodnota ARR lehce snížená.

V tomto případě se vyplatí stanovení ARR zopakovat s jistým časovým odstupem (některá pracoviště doporučují při screeningu PA dvojí stanovení ARR).

Pacienty se zvýšeným ARR, kteří souhlasí s dalším vyšetřením, bychom měli odeslat do hypertenzního centra, které se specializuje na endokrinní formy arteriální hypertenze. I provádění konfirmačních testů k potvrzení diagnózy PA vyžaduje určitý díl klinické zkušenosti.

Časný screening PA může vést nejen k výraznému zlepšení kompenzace arteriální hypertenze, ale dokonce k jejímu plnému vyléčení. To by mělo být naším základním cílem.

Tabulka 6. Faktory, které je nutné brát v úvahu při hodnocení výsledku poměru aldosteron/renin.

Proměnná	Projev
Věk	Vyšší věk (>65 let) vede k vzestupu ARR (výraznější pokles reninu ve srovnání s aldosteronem)
Pohlaví	Perorální antikoncepce nebo HRT (estrogeny) vede k vzestupu aldosteronu a poklesu reninu; v luteální fázi cyklu může dojít k vzestupu ARR v případě přímo stanovovaného reninu
Současná (antihypertenzní medikace)	viz. tabulka 2
Kalemie	viz. tabulka 2
Renální funkce	Renální insuficience může vést k falešnému zvýšení ARR
Čas odběru	Hodnota aldosteronu může být v některých případech ovlivněna diurnálním rytmem ACTH
Poloha	Normy pro ARR jsou stanoveny pro vertikalizovanou polohu (tedy kdy, je RAAS aktivován)
Dieta	Dieta s nízkým obsahem NaCl může vést ke zvýšení reninu
<i>HRT, hormonální substituční terapie. RAAS, systém renin – angiotensin – aldosteron.</i>	

LITERATURA

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-916.
- Zelinka T, Widimský J, Ceral J, Filipovský J. Jak postupovat při podezření na sekundární arteriální hypertenzi. *Vnitř Lék* 2016;62:740-5.
- Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Met Disord* 2011;12(1):43-8.
- Egan BM, Basile JN, Rehman SU, Davis PB, Grob CH, 3rd, Riehle JF, et al. Plasma Renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2009;22:792-801.
- Schwartz GL. Screening for Adrenal-Endocrine Hypertension: Overview of Accuracy and Cost-effectiveness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011;40:279-94.

Společné stanovisko českých odborných společností ke konsensu EAS a EFLM k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot

Tato doporučení jsou dílem společné pracovní skupiny, kterou vytvořily Česká společnost pro aterosklerózu a Česká společnost klinické biochemie

**V. Soška^{1, 2}, J. Franeková³, B. Friedecký^{4, 5}, A. Jabor³, P. Kraml⁶,
H. Rosolová⁷ a M. Vrablík⁸ za společnou pracovní skupinu**

¹Oddělení klinické biochemie; International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně

²II. interní klinika; Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Pracoviště laboratorních metod IKEM Praha a 3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

⁴SEKK spol. s r.o., Pardubice

⁵Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové, FN Hradec Králové

⁶Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, 2. interní klinika 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

⁷II. Interní klinika Fakultní nemocnice v Plzni, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

⁸III. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty

Souhrn

Předmětem tohoto stanoviska je shrnutí informací ze společného konsensu společností European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, které se týká 2 hlavních oblastí: 1) zda je nutné/potřebné, aby byli pacienti před odběrem krve na krevní lipidy nalačno, nebo zda je výhodnější odběr krve bez lačnění, a také jaké jsou změny v koncentraci krevních lipidů v průběhu dne; 2) jaké by měly být uváděny rozhodovací limity (cut off hodnoty) krevních lipidů na náleзовých listech z laboratoří a jaký je doporučený postup u osob s extrémními/kritickými hodnotami krevních lipidů. Komentovány jsou následující parametry: celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, non-HDL cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein(a). Toto stanovisko by mělo být předmětem zájmu jak pro pracovníky v klinických laboratořích, tak i pro lékaře na klinických odděleních a ambulancích.

Klíčová slova: odběr krve, laboratorní vyšetření, rozhodovací limity, cholesterol, triglyceridy, apolipoproteiny, lipoprotein(a),

Úvod

V červenci 2016 byl publikován společný konsensus European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine s názvem „Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points“ (1). Cílem tohoto komentáře je informovat odbornou veřejnost ve stručnosti o tom, co je nového, resp. co se změnilo v názorech na nutnost lačnění před odběrem krve na stanovení krevních lipidů, vliv jídla na hladinu krevních lipidů a doporučení pro hodnocení výsledků vyšetření krevních lipidů na náleзовých listech z laboratoře. Tento komentář není

překladem původního článku ani jej nenahrazuje a v některých podrobnostech na něj odkazuje.

Vlastní komentář

Úvodem textu je konstatováno, které parametry krevních lipidů a lipoproteinů mají být vyšetřeny. Standardem je (stejně jako v ČR) stanovení celkového cholesterolu (T-Ch), triglyceridů (Tg), HDL cholesterolu (HDL-Ch) a LDL cholesterolu (LDL-Ch), přičemž LDL-Ch může být přímo měřen nebo může být vypočten podle Friedewaldova vzorce, pokud hladina Tg nepřesahuje 4,5 mmol/l (2) (hodnoty ve vzorcích jsou v mmol/l):
LDL-cholesterol = celkový cholesterol - HDL-cholesterol - triglyceridy/2,2.

Je konstatováno, že hodnoty LDL-Ch, získané výpočtem i přímým měřením, jsou srovnatelné, a to jak při odběru krve na lačno, tak i při odběru bez lačnění (3, 4). Výše zmíněné parametry je v laboratoři možné doplnit dalšími 2 vypočtenými hodnotami: non-HDL cholesterol (non-HDL-Ch) a remnantní cholesterol (cholesterol, nesený v lipoproteinech bohatých Tg). Zatímco výpočet non-HDL cholesterolu (= celkový cholesterol - HDL cholesterol) již v ČR některé z laboratoří rutinně provádí, remnantní cholesterol je zatím málo známým parametrem, který lze vypočíst podle vzorce (hodnoty ve vzorcích jsou v mmol/l):
remnantní cholesterol = celkový cholesterol - HDL cholesterol - LDL cholesterol

V klinických studiích bylo prokázáno, že jak non-HDL-Ch, tak i remnantní cholesterol dobře predikují riziko kardiovaskulárních (KV) příhod. Z praktického hlediska je však nutné konstatovat, že zatímco pro non-HDL-Ch jsou definovány v odborných doporučeních pro prevenci KV onemocnění cílové hodnoty (5-7), pro remnantní cholesterol odborná doporučení žádné „doporučené“ či „cílové“ hodnoty nezmiňují a klinická interpretace hodnoty remnantního cholesterolu je proto obtížná. Non-HDL-Ch je pro kliniky v ČR již poměrně známým pojmem, se kterým umí jistě pracovat přinejmenším specializované lipidové ambulance i někteří lékaři v ambulantní praxi. Non-HDL-Ch je také podle odborných doporučení vhodným cílem léčby místo LDL-Ch u osob se zvýšenými Tg a bylo by proto žádoucí, aby tento parametr laboratoře na náleзовých zprávách uváděly. Non-HDL-Ch byl ostatně uveden jako vhodný cíl léčby již v doporučení ČR z roku 2007 i 2013 (6, 8). Na druhé straně by asi bylo předčasné zavádět na náleзовé listy hodnoty remnantního cholesterolu, protože je to pojem v klinické praxi zatím prakticky neznámý a hlavně parametr s obtížnou (nejasnou) interpretací (cílové či optimální hodnoty). Ani nejnovější doporučení pro prevenci KVO jej zatím ne navrhuji ani k hodnocení rizika, ani jako cíl léčby (5).

Dalším analytem, který může modifikovat odhad KV rizika, je lipoprotein(a) (dále jen Lp(a)). Ten stačí vyšetřit v průběhu života jen 1x právě za účelem odhadu KV rizika, při následných měřeních krevních lipidů již nemá být znovu vyšetřován (jeho koncentrace je geneticky determinována a kolísá jen minimálně). Nicméně je dobré si uvědomit, že koncentraci Lp(a) zohledňujeme i když jej nevyšetříme, protože jeho koncentrace je zahrnuta v hodnotě T-C, non-HDL-C i LDL-C. V článku ale bohužel není žádná zmínka o výběru laboratorní metody pro stanovení Lp(a). Stanovení Lp(a) má zatím dosti daleko ke standardizaci a je také otázkou, zda je vhodnější měřit jeho koncentraci diagnostickými soupravami, které měří molární koncentraci Lp(a), než soupravami pro měření hmotnostní koncentrace. Novější práce porovnávající obě metody upřednostňují stanovení Lp(a) soupravami pro molární koncentraci, u kterých nejsou výsledky ovlivněny

přítomností izoform apo(a) (9, 10). V případě, že je k dispozici souprava pro zjištění molární koncentrace, je indikace k vyšetření více opodstatněná, jak pro přesnější posouzení protrombogenní situace pacienta, tak i vzhledem k novým možnostem terapeutického ovlivnění Lp(a) pomocí inhibitorů PCSK9 (11). Výjimečně lze Lp(a) monitorovat v průběhu léčby aferézou u pacientů v extrémním riziku s vysokými koncentracemi Lp(a).

Lačnění a vyšetření krevních lipidů

Referenční meze krevních lipidů byly dosud standardizovány pro vyšetření nalačno. Lačnění bylo vyžadováno jako standardní procedura pro vyšetření krevních lipidů především s ohledem na to, že v průběhu dne se v závislosti na jídle zvyšuje hladina Tg. Ze stejného důvodu pak bylo lačnění požadováno pro výpočet LDL-Ch (výpočet zahrnuje i koncentraci Tg). Nicméně bylo prokázáno, že při „běžné stravě“ byly koncentrace vypočteného i přímo měřeného LDL-Ch podobné jak při odběru krve nalačno, tak i bez lačnění během dne (3, 4). Nutno ale podotknout, že pro konkrétního pacienta pojem „běžná strava“ může znamenat diametrálně odlišné stravovací zvyklosti. V textu je konstatováno, že výpočet *podle Friedewalda* lze použít i za situace, kdy krev nebyla odebrána nalačno. Je ale nutné myslet na to, že výpočet může podhodnotit koncentraci LDL-Ch, pokud jsou přítomna chylomikrony. Významné zvýšení Tg je po stravě, podobné zátěžovému testu s tukem (uveden příklad „fast food“ – burger, koktejl, hranolky). V obecné rovině je ale nutné konstatovat, že pro odhad KV rizika není nutný odběr krve nalačno, protože pro odhad rizika dle systému SCORE je z laboratorních vyšetření použit pouze T-Ch. To, že pro odhad KV rizika není nutné lačnit, je ostatně v souladu s českými doporučeními pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií již z roku 2007 (8).

Vliv jídla na krevní lipidy

Některé studie prokázaly, že běžná strava má jen mírný vliv na hladinu krevních lipidů a lipoproteinů. Platí to sice pro většinu populace, ale u některých jedinců může být vliv stravy na krevní lipidy (především Tg) velmi výrazný. Jiné studie pak prokázaly, že za 1-3 hodiny po jídle dochází k významnému poklesu hladiny T-Ch

a LDL-Ch (až o 0,6 mmol/l). Je to zřejmě zvláště u diabetiků, pro které to může být klinicky významné. Po adjustaci na koncentraci albuminu, jako markeru hemodiluce, již ale pokles koncentrace celkového a LDL-Ch po jídle nebyl signifikantní a je tedy zřejmé, že uvedený pokles nesouvisí s přívodem jídla, ale s hemodilucí (příjem vody). Podobné změny totiž mohou nastat i při odběru krve nalačno, pokud je před odběrem krve příjem vody zvýšen. V komentovaném článku je uvedeno, že v obecné rovině by proto před odběrem krve na stanovení krevních lipidů měl být omezen přívod tekutin bez ohledu na to, zda je odběr nalačno, nebo během dne. Průměrné změny krevních lipidů při odběru krve za 1–6 hodin po jídle podle výsledků *Copenhagen General Population Study* jsou uvedeny v tabulce 1. Poněkud problematický je údaj o změně hladiny Tg – viz poznámka k této hodnotě pod tabulkou.

