

ISBN 978-80-7471-441-2

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

A

2023
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SUPPLEMENTUM

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

6.–9. 11. 2022, Praha

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Primární hypercholesterolemie/
homozygotní familiární
hypercholesterolemie (HoFH)¹

Fixní kombinace pro
pacienty, kteří jsou adekvátně
kontrolováni volnou kombinací
rosuvastatinu a ezetimibu¹

Fixní kombinace rosuvastatinu a ezetimibu¹

Zkrácená informace o přípravku ROZETIN

LÉČIVÁ LÁTKA: 1 potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum calcium (odpovídající rosuvastatinu 10mg/20mg/40mg) a ezetimibu 10 mg. **INDIKACE:** primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) /homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH). **DÁVKOVÁNÍ:** pacient má být na vhodné hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Rozetin musí v dietě pokračovat. Přípravek Rozetin není vhodný pro počáteční léčbu. Pacienti mají užívat sílu odpovídající jejich předchozí léčbě jednosložkovými přípravky. Doporučená dávka: 1 tableta denně, ve stejnou dobu, s/bez jídla, tablety polykat celé a zapíjet se vodou. Bezpečnost a účinnost kombinace ezetimib + rosuvastatin u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, u pacientů s asijským původem a u starších pacientů je doporučená úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu. **KONTRAINDIKACE:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření. Aktivní onemocnění jater nebo přetrvávající nevysvětlené zvýšení koncentrace sérových transamináz nad 3násobek horní hranice normálu (ULN). Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). Při myopatii. Při současném užívání kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir nebo cyklosporinu. Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze: středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min), hypotyreóza, osobní/rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch, předchozí anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů, nadměrné požívání alkoholu, stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu, asijský původ, současné užívání fibrátů. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** u pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách >20 mg, byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Pokud jsou hladiny kreatinínázy (CK) před zahájením léčby významně zvýšené (> 5x ULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5–7 dní, jestliže opakovaná kontrola CK > 5x ULN, léčba se nemá zahajovat. S opatrností u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlené bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou, jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny CK (> 5x ULN) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK ≤ 5x ULN), je třeba léčbu přerušit. Před začátkem a 3 měsíce po zahájení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Léčba rosuvastatinem se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud je hladina sérových transamináz vyšší než 3násobek ULN. Při léčbě dávkou 40 mg zvážit sledování funkce ledvin během rutinních kontrol. Pokud u pacienta existuje podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, je třeba léčbu statiny ukončit. Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Přípravek Rozetin obsahuje monohydrát laktosy, Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **INTERAKCE:** kontraindikované kombinace: cyklosporin, gemfibrozil. *Nedoporučované kombinace:* fibráty a další přípravky snižující hladinu lipidů, inhibitory proteáz, inhibitory transportních proteinů, kyselina fusidová a 7 dnů po poslední dávce kyseliny fusidové. *Ostatní interakce:* rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450, ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, současně podávání antacid snižilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv; bylo pozorováno snížení AUC ezetimibu při použití s kolestyraminem; při použití s erytromycinem bylo pozorováno zmenšení AUC rosuvastatinu. Pokud je Rozetin přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fludionu, musí být patřičně sledován INR. Přerušeni léčby přípravkem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvýšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu najdete podrobně v úplném znění SPC. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku mají během léčby používat vhodné antikoncepční metody. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** studie nebyly provedeny. Je však třeba brát v úvahu, že byla hlášena závrať. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** byly obvykle mírné a přechodné. Nejčastější nežádoucí účinky, souvisejícími s léčbou kombinací ezetimib + rosuvastatin: zvýšené jaterní transaminázy, gastrointestinální obtíže a bolest svalů. Dále časté: diabetes mellitus, bolest hlavy, závrať, zácpa, nauzea, bolest břicha, průjem, flatulence, astenie, únava. **UCHOVÁVÁNÍ:** v původním obalu (ochrana před světlem a vlhkostí). **VELIKOST BALENÍ:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **DATUM REVIZE TEXTU:** 9. 4. 2022. **VÝDEJ** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku, které obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. SPC přípravku Rozetin[®], datum revize textu 9. 4. 2022.