Tabulka 1. Průměrná změna koncentrace krevních lipidů a lipoproteinů za 1-6 h po jídle

Parametr	Změna (mmol/l)
Celkový cholesterol	-0,2
LDL cholesterol	-0,2
Non-HDL cholesterol	-0,2
HDL cholesterol	nezměněno*
Triglyceridy	+0,3**
Apolipoproteiny A1, B, lipoprotein(a)	nezměněno

* v jiné práci pokles -0,1 mmol/l (16)

** hodnota 0,3 je autory komentované publikace udaná jako průměrná změna v mmol/l, v grafickém vyhodnocení s doplněnou střední chybou průměru (SEM). Chybí tedy jakýkoli údaj charakterizující rozptyl hodnot.

Problémem této (ale i dalších) epidemiologických prací může být fakt, že nejsou sledováni titíž pacienti v čase, ale skupiny různých pacientů v definovaném odstupu od posledního jídla.

Na závěr této části textu je ale nutné si položit otázku, co je to „běžná strava“. Stravovací zvyklosti se mohou lišit v závislosti na studované populaci a je otázkou, zda je „běžná“ strava obyvatel Kodaně z hlediska obsahu tuků (a alkoholu!) stejná, jako běžná strava v České republice, tedy zda lze změny krevních lipidů po jídle, zjištěné ve výše uvedené studii, aplikovat i pro ČR. Např.

Franečková ve své práci prokázala, že v souboru osob bez hypolipidemické terapie došlo po zátěži standardní snídaní ke zvýšení Tg průměrně o 2,4 mmol/l ($p < 0,0001$), přičemž u 25 % pacientů vzestup přesáhl 3,3 mmol/l (12). Také restrikce vody před odběrem krve by měla být specifikována nejen z hlediska rizika hemodiluze, ale i z hlediska rizika dehydratace a tedy hemokoncentrace (tabulka č. 1).

Vliv příjmu potravy na predikci KV rizika

Většinu času během dne nejsme nalačno, ale ve stavu postprandiálním, který může ovlivnit (zvýšovat) riziko KV onemocnění. Vztah mezi výskytem KV onemocnění a koncentrací krevních lipidů nalačno nebo bez lačnění, zkoumala celá řada studií. Ty prokázaly, že asociace mezi KV onemocněními a krevními lipidy měřenými bez lačnění je buď stejná, nebo dokonce lepší, než při měření krevních lipidů nalačno, a to včetně Tg. Metaanalýza 68 studií pak prokázala, že je lepší asociace mezi KV rizikem a LDL-Ch i non-HDL-Ch měřenými bez lačnění, než nalačno (13). Autoři tuto část uzavírají s tím, že pro posuzování KV rizika je výhodnější měření krevních lipidů bez lačnění, než nalačno.

Na tomto místě je ale třeba připomenout, že pro odhad KV rizika je v ČR i v celé Evropě doporučen systém SCORE, který nezohledňuje LDL-Ch, non-HDL-Ch ani Tg, ale pouze T-Ch, resp. jeho hodnotu zaokrouhlenou na celé mmol/l. Rozdíly mezi koncentrací T-Ch nalačno a po jídle jsou ale cca 0,2 mmol/l, což do výsledného rizika SCORE nemá prakticky žádný dopad. Z toho vyplývá, že pro odhad rizika KVO pomocí SCORE není mezi hodnotami získanými nalačno a po jídle významný rozdíl a proto v přesnosti odhadu rizika pomocí tohoto systému není rozdíl podle toho, zda je vyšetření nalačno nebo postprandiálně.

Doporučení pro odběr krve na stanovení krevních lipidů bez lačnění

Autoři komentovaného článku doporučují pro většinu pacientů provést odběr krve na vyšetření krevních

Tabulka 2. Příklady situací, kdy je vhodné vyšetření nalačno a kdy bez lačnění	
Bez lačnění „Non-fasting in most patients including“	Nalačno „Fasting can sometimes be required if“
Úvodní lipidový profil u nového pacienta	Tg bez lačnění byly nad 5 mmol/l
Stanovení kardiovaskulárního rizika	Pacient je sledován pro hypertriglyceridémii
Pacient přijatý pro akutní koronární syndrom	Po pankreatitidě z hypertriglyceridémie
U dětí	Zahájení nějaké medikace, která navozuje hypertriglyceridémii
Pacient preferuje odběr krve bez lačnění	Jsou současně požadovány další testy, které vyžadují lačnění
Diabetici (pro riziko hypoglykémie)	
Ve stáří	
Pacienti na stabilní hypolipidemické léčbě	

lipidů bez lačnění s tím, že se tím zlepši compliance pacientů k tomuto vyšetření. Při Tg nad 5 mmol/l pak má být zvážen nový odběr krve nalačno. Uvedeny jsou následující argumenty pro odběr krve bez lačnění:

- nutnost lačnění vytváří bariéru pro populační screening
 - odběr nalačno je nepopulární u dětí
 - odběr nalačno je nevhodný pro diabetiky (riziko hypoglykémie)
 - odběr nalačno brání využití POCT
 - lačnění není nutné pro posouzení KV rizika
 - odběr nalačno může zvyšovat náklady na vyšetření (zdůvodnění?)
- Jako protiargumenty je uvedeno následující:
- po jídle se mírně snižuje T-Ch a LDL-Ch s rizikem chybné klasifikace KV rizika a chybného posouzení indikace k hypolipidemické terapii; toto riziko je ale velmi malé a týká se především diabetiků
 - ztěžuje se tím diagnostika některých typů dyslipidemií, především hypertriglyceridemií
 - ztěžuje se odlišení familiární hypercholesterolemie od některých dalších typů dyslipidemií
 - u dětí mohou mít krevní lipidy velkou variaci
 - pro přesnou diagnózu dyslipidémie, vyžadujících terapii, může být nutný druhý odběr krve nalačno.

Autoři uzavírají, že na vyšetření nalačno i bez lačnění je třeba se dívat jako na vyšetření vzájemně se doplňující, nikoliv vzájemně se vylučující

s tím, že je nutno rozlišovat, za jakým účelem je vyšetření prováděno. Přehled situací, kdy je výhodnější vyšetření nalačno a kdy bez lačnění je uvedeno v tabulce (tabulka č. 2).

Většina důvodů pro odběr krve bez lačnění však v českých podmínkách není zcela zásadní (např. odběry diabetiků nalačno jsou běžnou součástí péče) a nepředstavují praktický důvod pro přechod k variantě laboratorního testování bez lačnění. Zdá se, že text je motivován snahou prosadit vyšetření v postprandiální situaci. Je zajímavé, že požadavek na lačnění je v textu uveden velmi benevolentně („can sometimes be required“, pravý sloupec tabulky č. 2), na rozdíl od více striktního požadavku v práci *Drivera*: „fasting required“ v případě genetiky podmíněné hyperlipidémie nebo předčasné aterosklerózy, a „fasting preferred“ například u pankreatitid, hodnocení reziduálního rizika u léčených pacientů a u diagnostiky hypertriglyceridémie (14). Také v diskusi expertů na stránkách *Clinical Chemistry* hlavní autor *prof. Nordestgaard* na otázku „What are the situations for which a fasting sample is required?“ odpověděl lakonicky „I am not aware of any“. Ostatní dotázání uvedli nejméně jednu situaci vyžadující lačnění. Tyto drobnosti mohou vést ke zpochybnění objektivity celého komentovaného textu.

Potenciální rizika chybné klasifikace

V této části textu je uvedeno, že přechod z vyšetření nalačno na vyšetření bez lačnění může vést k chybnému odhadu KV rizika a rozhodnutí o zahájení terapie statiny. Toto riziko lze považovat za minimální, protože při odhadu individuálního rizika dle SCORE nehraje změna prakticky žádnou roli (jak již bylo zdůvodněno v předchozím textu) a pro rozhodnutí o zahájení terapie statiny (LDL-Ch) se může týkat jen minima pacientů. Protože je však LDL-Ch využíván i pro monitorování farmakoterapie, jeho mírně snížená koncentrace 1-6 hodin po jídle musí být brána v úvahu při rozhodování, zda je třeba dále titrovat dávku statinů nebo ne. Uvedena je dále situace v Dánsku, kde od r. 2009 přešla většina kliniků i laboratoří k vyšetřování krevních lipidů bez lačnění s tím, že při Tg nad 4 mmol/l je provedeno další vyšetření nalačno. Je uvedeno, že i ve skupině s Tg nad 4 mmol/l byly výsledky nalačno i bez lačnění velmi podobné.

Doporučení pro hodnocení krevních lipidů na náleзовých zprávách z laboratoří

Tato část textu je věnována problematice referenčních mezí krevních lipidů. Je zde uvedeno, že by laboratoře neměly uvádět u krevních lipidů „referenční meze“, ale „cut-points“ hodnoty dle platných doporučení. Jsou uvedené cut-points hodnoty krevních lipidů pro vyšetření nalačno a bez lačnění (viz tabulka č. 3, sloupce 2 a 3). Zde je nutné konstatovat, že Česká republika předstihla tento mezinárodní konsensus o 6 roků, protože již v roce 2010 jsme publikovali společné doporučení ČSKB a ČSAT ke sjednocení hodnotících mezí krevních lipidů a lipoproteinů pro dospělou populaci (15). Námí doporučené hodnoty cut-off jsou v podstatě totožné s těmi, které jsou uvedeny v tabulce 3 pro vyšetření nalačno. Naše doporučení z roku 2010 navíc uvádí nejen ony „cut-off“ hodnoty, ale i dolní meze (pro T-Ch, LDL-Ch, Tg, apo B) a horní meze (HDL-Ch, apo A1), vycházející z populačních údajů pro ČR. O těchto opačných mezích se tento konsensus EAS a EFCCLM vůbec nezmiňuje a není tedy jasné, jaké konkrétní rozmezí krevních lipidů mají vlastně laboratoře uvádět.

Tabulka 3. Doporučené „cut-off“ hodnoty krevních lipidů a lipoproteinů

	Bez lačnění	Na lačno	Doporučení pro ČR z roku 2010
Celkový cholesterol	< 5 mmol/l	< 5 mmol/l	< 5 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3 mmol/l	< 3 mmol/l	< 3 mmol/l
Triglyceridy	< 2,0 mmol/l ^{a)}	< 1,7 mmol/l ^{a)}	< 1,7 mmol/l
HDL-cholesterol	> 1,0 mmol/l ^{b)}	> 1,0 mmol/l ^{b)}	> 1,0 mmol/l (muži) > 1,2 mmol/l (ženy)
Apolipoprotein B	< 1,0 g/l	< 1,0 g/l	< 1,0 g/l
Apolipoprotein A1	> 1,25 g/l	> 1,25 g/l	> 1,0 g/l (muži) > 1,1 g/l (ženy)
Non-HDL-cholesterol	< 3,9 mmol/l	< 3,8 mmol/l	neuveďeno
Remnantní cholesterol	< 0,9 mmol/l	< 0,8 mmol/l	neuveďeno
Lipoprotein(a)	< 0,5 g/l ^{c)}	< 0,5 g/l ^{c)}	neuveďeno

Legenda: ^{a)} po korekci na endogenní glycerol; ^{b)} je možno uvádět zvlášť hodnoty pro muže a pro ženy; ^{c)} není konsensus v tom, jaká je cut-off hodnota v molárních jednotkách

Tabulka 4. Život ohrožující a extrémní hodnoty krevních lipidů a lipoproteinů

Parametr	Koncentrace	Klinické situace, na které je třeba myslet
Triglyceridy	> 10 mmol/l	Syndrom chylomikronémie s vysokým rizikem akutní pankreatitidy
LDL-cholesterol	> 13 mmol/l	Homozygotní forma familiární hypercholesterolémie s extrémně vysokým kardiovaskulárním rizikem
LDL-cholesterol	> 5 mmol/l	Heterozygotní forma familiární hypercholesterolémie s vysokým kardiovaskulárním rizikem
LDL-cholesterol dětí	> 4 mmol/l ^{a)}	Heterozygotní forma familiární hypercholesterolémie s vysokým kardiovaskulárním rizikem
Lipoprotein(a)	> 150 mg/dl	Velmi vysoké kardiovaskulární riziko, např. riziko pro infarkt myokardu a pro aortální valvulární stenózu
LDL cholesterol Apolipoprotein B	< 0,3 mmol/l < 0,1 g/l	Vrozená abetalipoproteinémie
HDL-cholesterol apolipoprotein A1	< 0,2 mmol/l < 0,1 g/l	Vrozená hypoalfalipoproteinémie (např. deficit lecitin cholesterol acyltransferázy)

Komentář k tabulce 4: při Tg mezi 10–15 mmol/l by mělo být první reakcí zopakování vyšetření po několika dnech vyloučení alkoholu, dietě s omezením všech tuků a jednoduchých cukrů, dále zhodnocení dalších parametrů (především glykemie k vyloučení dekompenzace diabetu) a teprve poté odeslání pacienta na specializované pracoviště.