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Obsah

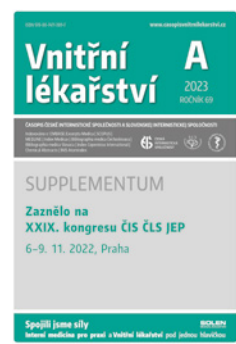
Tradice a novinky v hypolipidemické léčbě - - - - -	5
Péče o pacienta se srdečním selháním v interní ambulanci – praktický návod - - - - -	13
Racionalizace antisekreční léčby – žhavé téma současnosti - - - - -	18
SGLT2 inhibitory: statiny 21. století - - - - -	25
AT1 blokátory nejen v léčbě hypertenze - - - - -	31
Co by měl vědět každý internista o fibrilaci síní - - - - -	40
Obézní hypertonik a jeho kardiovaskulární riziko – výzva nejen pro primární péči - - - - -	43
Tři úhrady dapagliflozinu v rukou internistů - - - - -	46
Klinické využití fixní kombinace telmisartanu a indapamidu z pohledu 3 specializací - - - - -	54
Multidisciplinární zkušenost s perorální léčbou nedostatku vitamínu B12 - - - - -	61

Zaznělo na XXIX. kongresu ČIS ČLS JEP 6.–9. 11. 2022, Praha

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933
Texty připravily: MUDr. Růžena Ševčovičová a MUDr. Zuzana Zafarová
Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
Redakční úprava: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
Grafické zpracování a sazba: Michal Bajnok, bajnok@solen.cz
Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz
Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.
ISBN 978-80-7471-441-2
Distribuce: Solen, s. r. o., 2023
Počet stran: 68

Citační zkratka: Vnitř Lék 2023; 69(Suppl. A)
Vychází jako supplementum A časopisu Vnitřní lékařství

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



SOLEN
MEDICAL EDUCATION



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY



**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

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

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY



Tradice a novinky v hypolipidemické léčbě

Snižování kardiovaskulárního (KV) rizika, které bylo předmětem sympozia společnosti Zentiva na XXIX. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP v listopadu 2022, je stále významným tématem české medicíny. Jak uvedl prof. Vrablík, Česká republika se na základě aktuální KV mortality vrátila mezi evropské země s vysokým KV rizikem. Proto je třeba včas identifikovat jedince s KV rizikovými faktory, k čemuž lze využít aktualizovaný nástroj SCORE2 zpřesňující odhad rizika zejména u mladších pacientů a zahájit u nich intervenci, nejlépe současným zavedením režimové i farmakologické intervence. Nejvýrazněji dokáže snížit KV riziko kompenzace hypertenze a dyslipidemie, pokud možno časná a simultánní. Pozornost je třeba věnovat adherenci pacienta k léčbě. K jejímu zvýšení lze využít motivaci odhadem celoživotního KV rizika či cévního věku a podávání fixních kombinací léčiv v jediné tabletě. Prof. Češka zdůraznil význam preventivních intervencí v KV medicíně a poukázal na klíčovou roli dyslipidemie jako kauzálního rizikového KV faktoru. Jak doložil, u většiny pacientů s dyslipidemií není dosahováno cílových hodnot LDL cholesterolu. Důvodem je mimo jiné nedostatečné využívání kombinované léčby. Možnosti kombinací v léčbě dyslipidemie brzy rozšíří injekční léčba inclisiranem a také perorálně podávaná kyselina bempedová. Právě kyselině bempedové jako nové naději v léčbě dyslipidemie se věnoval MUDr. Veselý. Prezentoval výsledky několika 12týdenních studií s pacienty v primární i sekundární KV prevenci, které prokázaly 17–28% snížení hladiny LDL cholesterolu po přidání kyseliny bempedové k dosavadní hypolipidemické léčbě včetně pacientů s intolerancí statinů. Při podávání fixní kombinace kyseliny bempedové s ezetimibem dosáhl pokles LDL cholesterolu 38 %. Doplnění léčby o kyselinu bempedovou navíc nebylo provázeno zvýšením výskytu nežádoucích příhod v porovnání s placebem. Tato nová molekula by brzy mohla i v ČR rozšířit možnosti hypolipidemické léčby pro široké spektrum pacientů.

Komplexní zvládnání kardiovaskulárního rizika

Přednášel: prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Kardiovaskulární riziko a jeho stanovení

Česká republika je z pohledu Evropské kardiologické společnosti, který vychází z aktuální kardiovaskulární mortality, řazena mezi země s vysokým KV rizikem (1). Jde o zhoršení relativní situace a pokles z kategorie středního KV rizika. KV mortalita je v ČR např. 2x vyšší než ve Velké Británii.

Pro odhad KV rizika jsou k dispozici nové nástroje, které vycházejí z modelu SCORE, ale po zahrnutí více kohort pacientů zpřesňují odhad, zejm. u věkově okrajových skupin populace. Díky nim je možné přesněji stanovit KV riziko u mladších osob a pro starší pacienty byly připraveny dokonce specifické tabulky SCORE OP (older population). Novinkou je rozdělení rizikových kategorií podle věku. Vypočítané procento rizika

úmrtí z KV příčin v následujících 10 letech tedy znamená v každé ze 3 věkových kategorií jinou výši rizika (nízké až střední, vysoké a velmi vysoké) (Tab. 1) (1).

Zpřesnění odhadu KV rizika umožní lepší stratifikaci pacientů a předejde zbytečné intervenci nebo naopak jejímu zpoždění. Pro snazší výpočet KV rizika jsou k dispozici kalkulátory, např. v aplikaci U-prevent (www.u-prevent.com), která je garantovaná Evropskou asociací preventivní kardiologie. Pouze tato stránka nabízí také stanovení dlouhodobého doživotního KV rizika. Dlouhodobý výhled je vhodný především u mladších osob. Nízký věk a nízké 10leté KV riziko totiž ještě neznamená dobrou celoživotní KV prognózu.

Modelový pacient

U 41letého muže byly na preventivní prohlídce zjištěny hodnoty BMI 29,9 kg/m², obvod pasu 104 cm, tlak krve 165/99 mm Hg, tepová frekvence 77/min, glykemie 6,3 mmol/l, celkový cholesterol 6,6 mmol/l, LDL cholesterol 4,0 mmol/l, non-HDL cholesterol 5,2 mmol/l a triglyceridy 2,3 mmol/l. Hraniční obezita, akumulace viscerálního tuku, hypertenze

Tab. 1. Stanovení KV rizika v různých věkových kategoriích (1)

	< 50 let	50–69 let	≥ 70 let
Nízké až středně zvýšené KV riziko Léčba rizikových faktorů není obecně doporučena	< 2,5 %	< 5 %	< 7,5 %
Vysoké KV riziko Léčba rizikových faktorů má být zvážena	2,5 až < 7,5 %	5 až < 10 %	7,5 až < 15 %
Velmi vysoké KV riziko Léčba rizikových faktorů je doporučena	≥ 7,5 %	≥ 10 %	≥ 15 %

a aterogenní lipidový profil naznačují zvýšené KV riziko. Pacient je ale zcela bez obtíží a není motivován upravit svůj životní styl. Pomocí on-line kalkulatoru, který je dostupný také jako aplikace do chytrého mobilního telefonu, bylo vypočteno 10leté KV riziko dle SCORE2 6 % (což ve věku < 50 let odpovídá vysokému riziku), dále cévní věk 55 let (o 14 let více, než by odpovídalo kalendářnímu věku) a celoživotní riziko velkých KV příhod 54,7 %. Kalkulátor také ukázal, že při správné intervenci a dosažení cílových hodnot hlavních rizikových faktorů je možné snížit celoživotní KV riziko na 30,7 %.

Postup intervence KV rizika

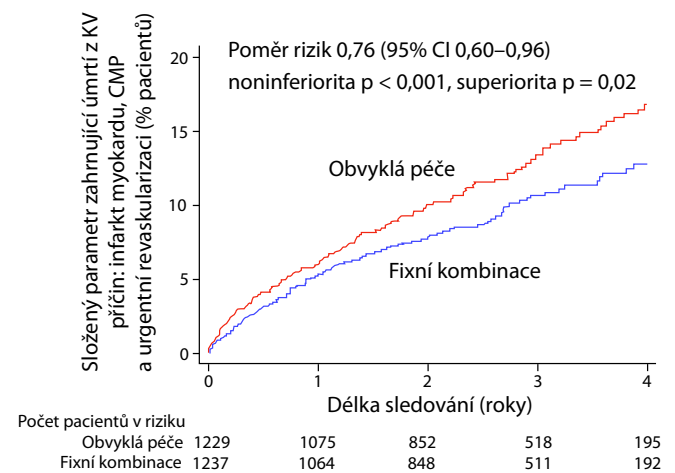
Takovému pacientovi je při použití uvedených motivačních informací třeba doporučit zvýšení fyzické aktivity a úpravu jídelníčku. Tato intervence může vést k úbytku viscerálního tuku a zlepšení biochemických parametrů. Její dodržení je ale nejisté a otázkou zůstává, jak dlouho na efekt této intervence čekat. Další postup obecně zahrnuje kompenzaci dyslipidemie, hypertenze, hyperglykemie, protrombogenního stavu, závislosti na tabáku a nadváhy/obezity. Podle dosavadních poznatků je největším přínosem spojená intervence nejsilnějších ovlivnitelných rizik – hypertenze a dyslipidemie – zahájená spolu s režimovými opatřeními. Cílová hodnota krevního tlaku je u osob ve věku 18–65 let podle stávajících evropských doporučení < 130/80 mm Hg (ne STK < 120 mm Hg) (2). Simultánní snížení krevního tlaku a hladiny cholesterolu přínos intervence násobí. Jestliže se u pacienta s hypertenzí a dyslipidemií podaří snížit krevní tlak o 10 % a hladinu celkového cholesterolu o 10 %, je dosaženo poklesu KV rizika o 45 % (3).