Z praktického hlediska je zajímavá poznámka a) v tabulce č. 3, týkající se požadavku na korekci hladiny Tg na endogenní glycerol s tím, že u výjimečných pacientů může být hodnota Tg falešně vysoká. U ambulantních pacientů je rozdíl jen výjimečně > 0,1 mmol/l; u hospitalizovaných pacientů může být vzácně přes 0,28 mmol/l (infuze lipidů, heparinu). Autoři tohoto Stanoviska se domnívají, že uvedená skutečnost není v běžné praxi důvodem k provádění korekce na endogenní glycerol při každém stanovení Tg.

„Život ohrožující“, resp. extrémní hodnoty krevních lipidů

V této části článku jsou uvedeny hodnoty krevních lipidů, při jejich nálezů by měl být pacient odeslán na specializované pracoviště, věnující se problematice dyslipidemií (tabulka č. 4).

Implementace doporučení pro odběry krve bez lačnění: zde je uvedeno, že každá země by si měla zvolit strategii pro implementaci doporučení pro vyšetřování krevních lipidů bez lačnění a pro vyznačování cut-off hodnot na

nálezových listech z laboratoří místo tradičních referenčních intervalů. Implementace by měla začít v univerzitních nemocnicích, pokračovat přes odborné lékařské společnosti až do klinických laboratoří a lékařských ambulancí.

Souhrn komentáře ke stanovisku EAS a EFLM

Ačkoliv koncentrace krevních lipidů vyšetřených bez předchozího lačnění koreluje s budoucím rizikem KV příhod většinou lépe než při odběru krve na lačno, pro odhad KV rizika podle systému SCORE (doporučenému v Evropských guidelines) je lhostejné, zda je pacient nalačno nebo po jídle: zohledňuje se pouze hodnota T-Ch zaokrouhlená na celé mmol/l. Přechod k výlučnému typu odběru krve bez lačnění má navíc řadu úskalí.

Velmi významnou je např. skutečnost, že pacient jen málokdy přichází na odběr krve pouze na vyšetření krevních lipidů; většinou jsou vyšetřovány i další analyty, ať již související s léčbou dyslipidemií („bezpečnostní“ parametry), nebo související se sledováním či léčbou přidružených onemocnění, či v rámci širšího screeningu při preventivních prohlídkách. Většina z těchto analytů má referenční meze vázané na vyšetření nalačno a také na odběr krve ráno (diurnální kolísání koncentrace v krvi u řady analytů), takže při vyšetření v průběhu dne bez lačnění by jejich referenční meze nebyly použitelné. Jsou zde ale i další problémy, které nejsou v diskutovaném dokumentu zmíněny: provoz lékařských a nemocničních ambulancí je nastaven na to, že odběr krve proběhne ráno (svoz krve do laboratoří), takže odběr krve bez lačnění v průběhu dne či odpoledne může vést k tomu, že krev nebude dopravena v požadované době do laboratoře a tím může být ovlivněn výsledek celé řady vyšetřovaných analytů (glykémie, K...). Pacient by také musel být vždy individuálně informován o tom, zda má přijít na příští kontrolu bez lačnění (vyšetření pouze krevních lipidů) nebo nalačno (vyšetření všech ostatních laboratorních parametrů). To může negativně ovlivnit adherenci pacienta k léčbě i vyšetření. Navíc při léčbě statiny sledujeme u osob

Tabulka 5. Požadavky na odběr krve nalačno bez lačnění v závislosti na klinické situaci (14)

Klinická situace	Nutnost lačnění
Iniciální odhad rizika u neléčeného pacienta v primární prevenci	Akceptovatelné bez lačnění
Screening a sledování pacienta s rodinnou anamnézou geneticky podmíněné dyslipidémie nebo předčasného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění	Vyžadováno lačnění
Potvrzení diagnózy metabolického syndromu*	Akceptovatelné bez lačnění*
Odhad reziduálního rizika u léčeného pacienta	Upřednostňováno lačnění
Vyšetření pacienta s/nebo v riziku pankreatitidy	Upřednostňováno lačnění
Diagnostika hypertriglyceridémie	Upřednostňováno lačnění

* Poznámka autorů tohoto komentáře: jedním ze základních kritérií metabolického syndromu je hodnota glykémie nalačno; odběr krve bez lačnění je tedy z tohoto pohledu nepoužitelný.

v prediabetu také hodnotu glykémie (mírný vzestup glykémie při terapii statiny), kdy je nutný odběr nalačno.

Laboratoře by také musely mít jiné „cut-off“ hodnoty pro Tg na lačno a bez lačnění a musely by tedy v informačním systému zavést 2 samostatné metody pro vyšetření Tg: Tg nalačno a Tg bez lačnění. Tato dvě metody by pak musely být i na laboratorní žádance a požadující lékař by musel vždy uvést, o jaký odběr krve se jedná. V současné době laboratoře přijmou krev na vyšetření krevních lipidů bez ohledu na to, zda pacient byl lačný, nebo ne a je na indikujícím lékaři, jak bude výsledky interpretovat.

Vyšetření krevních lipidů bez lačnění se v praxi děje běžně tam, kde to logicky vyplývá z aktuální situace: při screeningových akcích na vyšetření krevních lipidů v populaci jsou prováděny odběry krve v průběhu dne bez lačnění, k tomu není třeba žádný konsensus. Také pacienti přijatí pro akutní koronární syndrom jsou samozřejmě vyšetřeni ihned při přijetí bez lačnění (bylo by chybou vyšetření neprovést, přestože takoví nemocní mají být léčeni standardně vysokou dávkou statinů). Při vyšetření POCT je na volbě lékaře, zda zvolí vyšetření postprandiálně nebo na lačno. Opět doplňme, že hodnoty krevních lipidů získané vyšetření přístroji pro POCT je většinou nutno brát jako výsledky orientační, a proto je nepoužíváme ke stanovení rizika ani k vedení léčby. Vyšetření bez lačnění může být vhodné u dětí při rodinném screeningu geneticky podmíněných dyslipidemií (familiární

hypercholesterolémie). Mohlo by být teoreticky výhodné i u některých diabetiků na inzulínu ke kontrole krevních lipidů při medikaci hypolipidemiky (lačnění = možné riziko hypoglykémie či nutnost pozdější aplikace inzulínu). Je zde ale třeba vzít v potaz i to, že současně s krevními lipidy bývá u diabetiků vyšetřována i lačná glykémie, která je ukazatelem aktuální kompenzace diabetu; dekompenzace diabetu je totiž příčinou sekundární hyperlipidémie a hodnotu lačné glykémie je proto důležité znát pro interpretaci výsledků krevních lipidů při zvažování zahájení či změny medikace hypolipidemiky. Odborná doporučení pro prevenci KV onemocnění navíc u diabetiků zohledňují lačné Tg pro zvážení kombinace statinu s fibrátem.

Poměrně realistický pohled na tuto problematiku je uveden v již výše citované práci *Drivera* (14) který konstatuje, že odpověď na otázku „zda odebírat krev nalačno nebo bez lačnění“ závisí na tom, na jakou konkrétní otázku odpovídáme - tedy v jaké klinické situaci odběr krve indikujeme (*tabulka č. 5*).

Co se týče vyznačení patologických hodnot krevních lipidů na nálezových listech, většina laboratoří v ČR již několik let používá *cut-off* hodnoty tak, jak byly publikovány v roce 2010 (15) v konsensu ČSKB a ČSAT. Bude ale určité užitečné toto společné doporučení inovovat (doplnit o hodnoty pro non-HDL-Ch a o informaci o tom, že tento důležitý parametr by měly laboratoře standardně dopočítávat a uvádět na nálezovém listu) a znovu je publikovat.

Závěr

Vyšetření sérových lipidů bez předchozího lačnění je možnou variantou, která nevýznamně ovlivní výsledek koncentrace T-Ch i LDL-Ch, zatímco hladina Tg může být postprandiálně ovlivněna významně. Pro stanovení individuálního rizika zatím nejsou stanoveny postprandiální hodnoty

sérových lipidů a lipoproteinů, které by byly lepší, nežli standardně doporučené hodnoty získané měřením nalačno. Navíc při hodnocení úspěšnosti terapie dosahováním cílových hodnot LDL-Ch je pro výpočet LDL-Ch přece jen vhodnější odběr nalačno. Odběr krve ke zhodnocení hladin sérových lipidů a lipoproteinů bez předchozího

lačnění nepovažujeme v současnosti za opodstatněný, ačkoli může být použit v některých vyjmenovaných případech (např. jednoznačná preference pacienta, akutní stav apod.). Tento náš názor je i v souladu s nejnovějším doporučením EAS pro léčbu dyslipidemií, publikovaném v srpnu 2016 (7).

LITERATURA

- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37: 1944-1958.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Mora S, Rifai N, Buring JE et al. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem* 2009; 55: 888-894.
- Tanno K, Okamura T, Ohsawa M et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1774-1780.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.
- Soska V, Vaverková H, Vrablík M et al. [Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011]. *Vnitr Lek* 2013; 59: 120-126.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC/EAS 2016 guidelines for the management of dyslipidemias. *European Heart Journal* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Vaverková H, Soška V, Rosolová H et al. [Czech Atherosclerosis Society Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias in adults]. *Vnitr Lek* 2007; 53: 181-187.
- Guadagno PA, Summers Bellin EG, Harris WS et al. Validation of a lipoprotein(a) particle concentration assay by quantitative lipoprotein immunofixation electrophoresis. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 219-224.
- McConnell JP, Guadagno PA, Dayspring TD et al. Lipoprotein(a) mass: a massively misunderstood metric. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 550-553.
- Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278-1288.
- Franecková J, Jabor A, Soška V. Vliv standardní zátěže tukem na koncentrace triacylglycerolů a HDL-cholesterolu. *FONS* 2016; 26: 22-24.
- Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Sarwar N et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
- Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ et al. Fasting or Nonfasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1227-1234.
- Soška V, Zima T, Friedecký B et al. Společné doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP a České společnosti pro aterosklerózu ČLS JEP ke sjednocení hodnotících mezi krevních lipidů a lipoproteinů pro dospělou populaci. *Klin Biochem Metab* 2010; 18: 45-46.
- Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118: 2047-2056.

Vážená paní doktorko,
vážený pane doktore,

chcete svým pacientům nasadit univerzální antihypertenziva¹, která poskytují NEJEN kardiovaskulární ochranu nad rámec poklesu krevního tlaku^{2,3}, ale nevyvolávají kašel jako ACE inhibitory?¹

ACE inhibitory

SARTANY

VYBERTE PRO VAŠE HYPERTONIKY SARTANY!

Rádi bychom Vás informovali, že na základě metaanalýz publikovaných v posledních třech letech, které srovnávaly ACE inhibitory a SARTANY, bylo zjištěno, že

NENÍ ROZDÍL MEZI ACE INHIBITORY A SARTANY Z HLEDISKA

- **ÚČINNOSTI**
- **CELKOVÉ MORTALITY**
- **KARDIOVASKULÁRNÍ MORTALITY**
- **KARDIOVASKULÁRNÍCH PŘÍHOD**

METAANALÝZY SOUČASNĚ POTVRDILY NIŽŠÍ PRAVDĚPODOBNOST UKONČENÍ LÉČBY Z DŮVODU NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ PŘI LÉČBĚ SARTANY VE SROVNÁNÍ S ACE INHIBITORY^{2, 3}



Víte, že...?

- Nejužívanějším sartanem a ACE inhibitorem v Evropě jsou candesartan a ramipril.⁴ ✓
- Candesartan je v Evropě více užívaným antihypertenzivem než například perindopril a jeho užívanost roste násobně rychleji.⁴ ✓
- Výše uvedené informace Vám poskytuje společnost, která Vám přináší jak sartany, tak ACE inhibitory.⁵ ✓

1) Filipovský J et al *Vnitř Lék* 2012;58(10):785–801

2) Li ECK et al *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8

3) Bangalore S et al *Mayo Clin Pro* 2016;91(1):51–60

4) ZENTIVA data on file based on WORLD IMS YEAR 2016

5) ZENTIVA data on file based on IMS YEAR 2016

Lipoprotein (a)

MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.

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

Souhrn

Lipoprotein (a) je přítomen u člověka, primátů starého světa a ježka evropského. Dle klinických studií jsou zvýšené hodnoty Lp (a) spojeny se zvýšeným rizikem aterosklerózy. Za rizikové jsou považovány hodnoty přes 0,5 g/l. Lp (a) „přináší“ do poškozeného endotelu lipidy jako substrát k hojení, a tím paradoxně přispívá k ukládání dalších lipidů do aterosklerotického plátu. Vazbou na receptory pro plasminogen inhibuje jako afunkční molekula fibrinolýzu, a tím napomáhá trombogenezi. Koncentrace Lp (a) je z více než 95 % dána geneticky, exogenní a endogenní vlivy ji ovlivňují minimálně.