U těchto nemocných je výhodné použít fixní kombinaci léčiv snižujících krevní tlak i hladinu cholesterolu v jediné tabletě. Studie SECURE, která proběhla v sekundární KV prevenci (2500 pacientů starších 65 let po akutním infarktu myokardu), ukázala, že podávání ASA, ramiprilu

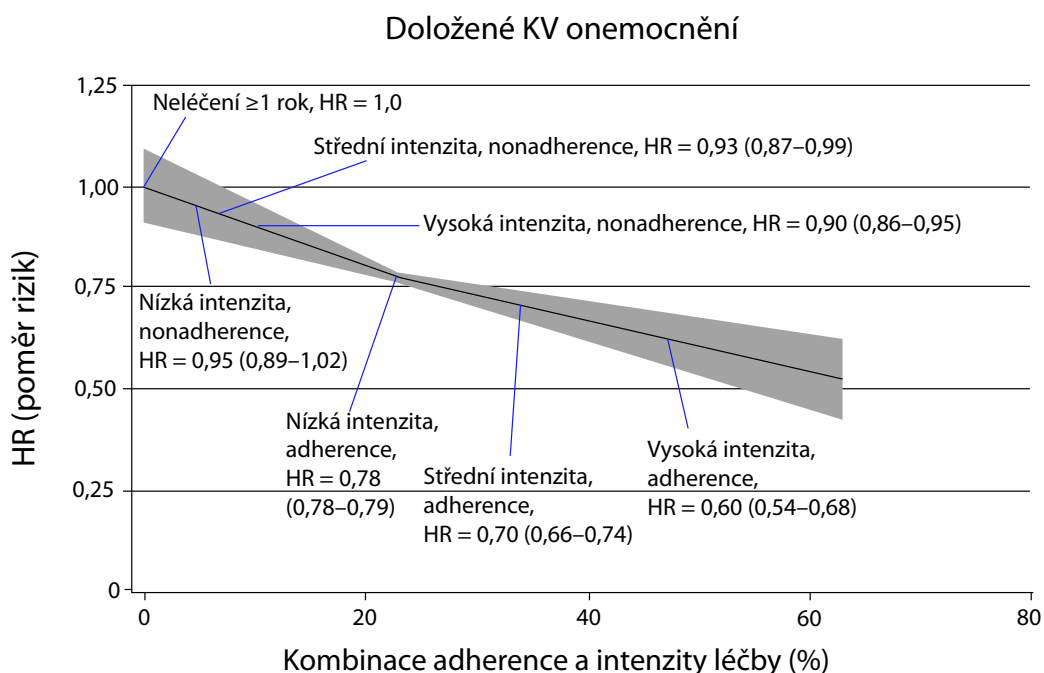
a atorvastatinu vede v porovnání s volnou kombinací těchto léčiv ve stejných dávkách k významnému snížení rizika výskytu složeného KV parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozkové příhody a naléhavou koronární revaskularizaci (HR = 0,76, 95% CI 0,60–0,96, p = 0,02). Tento rozdíl je dán zjevně vyšší adhezí k léčbě fixní kombinací, která byla po 24 měsících vysoká (> 80 % užití předepsané medikace) u 74,1 % pacientů v porovnání s 63,2 % pacientů léčených volnou kombinací stejných léčiv (Obr. 1) (4).

Snížení celoživotního KV rizika je navíc o to větší, čím dříve v životě s intervencí přítomných rizikových faktorů začneme. 20letá data z prvních studií se statiny ukazují, že přínos časného nasazení hypolipidemické léčby nelze již při pozdějším zahájení terapie nikdy dohnat.