Lipoprotein (a), jeden z dalších potenciálních kandidátů, ať aditivního či samostatného rizikového faktoru aterosklerózy si jistě zaslouží naši pozornost.

Klíčová slova: lipoprotein (a), ateroskleróza, rizikové faktory aterosklerózy

Historie

V roce 1963 objevil prof. Berg v plazmě antigen, který přiřadil do oblasti lipoproteinů (1). Původně byl tento antigen spojován s LDL částicí, ale Berg prokázal, že tomu tak není, že se jedná o antigen reprezentující odlišnou lipoproteinovou částici, a označil ji jako lipoprotein (a). Po zveřejnění výsledků Berga objevil prof. Seeger (2) pomocí elektroforézy lipoprotein, o kterém se domníval, že se jedná o genetickou variantu β -migrující LDL. Následně bylo dokázáno, že jde o nový lipoprotein pohybující se v oblasti pre β (3). V roce 1970 popsal prof. Rider lipoprotein, který se sice elektroforeticky choval jako VLDL, ale ultracentrifugací byl porovnatelný s LDL. Všechny práce popisovaly ve skutečnosti Lp (a). Označení „Lp (a)“ vzniklo označením plazmatického lipoproteinu nesoucího antigen (4).

Struktura

Lp (a) má dle elektronové mikroskopie (5) zhruba sférický tvar o průměru 21 nm. Skládá se z „low-density“ jádra obaleného „high-density“ pláštěm (6). Stejně jako LDL částice obsahuje apolipoprotein apoB-100 a dále druhý, disulfidicky vázaný polypeptid, apolipoprotein – apo (a). Vazba mezi apo (a) a apoB-100 je uskutečněna pomocí cysteinu 4057 na apo (a) a Cys 3734 na apoB-100 (7). Apo (a) je vysoce glykosylovaný, hydrofilní protein s velmi malou afinitou k lipidům, který vykazuje rozmanitou délkovou

variabilitu (8). Sestává z domén, tzv. kringlů (kringl = v dánštině preclík) a serin-proteázové domény. Kringly mají strukturu trojitě smyčky, která je stabilizována třemi disulfidickými vazbami.

Kringly se vyskytují také v plasminogenu, protrombinu, tkáňovém aktivátoru plasminogenu a dalších proteázách podílejících se na koagulaci a fibrinolýze. Lp (a) obsahuje 11 variant kringlů (9). Poslední z nich je z 85 % homologní s kringlem V plasminogenu. Zbývajících deset je podobných, ale nikoli identických s kringlem IV plasminogenu. Těchto deset je označeno jako kringl IV, typy 1–10. Kringly IV, typy 1 a 3–10 jsou přítomny pouze v jedné kopii, naproti tomu typ 2 se vyskytuje v různých početních variacích, a to 3 až minimálně 40 krát (10). A právě tato repetice kringlu IV typu 2 udává rozdílnou velikost apo (a).

Kromě výše zmíněných apoproteinů objevili někteří autoři ve svých studiích v lipoproteinu (a) dokonce malé množství apoA-I a apoA-II (11).

Plasminogen se, díky své vlastnosti vázat lysin, váže na řadu specifických substrátů, např. fibrin, buněčné receptory, endotelové buňky tepen. Kringl IV typ 10 lidského apo (a) má také schopnost se vázat jako nefunkční proteáza pro vazebná místa plasminogenu, např. a zejména při trombolýze.

Genetika

Gen pro apo (a) (LPA) je lokalizován na 6. chromosomu v oblasti 6q26-q27,

asi 50 kb od genu pro plasminogen, s kterým sdílí asi 80 % homologii. Jeho velikost kolísá od 50 do 300 kb (12). Jeho rozsáhlost je dána mnohonásobným opakováním 5,5 kb dlouhé jednotky kódující kringl IV typ 2 (13) objevující se v rozdílném počtu repetit. Expresce genu probíhá v jaterní buňce.

Míra exprese genu je ovlivňována jeho regulačními oblastmi. V promotorové oblasti, bezprostředně sousedící s kódující sekvencí, se nalézají esenciální transkripční elementy. Rozdílné hladiny u stejných délkových izoform apo (a) mohou být dány sekvencí a variabilitou v těchto oblastech.

Metabolismus

Množství kolujícího Lp (a) je dáno zejména množstvím jeho produkce, nikoli degradace (14).

Lp (a) cirkulující v plazmě je syntetizován v játrech. Určujícím faktorem koncentrace Lp (a) je množství apo (a), jehož hladiny v jaterní buňce jsou individuální dle míry transkripce a stability příslušné mRNA. V endoplazmatickém retikulu každý kringl prochází sérií posttranslačních modifikací včetně formace tří disulfidických vazeb a přidání N-vázaných glykanů. Delší formy apo (a) jsou během transportu z endoplazmatického retikula déle zadržovány a tím pravděpodobně snáze degradovány. Malé formy jsou efektivněji transportovány na místo dalšího zpracování, do Golgiho komplexu, kde dochází k dalšímu navázání na N- a O- vázaných glykanů. Nově syntetizovaný apo (a)

je transportován na povrch jaterní buňky, kde je shromažďován s lipoproteiny bohatými na apoB-100. Nejprve dochází k nekovalentní vazbě mezi volným cysteinem na apo (a) a cysteinem na C konci apoB-100. V druhém kroku dochází k disulfidické vazbě mezi dvěma zbytky cysteinu. Tento proces je katalyzován disulfid-izomerázou. Jak bylo popsáno výše, velké formy jsou během posttranslačních úprav náchylnější k degradaci, a proto jsou spojeny s nižšími hladinami Lp (a), u malých forem je tomu naopak.

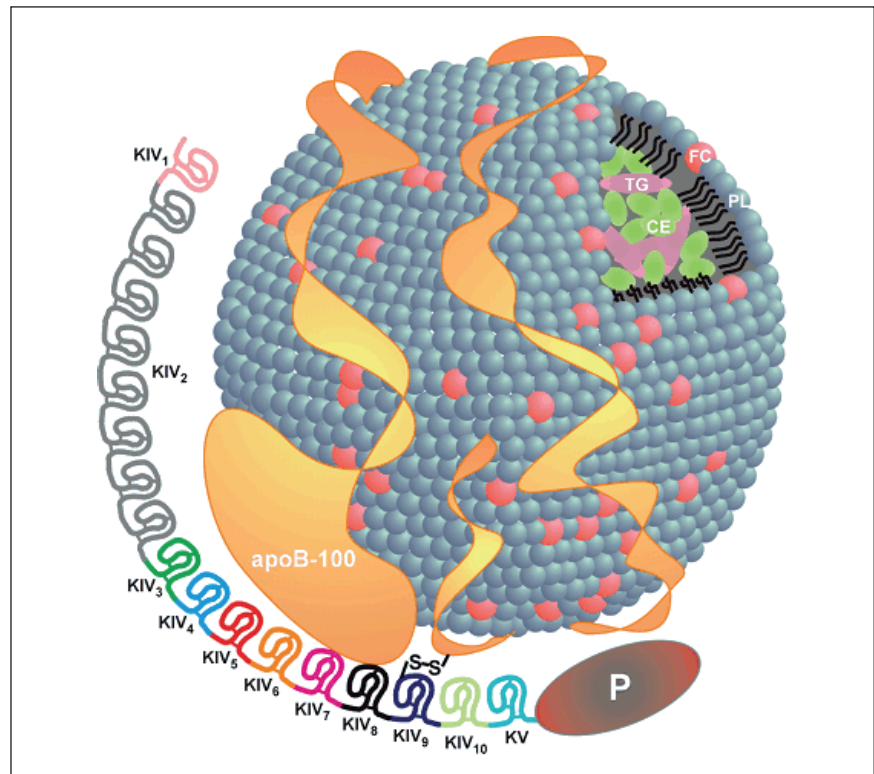
Při katabolismu částice je 10–25 % Lp (a) konvertováno na LDL částice, které jsou z oběhu odstraňovány LDL receptorem (15). Při pokusech na tkáňových kulturách VLDL receptor internalizoval Lp (a) (16). U myši s „knockoutovaným“ VLDL receptorem dochází ke zvýšení koncentrací Lp (a).

Na odstranění Lp (a) z oběhu se také podílejí ledviny (17). Byl zjištěn arterio-venózní gradient v hladinách Lp (a) ledvinných tepen a žil. Pacienti s renální insuficiencí mají zvýšené koncentrace Lp (a). Princip, jakým velké glykosylované substráty procházejí do moči, není přesně znám.

Koncentrace Lp (a) je minimálně ovlivnitelná věkem, pohlavím či dietou a je poměrně stabilní po celou dobu života. U žen po menopauze dochází pravděpodobně vlivem nedostatku estrogenů k vzestupu hladiny Lp (a) o 10–30 %. Estrogeny a kyselina nikotinová působí na úrovni transkripce snížením hladiny příslušné mRNA. Růstový hormon působí opačně.

Fyziologické funkce

Lp (a) je především považován za aterogenní rizikový faktor. Jeho přesný fyziologický význam není znám. Předpokládá se několik funkcí. Jedna z málo známých rolí Lp (a) je jeho úloha při reparaci a hojení ran (15). Lp (a) vstupuje do procesu hojení po kontaktu extracelulární matrix poraněné tkáně s krevním proudem. Uvolněním defensinu, peptidu vázaného na degranulovaných neutrofilech, zvyšuje vazbu Lp (a) na endotel a cévy (18). LDL část Lp (a) dodává lipidy pro reparaci tkáně. Lp (a) podporuje další influx ostatních zánětlivých buněk, např. má chemotaktický vliv na monocyty. Dle studií



Obr. 1: Struktura Lp (a) částice, převzato dle Koschinsky et al. 2004 (42)

in vitro (19) je Lp (a) schopen fungovat jako scavenger akumulovaných a nadbytečných biologických lipidů. Pomocí repetitivních domén K-IV je schopen navázat zbytky metabolismu (včetně oxidovaných lipidů) a nabídnout je k dalšímu zpracování.

Lp (a) je přítomen v blízkosti endoteliálních buněk novotvořených cév, avšak nebyl již detekován v lézích po epiteliální regeneraci (20). *In vitro* dochází k inhibici novotvorby cév v nádorovém procesu pravděpodobně zablokováním receptorů pro angiostatin, kterému je strukturou podobný. Naopak je nalézán v intimě cév po koronární intervenci, a není nalézán ve zdravé intimě cévy.

Pozoruhodné jsou studie se stovkami lidmi (21), u nichž byla zjištěna střední a vyšší koncentrace Lp (a) oproti pacientům středního věku. Zdá se, že pokud nejsou přítomné jiné rizikové faktory aterosklerózy či rozsáhlý aterosklerotický proces, který by mohl akcentovat svou paradoxní snahu o reparaci rány, se Lp (a) uplatňuje v procesu hojení ran a svými možnými antineoplastickými vlastnostmi protektivně. Pravděpodobně protektivní vliv mají vyšší hladiny středně dlouhých délkových variant Lp (a).

U afrických černochů byla zjištěna

střední až vyšší koncentrace Lp (a) (22) zastoupená dlouhými izoformami Lp (a). Zde se pravděpodobně uplatňuje jeho ochranná role před tropickými infekcemi či jinými ekologickými faktory. Lp (a) může odstranit oxidované lipidy vznikající v průběhu hemolytické krize, např. při malárii.

Lp (a) je také nalézán v mikrocirkulaci tkání osob se zánětlivým onemocněním, jako je Crohnova choroba nebo trombotická trombocytopenická purpura (Baggio G et al., 1998).

Aterogeneze

Řadou studií a pokusů *in vitro* bylo prokázáno, že se Lp (a) akumuluje v aterosklerotickém plátu, ale nikoli ve zdravé stěně cév. Většina prací zabývajících se touto problematikou byla prováděna *in vitro*, kde byly sledovány parametry izolovaně, a tudíž plně neodráží situaci *in vivo* (15). Ze zatím provedených studií není jasné, která z částí proteinu apo (a) se nejvíce podílí na rozvoji a tvorbě aterosklerózy.

V časně fázi tvorby plaku se Lp (a) nalézá v blízkosti endoteliálních buněk. Lp (a) je zachycen v lézích vazbou na komponenty extracelulární matrix. Důležitou roli v tomto procesu hraje zřejmě i fibrin. Lp (a) zde zvyšuje expresi adhezivních molekul a napomáhá

chemotaxi zánětlivých buněk (24). Výsledkem interference s plasminem dochází ke snížení aktivity TGF (transformující růstový faktor), a tím ke zvýšení proliferace buněk hladké svaloviny (25). Lp (a) je v plaku často lokalizován v blízkosti pěnových buněk, s jejichž zbytky a dalšími látkami, oxidovanými lipidy, je „scavengerován“ do makrofágů (26). Tím Lp (a) zvyšuje lokální depozita cholesterolu v lézích a napomáhá rozvoji plaku. Konečně se ve velké míře váže na buňky exponované degranulovaným neutrofilům. Lp (a) se dále akumuluje v krevních destičkách, kompetuje s plasminogenem o vazbu na fibrin a zpomaluje aktivaci tkáňového aktivátoru plasminogenu, inhibuje lokálně trombolýzu. V pokročilých lézích je apo (a) predominantně lokalizován extracelulárně ve ztlustělé intimě, kde se váže na proteoglykany, fibronectin, tetranectin a fibrin.

Nelze opominout fakt, že Lp (a) je jeden z významných akceleratorů procesu aterosklerózy u pacientů s familiární hypercholesterolemii.

Lp (a) ve světle studií

Brzy po objevení Lp (a) se tento lipoprotein dostal do centra zájmu ve vztahu k procesu aterosklerózy. Byla provedena řada studií, hledajících vztah Lp (a) a ischemické choroby.

Vzhledem jak k rozdílné izolaci, skladování a chemické analýze Lp (a), tak k odlišnému designu studií, počtu vyšetřených pacientů a různé statistické analýze byly výsledky provedených klinických studií rozporupné (9). Nicméně přispěním nových studií je možno tvrdit, že Lp (a) je nezávislý rizikový faktor v rozvoji aterosklerózy, okluzi periferních tepen (27) a ischemické choroby srdeční (28).

Podobné výsledky vyšly z retrospektivních studií. Některá věrohodná data ukazují, že zvýšené koncentrace Lp (a) jsou prediktorem progresu preexistujících změn monitorovaných angiograficky.

Vztah Lp (a) a cévní mozkové příhody byl studován (29) ze 16 epidemiologických studií, kdy Lp (a) byl rizikovým faktorem iktu u pacientů s metabolickým onemocněním, ale nevyplýval jako prediktor ischemické mozkové příhody. K opačným závěrům

dospěli jiní autoři zkoumající vztah Lp (a) a iktů (30).

Jisté podezření vztahu embolických příhod a Lp (a) vzhledem k „oslabené“ fibrinolýze nelze opomenout, ale nebyl nikdy prokázán. K možnému negativnímu vlivu na fibrinolýzu byl diskutován vztah Lp (a) k žilním trombózám, uzávěrům retinálních žil a placentární cirkulace jako příčině retardace růstu plodu, ale jeho negativní vztah však nebyl prokázán. Nelze říci, že Lp (a) má vztah k trombofilii a že má synergický účinek spolu s protrombotickými faktory (31).

Jisté významnou a velice často v odborné literatuře citovanou rolí Lp (a) je jeho vztah k okluzivním komplikacím po různých intervenčních výkonech, jako je např. perkutánní transluminální koronární angioplastika, stentování koronárních tepen, kde se uplatňuje samostatně či samozřejmě v kombinaci s ostatními rizikovými faktory. Vysvětlením těchto komplikací je zřejmě inkorporace Lp (a) do stěn tepen během novotvoření intimy po poškození zákrokem (32). Z provedených studií lze říci, že hodnota Lp (a) vyšší než 0,3–0,5 g/l je rizikovým faktorem okluze, samozřejmě potencována ostatními rizikovými faktory, jako jsou např.: vysoké koncentrace LDL, nízké koncentrace HDL aj. V rámci procesu progresu aterosklerotické okluze hraje nejen efekt na vlastní aterosklerotický plát, ale i inhibice fibrinolýzy, na které se Lp (a) podílí svou vysokou homologií s plasminogenem.

Dalším významným kardiovaskulárním onemocněním asociovaným se zvýšenou hladinou Lp (a) je stenóza aortální chlopně. Bylo publikováno několik studií studujících tento vztah. Jednou z nich byla studie 5201 Američanů, kde koncentrace Lp (a) byla jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy (33).

Z toho plyne doporučení konsenzu EAS komu stanovovat hladinu Lp (a) (34):

- předčasná manifestace kardiovaskulárních onemocnění
- familiární hypercholesterolemie
- rodinná anamnéza předčasné manifestace kardiovaskulárních onemocnění nebo elevace Lp (a)
- opakující se kardiovaskulární

onemocnění i přes terapii statiny

- $\geq 3\%$ 10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění
- $\geq 10\%$ 10leté riziko fatální/nefatální ICHS

Možnosti ovlivnění koncentrace Lp (a)

Bylo provedeno mnoho studií zkoumajících vliv diety na hladinu Lp (a), např. po vysokocholesterolové dietě (35) došlo ke zvýšení apoB-100, ale nikoli Lp (a). Koncentrace Lp (a) nebyla ovlivněna ani nízkokalorickou dietou ani rybím olejem.

Z farmakologické léčby se jevil jako jediný lék ovlivňující koncentraci Lp (a) kyselina nikotinová. U pacientů s hodnotou Lp (a) přes 0,3 g/l došlo po podání kyseliny nikotinové k poklesu Lp (a) o 36 %, avšak 45 % pacientů studii pro nežádoucí účinky nedokončilo (36). Analog kyseliny nikotinové Acipimox v dávce 1 g redukuje hladinu Lp (a) o 8 % méně než kyselina nikotinová. Snížení koncentrace Lp (a) bude zřejmě způsobeno ovlivněním jeho syntézy na úrovni regulačních oblastí genu pro apo (a). Kyselina nikotinová také snižuje lipolýzu tukové tkáně, a tím dodání mastných kyselin do jater. Následkem je snížená koncentrace VLDL částic a vzestup počtu VLDL receptorů, pomocí nichž je Lp (a) pravděpodobně také vychytáván. Tento druhý princip se ovšem na snížení Lp (a) podílí minimálně.

Ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii došlo ke snížení Lp (a) o 16 % podáváním gemfibrozilu v dávce 50 mg/kg/den (37).

Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktázy (statiny) dle většiny studií koncentraci Lp (a) neovlivňují a v několika menších pozorování dokonce došlo ke zvýšení Lp (a) (38).

Po podávání probucolu nebyl pozorován vliv na hladinu Lp (a).

Zaručenou metodou snižující koncentraci Lp (a) je aferéza (39). Princip je stejný jako při LDL-aferéze. V preventivní studii sledující restenózu po PTCA (perkutánní transluminární koronární angiografii) bylo zjištěno výrazné snížení těchto příhod (o více než 50 %) po redukci koncentrace Lp (a) aferézou.

Prvním hormonem, se kterým byla provedena studie prokazující pozitivní vliv na Lp (a), byl analog androgenu stanozol, ale koncentrace Lp (a) snižují i jiné androgeny. U pacientů s karcinomem prostaty dochází po orchiektomii ke zvýšení hladin Lp (a), kdežto u pacientů léčených estrogeny dochází k poklesu Lp (a) (40). V mnoha studiích postmenopauzálních žen bylo po podávání monoterapie estrogeny či kombinované terapie s progesteronem pozorováno snížení Lp (a).

Z ostatních hormonů zvyšuje koncentraci Lp (a) např. růstový hormon, naopak dexamethason nebo adenokortikotropní hormon koncentraci Lp (a) snižují. Nález u thyreoidních hormonů jsou rozporuplné.

Ke zvyšování koncentrací Lp (a) dochází také při onemocnění ledvin, ale kontinuální ambulantní peritoneální dialýza nemá na hladinu Lp (a) vliv.

Ve světle posledních studií a poznatků se zdá být velice nadějná terapie inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9). Recentně prezentované metanalýzy studií s 3278 pacienty s evolocumabem reportují pokles Lp (a) o 24,7 % po 12 týdnech podávání evolocumabu

($p < 0,001$). Tento efektu přetrvával i v prodloužení studie v 52. týdně (41). Princip efektu PCSK9 na hladinu Lp (a) je studován. Pravděpodobně se nabízí jako varianta efektu, upregulace LDL receptorů pomocí kterých je Lp (a) vychytáván. Vliv PCSK9 přímo na regulační oblasti promotoru či genu tedy efekt na produkci Lp (a) je diskutován.

Stanovení hladin

Jen již málokterý biochemik či analytik si vzpomíná, kdy se odečítaly raketky Lp (a) při elektroforéze. Dnes se Lp (a) stanovuje standardními biochemickými metodami v jednotkách g/l. Tento výsledek je parciálně rozporuplný. Víme, že každý jedinec má rozdílné délkové izoformy Lp (a) a vesměs platí, že dlouhé izoformy jsou asociovány s nízkou hladinou a oproti tomu krátké izoformy s vysokými hladinami. A právě tyto vysoké hladiny Lp (a) s krátkými izoformami Lp (a) jsou nejvíce aterogenní. Nicméně tato korelace délkové izoformy a hladiny vždy není platná. Proto se nyní nově zavádí stanovení hladin Lp (a) v mmol/l. Existuje sice přepočtový faktor ($\text{mmol/l} \times 0,4167 = \text{g/l}$), který ale platí pouze z mmol/l na g/l, ale nikoliv obráceně.

A to i tak víme, že je tento přepočet nepřesný a pacienty je třeba přeměřit v nových jednotkách.

Závěr

Lipoprotein (a) je dnes jistě nezpochybnitelným nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy. Jeho fyziologická role není známa, předpokládá se role při hojení a reparaci ran. Podobně není zcela objasněn princip aterogeneze. Lze předpokládat, že jeho efekt se neuplatní, pokud není přítomný vlastní aterosklerotický proces cévy, či pokud není céva poškozena. Dnes je jasně asociován jako rizikový faktor s progresí aterosklerotické stenózy a stenózou aortální chlopně. Pravděpodobně, pokud se neuplatní negativní efekt Lp (a) má svým protektivním (fyziologickým) působením efekt na dlouhověkost, kdy u pacientů ve vysokém věku jsou nalézány jeho zvýšené hladiny. Zde je nutno objasnit, zda se na této protektivitě neuplatňují různé (dlouhé) délkové izoformy Lp (a). Zatím jsme nebyli příliš úspěšní ve farmakologickém ovlivnění jeho hladin, velice nadějnou se zdá nová nastupující terapie PCSK-9 inhibitory. Je potřeba mnoho dalších studií studujících jeho vlastnosti, princip působení a možnosti ovlivnění.

LITERATURA

- Berg K: A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Patol Microbiol Scand* 1963, 59: 369–382.
- Seegers W, Hirschholm K, Burnett L, Robson E, Harris H: Basic enzymology of blood coagulation. *Science* 1965, 149: 303–304.
- Dahlen G, Ericson C, Furberg C: Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction. *Acta Med Scand Suppl* 1972, 531: 5–9.
- Morrisett JD: Lipoprotein (a): structure, metabolism and epidemiology, Plasma lipoproteins. *Elservis Sc Publ* 1987, 129–152.
- Sines J, Rothnagel R, van Heel M, Gaubatz JW, Morrisett JD, Chiu W: Electron cryomicroscopy and digital image processing of Lp (a). *Chem Phys Lipids* 1994, 67/68: 81–89.
- Marcovina SM, Morrisett JD: Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin in Lip* 1995, 6:136–145.
- Koschinsky ML, Cote GP, Gabel B, van Der Hoek ZZ: Identification of the cysteine residue in apo (a) that mediates extracellular coupling with apo B-100. *J Biochem* 1993, 268: 1819–1825.
- Hixson JE, Britten ML, Manis GS, Rainwater DL: Apolipoprotein (a) isoform result from size differences in apo (a) mRNA in baboons. *J Biol Chem* 1989, 264: 6013–6016.
- Morrisett JD, Gaubatz JW, Knapp RD, Guevara JG Jr.: Structural properties of apo (a): a major apoprotein of human lipoprotein (a). In *lipoprotein (a)* edited by Scanu A. San Diego: Academic Press Inc., 1990: 53–74.
- Lackner C, Cohen JC, Hobs HH: Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein (a). *Hum Mol Genet* 1993, 2:933–940.
- Marcovina SM, Alberts JJ, Wijsman E et al.: Differences in Lp (a) concentrations and apo (a) polymorphism between Black and White Americans. *J Lip Res* 1996, 37: 2569–2585.
- White AL, Hixson JE: Molecular basis for null Lp (a) phenotypes and influence of apo (a) size on plasma Lp (a) level in the baboon. *J Biol Chem* 2000, 269(46): 28716–28723.
- Lackner C, Boerwinkle E, Leffert C, Rahming T, Hobs HH: Molecular basis of apo (a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Invest* 1991, 87:2153–2161.
- Krempler F, Kostner GM, Bolzano K: Turnover of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest* 1980, 62:1483–1490.
- Hobbs HH, White AL: Lipoprotein (a): intrigues and insights. *Current Opinion in Lipidology* 1999, 10:225–236.
- Argaves KM, Korzansky KF: The atherogenic Lp (a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest* 1997, 100:2170–2182.
- Parra HJ, Mezdoor H, Cachera C: Lp (a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Chem* 1987, 33:721.
- Yhigsi AA R, Lavi E, Bdeir BR et al.: Defensin stimulated the binding of Lp (a) to human vascular endothelial and smooth muscle cells. *Blood* 1997, 12:4290–4298.
- Philips ML, Lemberas AV et al.: Physical properties of recombinant apo (a) and its association with LDL to form an Lp (a)-like complex. *Biochem* 1993, 32:3722–3728.
- Yano Y, Shimokawa K, Okada Y, Noma A: Immunolocalization of Lp (a) in wounded tissues. *J Histochem Cytochem* 1997, 45:559–568.
- Nacman RL: Thrombosis and atherogenesis, molecular connections. *Circulation* 1992, 96:2485–2487.
- Marcovina SM, Alberts JJ, Wijsman E et al.: Differences in Lp (a) concentrations and apo (a) polymorphism between Black and White Americans. *J Lip Res* 1996, 37: 2569–2585.
- Baggio G, Donazzan S, Monti D et al.: Lp (a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factor. *FASEB J* 1998, 12:433–437.
- Hajjar KA, Nachman RL: The role of Lp (a) in atherogenesis and thrombosis. *Ann Rev Med* 1996, 47:423–442.
- Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB: Lipoprotein (a) inhibits the generation of transforming growth factor beta: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol* 1991, 113:1439–1445.
- Heberland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelmann AM: Malondialdehyde modification of lipoprotein (a) proceeds via uptake by human monocytemacrophages. *J Biol Chem* 1992, 267: 4143–4151.
- Cooke JP: The pathophysiology of peripheral arterial disease: rational targets for drug intervention. *Vasc Med* 1997, 2:227–30.
- Zlatohlávek L: Lp (a) rizikový faktor aterosklerózy. *Vnitr Lek* 2007; 53(4): 434–440.
- Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP: Lp (a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000, 53:487–496.
- Smolders B, Lemmens R, Thijs V: Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38:1959–66.
- Folsom AR, Chamberlain A: Lipoprotein (a) and Venous Thromboembolism. *Am J Med* 2008 Feb; 121(2): e17–e19.
- Miner SE, Hegele RA, Sparkes J et al.: Homocystein, Lp (a) levels and restenosis after PTCA: a prospective study. *Am Heart J* 2000, 140: 272–278.
- Steward BF, D'Sicovick, BK Lind, JM Gardin, JS Gottdiener, VE Smith, DW Ktzman and CM Otto, clinical factors associated with calcific aortic valve disease, Cardiovascular Health Study, *J Am Coll. Cardiol.* 1997, 29:630–634.
- Nordestgaard BG et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010 Dec;31(23):2844–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386. Epub 2010 Oct 21.
- Bo Angelin: Therapy for lowering lipoprotein (a) levels. *Curr Opin in Lipid* 1997, 8:337–341.
- Seed M, O'Connor B: The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein (a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993, 101:61–68.
- Ramharack R, Spahi MA, Nicka GW et al.: Gemfibrozil significantly lowers cynomolgus monkey plasma lipoprotein (a)-protein and liver apolipoprotein (a) mRNA levels. *J Lipids Res* 1995, 36: 1294–1304.
- Galetta F, Sampieri T, Basta G et al.: Effects of simvastatin on blood levels of lipoprotein (a). *Minerva Med* 1995, 86: 299–303.
- Bambauer R, Schiel R, Keller HE et al: LDL apheresis in the treatment of two patients with coronary heart disease and extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Artif Organs* 1999, 23: 340–343.
- Henriksson P, Angelin B, Berglund L: Hormonal regulation of serum Lp (a) levels. Opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1992, 89:1166–1171.
- Frederick J. et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp (a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *The Journal of Lipid Research*, April 21, 2016.
- Koschinsky et al. Lipoprotein (a), *Curr Opin Lipidol* 2004;15:167–174.

Stručné ohlédnutí za konferencí v Českém Krumlově

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

6.–8. října 2016 se konala již XXXIII. konference České společnosti pro hypertenzi v Českém Krumlově. Tradiční součástí byla i účast pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS (XXV. konference). Na programu konference participovala i nově vzniklá Česká asociace Srdečního selhání ČKS, která se vyvinula z dříve existující pracovní skupiny Srdečního selhání.



Program konference, která se konala v Městském divadle v Českém Krumlově, byl tradičně rozložen do dvou pracovních dní a sobotního půldne. Součástí celé akce byla i posterová sekce a sekce nelékařských pracovníků ve zdravotnictví.

S ohledem na již delší časový odstup od konference zde uvádíme jen stručný přehled programu ve formě proběhlých odborných bloků. Diskutovanou tématiku tvořily následující sekce:



Účastníci XXXIII. konference České společnosti pro hypertenzi

Sekundární hypertenze: guidelines, praktické postupy, Měření krevního tlaku, Terapeutické aspekty, Současné možnosti léčby diabetiků s KV onemocněním, Aktuality v léčbě KV chorob I a II, Endokrinní hypertenze a Experimentální hypertenze.

Součástí programu byl i páteční Slavnostní blok ČSH s prezentací cen ČSH (partnerem firma Servier, za jejíž dlouholetou podporu děkujeme), přednáškou vítěze (dr. Wohlfahrt), prezentací doporučení praktických postupů ČSH (racionální postup při vyš. sekundární hypertenze, měření TK) a přednáškou zahraničního hosta (prof. B. Watschinger z Vídně).

Jsmo rádi, že na programu participovala i Slovenská hypertenziologická společnost hodinovým blokem. Neoddělitelnou součástí akce byl i blok Hot-Lines.

Pracovní skupina Preventivní kardiologie stejně jako Česká asociace

srdečního selhání ČKS byla reprezentována dvěma odbornými bloky.

Co říci závěrem?

Autorovi tohoto stručného ohlédnutí nepřísluší hodnotit celou akci, neb byl hlavním organizátorem odborného programu. Přesto se domnívám, že tuto odbornou akci přes velkou nepřízeň počasí lze považovat za úspěšnou. Výroční konference v Krumlově se totiž zúčastnilo celkem 670 účastníků, což je historický rekord. K tomuto vysokému počtu jistě mohl přispět i zvláštní půvab Českého Krumlova, kam se všichni rádi vracíme. Další konferenci ČSH, pracovní skupiny PK a České asociace srdečního selhání máme v Českém Krumlově naplánovanou na 18.–20. října 2018. Mezitím nás však čeká letošní konference v Mikulově 5.–7. října 2017.

Závěrem je vhodné poděkovat pořádající agentuře Galen symposium za technické zajištění celé akce a všem našim sponzorům uvedeným níže.

Zlatý sponzor



Stříbrní sponzoři



Hlavní sponzoři



Sponzoři



Mediaální partneři



Vystavovatelé a ostatní

CELIED OMRON, FRESSENIUS MEDICAL CARE, MAXDORF, MEDISAP, MEDOCHEMIE Ltd./MEDOPHARM, s.ro., MERCK, MESD, RESMED CZ, RICHTER GEDEON, ASPEN, ČSH

Mikulov

5.–7. 10. 2017



DOVOLUJEME SI
VÁS POZVAT NA

XXXIV.
KONFERENCI
ČESKÉ
SPOLEČNOSTI
PRO
HYPERTENZI

BLOK ČESKÉ
ASOCIACE
SRDEČNÍHO
SELHÁNÍ ČKS

XXVI.
KONFERENCI
PRACOVNÍ
SKUPINY
PREVENTIVNÍ
KARDIOLOGIE
ČKS

Pro Vaše pacienty s diabetem 2. typu

Vybavte své pacienty na náročnou cestu, která je čeká



TRAJENTA® – účinná a bezpečná volba v jedné dávce pro kontrolu glykemie u širokého spektra Vašich pacientů.¹⁻⁵

JENTADUETO® – pro zlepšení kontroly glykemie při pohodlném dávkování v malé kombinované tabletě.⁶

 **Trajenta®**
(linagliptin) 5 mg tablety

 **Jentaduetto®**
(linagliptin/metformin HCl)

Dvě možnosti na náročnou cestu

Zkrácené informace o přípravcích jsou umístěny na straně 59

Reference : 1. Del Prato S, et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:258–67. 2. Taskinen M-R, et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:65–74. 3. Owens DR, et al. Diabet Med 2011;28:1352–61. 4. Gallwitz B, et al. Lancet 2012;380:475–83. 5. Trajenta® SPC, www.sukl.cz 6. Jentaduetto® SPC, www.sukl.cz.

Letní škola hypertenze – Sirmione 2016

MUDr. Markéta Hronová

II. interní klinika FN Plzeň a LFP UKK

Již tradičně pořádá Evropská společnost pro hypertenzi týdenní vzdělávací akci pro mladé lékaře, jejichž specializací je a i v budoucnu bude arteriální hypertenze. Tato týdenní událost se každoročně odehrává na sklonku léta, pokaždé však v jiné zemi. Loňský 18. ročník se konal v severní Itálii u historického, termálního městečka Sirmione, které se nachází na jihu největšího italského jezera Lago di Garda.

Letní hypertenzní školu může každý absolvovat pouze jednou za život. V roce 2016 jsem se, jako jediný kandidát z České republiky, mohla k mému potěšení rovněž zúčastnit. Nejenže jsem dostala možnost vyjet na mezinárodní vzdělávací kurz, ale opět jsem se podívala do mé oblíbené Itálie. Z 32 různých převážně evropských zemí přijelo celkem 61 účastníků.

První ostych z nového prostředí a neznámých tváří vystřídal zvědavost z nabitého programu, který sliboval přiblížení se všem okruhům týkajících se arteriální hypertenze. Zvláště, když pod prezentacemi byla podepsána zvučná jména hypertenzního světa. Největší zastoupení přednášejících bylo, samozřejmě, z domácí Itálie.

Podstatná část prezentovaných přednášek zahrnovala již známé poznatky, nicméně každý přednášející dokázal do vlastního projevu zahrnout i nejnovější vědecké informace související s arteriální hypertenzí, nebo přidat neméně důležité vědomosti a rady z vlastních letitých zkušeností a klinické praxe. Všechny výstupy následně provázely nenucené čilé dotazy z řad posluchačů, které vedly k velmi kvalitní diskuzi, ze které jsme si všichni odnášeli dobrý pocit nově nabytých informací a jakéhosi vzájemného kolegiálního porozumění, a to navzdory rozličným pracovním podmínkám všech účastníků. Diskuze byly někdy



Účastníci Letní školy hypertenze – Sirmione 2016

natolik podnětné, že pokračovaly následně u společného stolu při obědě či večeři.

Ačkoliv v žádném případě nemůžu hodnotit žádnou přednášku negativně, přece jen některá sdělení ve mně vzbudila maximální zájem a stoprocentní soustředění. Jednalo se o přednášky na témata, se kterými se zas až tak často, ne-li vůbec, nesetkáváme v běžné denní a klinické praxi. To však neznamená, že jsou to témata okrajová či nepodstatná. Bohužel nemohu všechna sdělení jmenovat a rozebírat. Pro příklad musím alespoň uvést, že v mé mysli zcela jistě jako živá vzpomínka zůstane přednáška profesora Jelakoviče z Chorvatska, který se zabývá endemickými nefropatiemi. Problémem zcela zásadním pro balkánské země, se kterým se ovšem můžeme setkat i v českých podmínkách, a to zejména v důsledku narůstající migrace obyvatel.

V průběhu týdne jsme měli rovněž možnost poznat blíže krásy Itálie. Díky dvou organizovaným výletům

jsme všichni společně navštívili a blíže poznali městečko Sirmione a následně historické centrum města Brescia.

Pro mladé lékaře je letní škola pro hypertenzi jedinečnou příležitostí intenzivně proniknout do problematiky arteriální hypertenze, navázat nová přátelství, prostřednictvím kterých jsem si mohla udělat představu, jaké jsou odlišnosti ve způsobu fungování zdravotnictví v jiných evropských zemích.

Týden v Itálii utekl závrtnou rychlostí. Na samém konci jsme všichni velmi pozitivně zhodnotili kvalitu a profesní přínos celého kurzu. Nově vzniklá mezinárodní přátelství pak byla příjemným bonusem. A za sebe samotnou musím přiznat i pýchu na české pozadí letní školy – celá tato akce by totiž nikdy neexistovala bez práce a organizačního úsilí, za kterým stojí profesorka Renata Cífková.

Složení výboru ČSH (2017–2022)



Předseda
prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Místopředseda
prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.



Vědecký sekretář
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.



Pokladník
prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.



Člen výboru
doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.



Člen výboru
prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.



Členka výboru
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.



Člen výboru
prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc.



Člen výboru
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.



Členka revizní komise
doc. MUDr. Jitka Mlíková
Seidlerová, Ph.D.



Člen revizní komise
prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.



Člen revizní komise
doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

XXIV. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



NADAČNÍ
FOND
ČESKÉ
INTERNY



ve spolupráci
s dalšími odbornými
společnostmi a s Interní
sekcí České asociace sester

29. 10. – 1. 11. 2017

Kongresové centrum Praha
5. května 1640/65, Praha 4

www.kongrescis2017.cz

Ohlédnutí za 20. kongresem o ateroskleróze

Mgr. Kristýna Čillíková

Začátkem prosince tradičně ovládli hotel Harmony ve Špindlerově Mlýně odborníci na prevenci, diagnostiku a léčbu aterosklerózy a jejich komplikací, promísení s kolegy, především mladými, věnujícími se základnímu výzkumu. Právě důraz na původní výzkum a nezávislost odborného programu činí Kongres o ateroskleróze jedinečným.

Vlajková akce České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) loni oslavila 20. jubileum. I tentokrát se podařilo sestavit atraktivní program, který přilákal více než 330 lékařů. Celkem se však do Špindlerova Mlýna sjelo na 400 registrovaných účastníků, pro něž bylo připraveno celkem 680 minut odborných sdělení. „Tradičně na kongresu míváme odborný blok přichystaný některou z partnerských odborných společností, jejíž zástupci se na aterosklerózu snaží podívat očima své specializace. V minulosti tak vznikly velice zajímavé přednášky. U příležitosti dvacátých narozenin našeho kongresu jsme se ale rozhodli uspořádat slavnostní blok, v němž dostaly slovo světově známé osobnosti české vědy nebo medicíny,“ popsal zlatý hřeb programu předseda ČSAT, doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. Pohled imunologa na proces aterosklerózy tak nabídl prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc., imunoložka specializující se na imuno-onkoterapii a na výzkum směřovaných léčiv v rámci terapie nádorových onemocnění, mikrobioložka a bývalá ředitelka Mikrobiologického ústavu AV ČR. Ve své přednášce připomněla, že v patogenezi aterosklerózy hraje důležitou roli specifická i nespecifická imunita a imunitní procesy při ateroskleróze mohou být pro i protizánětlivé, tedy antiaterogenní. Zajímavé je, např. střevní mikrobiom, důležitá složka imunitního systému, může proces aterosklerózy rovněž potencovat, nebo naopak může působit protektivně. Za „hodné“ mikroorganismy jsou v tomto ohledu považovány např. *Lactobacillus Plantarum*, *Fusobacterium Nucleatum*, *Firmicute* nebo *Bacteroides*, za nepříznivé pak např. *Helicobacter Pylori*. Prof. Říhová uvedla i to, že antiaterogenní působení statinů částečně závisí i na jejich imunomodulačních vlastnostech. Je známo, že statiny zvyšují počty T-regulačních buněk,

expresi GARP, produkci TGF-beta nebo zvyšují eNOS a naopak snižují produkci prozánětlivých interleukinů (IL-17, IL-6, IL-1beta) nebo procento Th1 a Th17. Statiny také ovlivňují DC buňky a endoteliální buňky, poměr Th1 a Th2 a množství Th2 cytokinů. Druhý pozvaný odborník byl prof. Ing. Pavel Hobza, DrSc., dr. h.c., FRSC, jehož v roce 2014 a 2015 zařadil *Web of Science* mezi nejcitovanější české vědce světa. Jeho zásadním vědeckým počinem je zejména objev nepravé vodíkové vazby, objasnění role patrových interakcí v DNA a bioproteinech a vysvětlení úlohy disperzní energie v biomakromolekulách. Prof. Hobza, který v současnosti působí jako „*Distin-guished Chair*“ na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, a profesor fyzikální chemie na Karlově Univerzitě v Praze a Palackého Univerzitě v Olomouci, věnoval svou přednášku procesu vývoje nových léků a připomněl úspěšný vědecký příběh profesora Antonína Holého. Do třetice ve slavnostním bloku vystoupil prof. MUDr. Richard Česka, CSc., vedoucí Centra preventivní kardiologie na III. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze, který patří mezi přední odborníky na terapii hyperlipoproteinemii a v posledních letech se naplno věnuje především rozvoji projektu ScreenPro FH, jehož je zakladatelem a vedoucím. Cílem tohoto projektu je zlepšit časnou detekci familiární hypercholesterolemie v zemích střední, jižní a východní Evropy.

Výroční kongres ČSAT je každoročně místem pro předání významných ocenění, jejichž tradici ČSAT dlouhodobě udržuje. Cenu za nejlepší publikovanou původní práci za období 2015–2016 převzal MUDr. Petr Ivák z IKEM (publikace v *Int J of Cardiology*, impact factor 4,6), Mgr. Kateřina Zemánková z IKEM (publikace v *Metabolism: clinical and*

experimental, impact factor 4,3) a RNDr. Dana Dlouhá, Ph.D. taktéž z IKEM (publikace v *Clinical Chimica Acta*, impact factor 2,7). Oceněna byla i nejlepší posterová sdělení, kterých se ve Špindlerově Mlýně posuzovalo celkem 25. První místo obsadil ing. Vojtěch Škop z Prahy a Mgr. Barbora Vitverová z Hradce Králové a na druhé příčce se umístila RNDr. Radoslava Reháková z Bratislavy.

Ve Špindlerově Mlýně se také u pracovního stolu sešli členové projektu MedPed, sítě specializovaných pracovišť věnujících se diagnostice a léčbě familiární hypercholesterolemie (FH). Jak sdělil MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D., vedoucí projektu MedPed, v současnosti je zapojeno 68 pracovišť, o která se starají celkem tři koordinátorky. Jednou z jejich priorit je pomoc při zadávání údajů o nemocných do nově vytvořené databáze pacientů s FH a jejich rodinných příslušníků. Do nové databáze je v současnosti převedena asi polovina osob z databáze původní, ke konci roku 2016 bylo evidováno celkem 7 000 osob, přičemž u téměř 6 000 z nich je k dispozici DNA. Jak připomněl MUDr. Freiburger, lze považovat za velký úspěch, že se v České republice podařilo zachytit už 17,5 % z předpokládaného počtu osob s FH (ten se odhaduje na 40 000). Pacientů se závažnější a mnohem vzácnější homozygotní formou FH je u nás zachyceno 14. V rámci odborného programu pak vystoupil MUDr. Freiburger s argumenty, proč je zapotřebí u FH provádět molekulárně genetické vyšetření. Testování je přínosné jak samotnému probandovi, tak rodinným příslušníkům a dětem s FH. U probanda potvrzuje diagnózu FH (a je diskutováno jako tzv. zlatý standard diagnostiky FH), pomáhá determinovat výši KV rizika (která je při stejné koncentraci LDL cholesterolu vyšší u osob s FH ve

srovnání s osobami bez FH) a prognózu nemocného a také pomáhá predikovat dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu (snáze jich dosahují osoby s defektním než s nulovým typem mutace). Pokud jde o příbuzné, tak kaskádový screening pomocí genetického testování je v současnosti doporučen ve všech guidelines, neboť má 100% senzitivitu a specifitu. Pokud je probandem dítě, povádí se tzv. reverzní kaskádovitý screening. Jak doplnil MUDr. Freiburger, pokud je výsledek genetického testování negativní, není potřeba kontinuálního klinického sledování a není riziko pro potomstvo (v závislosti na koncentracích LDL cholesterolu a dalších rizikových faktorů, které je třeba sledovat. U dětí má potom genetické testování význam pro jednoznačné určení diagnózy, neboť v dětství probíhá FH asymptoticky a koncentrace LDL cholesterolu nemají vždy vypovídající hodnotu. Potvrzení diagnózy FH u dětí umožní zahájit časnou a účinnou intervenci (režimová opatření od dvou let, statiny od 10 let věku, prevence kouření).

„Kvalita a skladba programu kongresu o ateroskleróze bývá účastníky každoročně velmi dobře hodnocena, a jinak tomu bylo i při jubilejním dvacátém setkání. Pozitivní zpětná vazba a vysoko nastavené očekávání je pro nás zavazující a velmi nás motivuje při přípravě dalších akcí naší společnosti. Jsme rádi, když tři dny kongresu o ateroskleróze mohou účastníci v dnešní uspěchané době vyhodnotit jako účelně strávený čas, který jim přinese poznání, podněty k přemýšlení, ale i možnost potkat se s kolegy a diskutovat nad aktuálními otázkami našeho oboru,“ shrnul doc. Vrablík. Pro úplnost dodejme, že 20. ročník „Špindlu“ nabídl delegátům celkem osm odborných bloků, které se zabývaly např. rizikovými faktory aterosklerózy a účinnými způsoby její detekce, moderní léčbou dyslipidemií, epidemiologií oběhových onemocnění nebo vybranými mechanismy v procesu aterosklerózy. Poslední den nechyběla ani Varia a sekce Hot-lines podrobně představující klíčové klinické studie uplynulého roku.

Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. upozornila na loni vydané doporučené

postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) týkající se prevence kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Základním principem nových doporučení je stanovení celkového KV rizika, a to každých pět let u osob s předčasným výskytem KVO, s FH, s přítomností hlavních rizikových faktorů KVO nebo s rizikovými komorbiditami. Systematické stanovování KV rizika se nemá dle těchto doporučení provádět u mužů do 40 let a u žen do 50 let věku, protože KV riziko těchto osob je automaticky považováno za velmi nízké. Ostatně, nejsou k tomu k dispozici ani vhodné nástroje typu tabulky SCORE. Prof. Cífková ovšem na reprezentativních epidemiologických datech získaných od více než 3 000 Čechů ukázala, že v České republice bohužel i mladí dospělí patří k rizikovým osobám. Probandi byli rozděleni na mladší dospělé (do 40 let muži a do 50 let ženy) a starší dospělé. Ukázalo se, že až 20 % mladších mužů a žen je obézních, 1/3 mladších mužů a 22 % žen kouří (což je více než u starší populace) a prevalence hypertenze byla také poměrně vysoká: 21 % u mužů a 16 % u žen. Většina z nich, vzhledem k nízkému věku, o své hypertenzi neměla ani ponětí. Dyslipidemii (DLP) mělo až 60 % mladých dospělých, výskyt diabetu byl oproti tomu nízký (1–2 %). U 884 probandů byl proveden ultrazvuk karotid s cílem detekovat aterosklerotické pláty. Ateromy se vyskytovaly u 3–4 % mladších dospělých a statistický model ukázal, že nezávislými rizikovými faktory pro jejich vznik jsou věk, hypertenze, diabetes a pohlaví. Z diskuze odborníků po přednášce prof. Cífkové vyplynulo, že pro českou populaci s vysokým KV rizikem není vhodné pašální evropské doporučení nestanovovat riziko u mladších dospělých. V ČR existují dobré podmínky pro detekci rizikových osob (preventivní prohlídky každé dva roky), u nichž je, právě vzhledem k věku, rozhodující časná nefarmakologická intervence. Praktickým problémem však zůstává nízká informovanost veřejnosti, bagatelizování rizika a nízká compliance.

O možnostech KV prevence v pediatrii hovořila doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc. Připomněla, že v roce 1992 začala platit vyhláška MZ ČR o tom, že u dětí

z rodin s KV rizikem by měl být stanoven lipidový profil v pěti a 13 letech věku. Současné vyšetřování rodičů významně přispělo k odhalení osob s FH. V roce 2012 však z USA přišla doporučení preferující univerzální screening založený na měření non-HDL cholesterolu u všech dětí mezi 9 a 11 lety věku. Důvody byly především praktické: obtížné získatelná rodinná anamnéza nebo nedostatečný systém preventivních prohlídek v řadě zemí. O tři roky později se nicméně potvrdilo, že univerzální screening KVO není možné uspokojivě zorganizovat. Adherence rodičů nepřekračovala 18 % a náklady na diagnostikování jednoho pacienta činily až 20 tisíc dolarů. ČR zůstala u svého systému selektivního resp. kaskádovitěho screeningu, který úspěšně funguje už 25 let, přičemž náklady na jeho realizaci jsou minimální. Díky kaskádovitému screeningu se podařilo podchytit více než 700 dětí s FH a v celkovém světovém srovnání Česko patří mezi tři nejlepší země v detekci FH: díky původně mezinárodnímu projektu MedPed se u nás podařilo zachytit už 17,5 % z předpokládaného počtu osob s FH (ten se v ČR odhaduje na 40 000). Doc. Urbanová na závěr konstatovala, že v září 2016 začala platit nová vyhláška o preventivních prohlídkách, která zavádí praxi jakéhosi „superselektivního screeningu“ spočívajícího v měření lipidogramu v 5, 7, 9, 11 a 13 letech věku, a to u dětí, u nichž se v rodině vyskytují rizikové faktory do 55 let věku. „Mělo být správně uvedeno, že vyšetření se provádí u dětí, v jejichž rodině došlo k úmrtí z kardiovaskulárních příčin do 55 let,“ upřesnila doc. Urbanová a dodala, že vyhláška v současné podobě nemusí preventivní kardiologii udělat úplně dobrou službu.

Dvacetiny kongresu o ateroskleróze uzavřely jednu kapitolu historie této odborné akce: její tradice se bude psát dál, ale už na Moravě: v prosinci 2017 se příznivci problematiky aterosklerózy sejdou v historické Olomouci.

ŠOBRŮV DEN

XXXI. konference o hyperlipoproteinemiích



ČSAT

Česká společnost pro aterosklerózu



pořádá

Centrum preventivní kardiologie

3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze
a Česká společnost pro aterosklerózu

7. června 2017

Lichtenštejský palác,
Malostranské náměstí 13, Praha 1

www.gsymposion.cz

Srdečně Vás zveme na III. Česko – Slovenskou lipidovou akademii, kterou pořádá společnost Fileno pod odbornou záštitou ČSAT, ČIS a SAA.

Č E S K O - S L O V E N S K Á LIPOD V Á AKADEMIE

20. – 21. 10. 2017

Hotel Galant

Mikulov

I. OZNÁMENÍ

Tematické okruhy

Možnosti snižování LDL-cholesterolu:
od diety po injekce

Role HDL cholesterolu
a jeho modifikace z hlediska
kardiovaskulárního rizika

Které markery aterosklerózy
vyšetřovat a kdy?

Remnantní lipoproteiny
a kardiovaskulární riziko

Nežádoucí účinky při léčbě
hypolipidemiky a jejich řešení

Co naši praxi přinesly poslední
velké klinické studie?

Interaktivní kazuistiky

registrace & info

www.cslpa.cz

Odborná garance akce:
Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

pod odbornou záštitou

Zkrácené informace o léčivých přípravcích:

Trajenta 5 mg potahované tablety

Složení: jedna tableta obsahuje linagliptinum 5 mg. **Indikace:** K léčbě diabetu II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů: jako monoterapie u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením, u kterých je nevhodný metformin z důvodu nesnášenlivosti či kontraindikován kvůli poruše funkce ledvin. Jako kombinovaná terapie v kombinaci s metforminem, v kombinaci se sulfonyleureou a metforminem a v kombinaci s inzulínem a metforminem nebo bez metforminu, jestliže dieta a tělesné cvičení spolu s kombinovanou terapií těmito léčivými přípravky nepostačují k přiměřené kontrole glykémie. **Dávkování a způsob podávání:** Dávka linagliptinu je 5 mg jednou denně. Pokud je linagliptin přidán k metforminu, dávkování metforminu je nutno zachovat a linagliptin podávat současně. Pokud je linagliptin podáván v kombinaci se sulfonyleureou nebo inzulínem, lze zvážit nižší dávku sulfonyleurey nebo inzulínu za účelem snížení rizika vzniku hypoglykémie. Přípravek Trajenta lze užívat kdykoliv v průběhu dne spolu s jídlem nebo bez jídla. Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nelze užívat dvojitou dávku v týž den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Trajenta nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy. Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti musí být informováni o typických příznacích akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Trajenta ukončit. Pokud je akutní pankreatida potvrzena, léčbu přípravkem Trajenta není možné znovu zahájit. **Interakce:** Klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je nízké. V klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků. **Nežádoucí účinky:** V souhrnné analýze placebem kontrolovaných studií byl celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených placebem podobný linagliptinu v dávce 5 mg. Přerušení terapie z důvodu nežádoucích účinků bylo vyšší u pacientů užívajících placebo v porovnání s linagliptinem 5 mg. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie pozorovaná při trojkombinaci linagliptin plus metformin plus sulfonyleurea. Pankreatida byla hlášena častěji u pacientů randomizovaných k linagliptinu (7 případů na 6580 pacientů užívajících linagliptin versus 2 případy na 4383 pacientů užívajících placebo). **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Trajenta v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro kojící ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo pozastavit či ukončit léčbu přípravkem Trajenta. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové Al/Al blistry v krabičce obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační číslo:** EU/1/11/707/004 – 30 tbl., EU/1/11/707/008 – 90 tbl. **Datum poslední revize textu** 04/2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Jentaduet 2,5 mg/850 mg, Jentaduet 2,5mg/1000 mg

Složení: jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg resp. 1000 mg metforminu hydrochloridum. **Indikace:** Dospělí s diabetes mellitus II. typu jako přídatná léčba k dietě a tělesnému cvičení pro zlepšení kontroly glykémie u pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu samotného, v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu diabetu, včetně inzulínu, u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a těmito léčivými přípravky a u pacientů již léčených kombinací linagliptinu a metforminu ve formě samostatných tablet. **Dávkování a způsob podávání:** Dávku přípravku Jentaduet je nutno stanovit individuálně podle pacientova aktuálního režimu, účinnosti a snášenlivosti, aniž by byla překročena maximální doporučená denní dávka 5 mg linagliptinu a 2000 mg metforminu hydrochloridu. Dávka přípravku Jentaduet by měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Diabetická ketoacidóza, diabetické překóma. Selhání funkce ledvin nebo porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min). Akutní stavy s potenciálem ke změně funkce ledvin, jako je dehydratace, těžká infekce, šok. Onemocnění, které může vést k hypoxii tkání, jako je dekompenzované srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Porucha funkce jater, akutní otrava alkoholem, alkoholismus. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Jentaduet nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu. Pokud se zjistí jakákoliv forma acidózy, je nutno ihned přerušit podávání přípravku Jentaduet a zahájit další vhodná nápravná opatření. Léčba přípravkem Jentaduet musí být přerušena 48 hodin před chirurgickým výkonem v celkové, míšní nebo epidurální anestezii nebo před vyšetřením jodovou kontrastní látkou. V léčbě se obvykle nesmí pokračovat dříve než za 48 hodin a to jen poté, co byla znovu zhodnocena funkce ledvin, a bylo zjištěno, že je normální. Při léčbě pacientů ve věku 80 let a vyšším je nutná opatrnost. Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Jentaduet ukončit. Pokud je akutní pankreatida potvrzena, léčbu přípravkem Jentaduet není možné znovu zahájit. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba opatrnosti. **Interakce:** V klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků. Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky, o kterých je známo, že se vyskytují u každé léčivé látky podávané samostatně, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích s přípravkem Jentaduet, se mohou vyskytnout během léčby tímto přípravkem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem linagliptinu a metforminu byl průjem (1,6 %) se srovnatelnou frekvencí jako u metforminu s placebem (2,4 %). Může dojít k hypoglykémii, když se přípravek Jentaduet podává společně se sulfonyleureou (≥ 1 případ na 10 pacientů). Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem a nechutenství, a bolest břicha, se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby přípravkem Jentaduet nebo metforminu hydrochloridem, a ve většině případů ustupují spontánně. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Jentaduet se nesmí užívat během těhotenství. Pokud pacientka plánuje otěhotnění nebo pokud otěhotní, je nutno léčbu přípravkem Jentaduet přerušit a změnit léčbu. Je třeba učinit rozhodnutí, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Jentaduet, a to po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové blistry v krabičce obsahující 60 x 1 nebo 180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla:** 2,5 mg/850 mg: EU/1/12/780/006 (60 x 1 tbl.), EU/1/12/780/030 (2 x 90 x 1 tbl.); 2,5 mg/1000 mg: EU/1/12/780/020 (60 x 1 tbl.), EU/1/12/780/033 (2 x 90 x 1 tbl.). **Datum poslední revize textu:** 12/2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky:** <http://www.ema.europa.eu/>, popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Zkrácené informace o léčivých přípravcích:

Jardiance® 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. **Dávkování a způsob podávání:** Počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey (SU) nebo inzulínem, lze pro snížení rizika hypoglykémie zvážit nižší dávku derivátu SU nebo inzulínu. Léčba empagliflozinem se nezahajuje u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Jardiance nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy. U pacientů, u kterých existuje podezření na DKA nebo u kterých byla DKA diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Na základě mechanismu účinku inhibitorů SGLT2 může osmotická diuréza související s terapeutickou glukosurií vést k mírnému snížení krevního tlaku. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem); dále vaginální monilíáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 30x1 nebo 90 x 1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační číslo:** EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl. (10mg), **Datum poslední revize textu:** 01/2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.**

Synjardy® 5 mg/850 mg, Synjardy® 5 mg/1000 mg

Složení: Jedna tableta obsahuje empagliflozinum 5 mg a 850 mg resp. 1000 mg metformini hydrochloridum. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů ve věku 18 let a starších s diabetem II. typu jako doplněk diety a tělesného cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů nedostatečně kontrolovaných na maximální tolerované dávce metforminu podávaného v monoterapii, u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně inzulínu a u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací empagliflozinu a metforminu v samostatných tabletách. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka přípravku je jedna tableta dvakrát denně. Dávku je třeba zvolit dle pacientova současného léčebného režimu, účinnosti a snášenlivosti za použití doporučené denní dávky 10 mg nebo 25 mg empagliflozinu a nepřekročení maximální doporučené denní dávky metforminu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, jakýkoliv typ akutní metabolické acidózy, diabetické prekóma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), akutní stavy, které mohou změnit funkci ledvin, jako je: dehydratace, těžká infekce, šok, akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit hypoxii tkáně (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění) jako je: dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok, porucha funkce jater, akutní alkoholová intoxikace, alkoholismus. **Zvláštní upozornění:** Přípravek Synjardy se neužívá u pacientů s diabetem I. typu. U pacientů, u kterých existuje podezření na DKA nebo u kterých byla DKA diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Jestliže existuje podezření na metabolickou acidózu, léčbu tímto léčivým přípravkem je třeba okamžitě ukončit a pacienta okamžitě hospitalizovat. Laktátová acidóza je velmi vzácná, avšak závažná, metabolická komplikace, která se může objevit jako důsledek akumulace metforminu. Intravaskulární podání jódovaných kontrastních látek při radiologických vyšetřeních může způsobit selhání ledvin. To může vést k akumulaci metforminu, která může zvýšit riziko laktátové acidózy. Proto musí být tento léčivý přípravek vysazen před vyšetřením nebo při něm a nesmí být znovu podán dříve než za 48 hodin a pouze poté, co byla funkce ledvin znovu zhodnocena a shledána normální. Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní. Účinnost empagliflozinu na vylučování glukózy ledvinami je spojena s osmotickou diurézou, která by mohla ovlivnit stav hydratace. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. **Interakce:** Společné podávání opakované dávky empagliflozinu a metforminu nezpůsobuje u zdravých jedinců podstatnou změnu farmakokinetiky ani empagliflozinu, ani metforminu. S přípravkem Synjardy nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních byly hypoglykemie v kombinaci s inzulínem a/nebo derivátem sulfonylurey, infekce močových cest, infekce genitálu a časté močení. V klinických hodnoceních s empagliflozinem jako přídatnou léčbou k metforminu nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky v porovnání s nežádoucími účinky jednotlivých složek. **Těhotenství a kojení:** V době, kdy pacientka plánuje těhotenství, a v průběhu těhotenství se doporučuje, aby diabetes nebyl léčen tímto léčivým přípravkem. Tento léčivý přípravek se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Perforované jednodávkové PVC/PVDC/Al blistry v krabičce obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Synjardy je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum poslední revize textu:** 12/2016. **Registrační čísla:** 5mg/850mg: EU/1/15/1003/005 (1x60x1tbl.); 5mg/850mg: EU/1/15/1003/008 (2x90x1tbl.); 5mg/1000mg: EU/1/15/1003/014 (1x60x1tbl.); 5mg/1000mg: EU/1/15/1003/017 (2x90x1tbl.). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>, popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.**