Obr. 1. Pokles rizika KV příhod při užívání fixní kombinace ASA, ramiprilu a atorvastatinu v porovnání s volnou kombinací stejných léčiv (4)



Obr. 2. Snížení KV rizika v závislosti na kombinované míře adherence a intenzity léčby (5)



Intenzita léčby byla klasifikována podle guidelines na základě očekávaného procentuálního snížení LDL-C, snížení nízké (<30% snížení), střední (30% až <50% snížení), nebo vysoké (50% snížení)

Rozhodující role adherence k léčbě

Důležité také je uvědomit si, že nezáleží pouze na předepsané léčbě, ale nakonec rozhoduje adherence pacienta. Nemá smysl nemocnému „vnutit“ doporučenou léčbu, se kterou není ztotožněn a nebude ji užívat. K dispozici jsou již i data o společném vlivu míry adherence k léčbě a intenzity léčby na snížení KV rizika pacienta. Dokládají zvyšující se efekt s přibývajícím mírou adherence a intenzity léčby, přičemž efekt nízké intenzity léčby u pacienta s non-adherencí se statisticky významně neliší od neléčených pacientů (Obr. 2) (5).

Závěr

Prevence KV onemocnění je možná. Nezbytným předpokladem je časná identifikace a intervence modifikovatelných rizikových faktorů. Léčba by měla být včasná – v takovém případě může být méně agresivní, protože nabízí přínos dlouhodobého příznivého efektu. Nejúčinnější možností, jak snížit KV riziko, je kompenzace hypertenze a dyslipidemie, přičemž násobný přínos byl prokázán při simultánní intervenci obou těchto rizikových faktorů. Důkazy hovoří pro současnou zahájení režimové i farmakologické intervence s rychlým dosažením cílových hodnot. Zásadní bariérou dlouhodobé úspěšné léčby je non-adherence pacientů. Je proto třeba využít všech cest k jejímu zvýšení, jako je motivace pacienta nebo podávání fixních kombinací léčiv v jediné tabletě.

Tradice a novinky v hypolipidemické léčbě

Přednášel: prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

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

Odborná doporučení vs. individualizovaná léčba

Žijeme v době medicíny založené na důkazech, na jejichž základe jsou připravována odborná doporučení. Současně je to ale doba individualizované medicíny, protože např. z důvodu polymorbidity, polypragmatie a výskytu nežádoucích účinků léků nelze léčit všechny

pacienty stejně. Současná medicína je ovlivňována jak inovativními terapeutickými a diagnostickými možnostmi, tak tradičními postupy, přístupem lékařů i pacientů k léčbě. Moderní postupy nejsou vždy zcela využívány. Důvodem může být jejich neznalost, ale např. také terapeutická inercie.

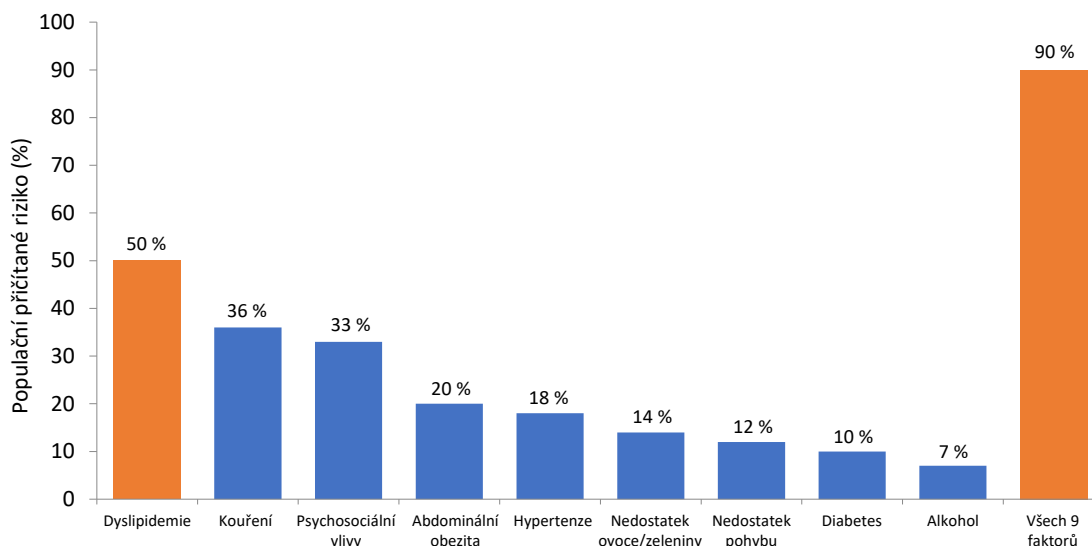
Význam prevence v kardiovaskulární medicíně

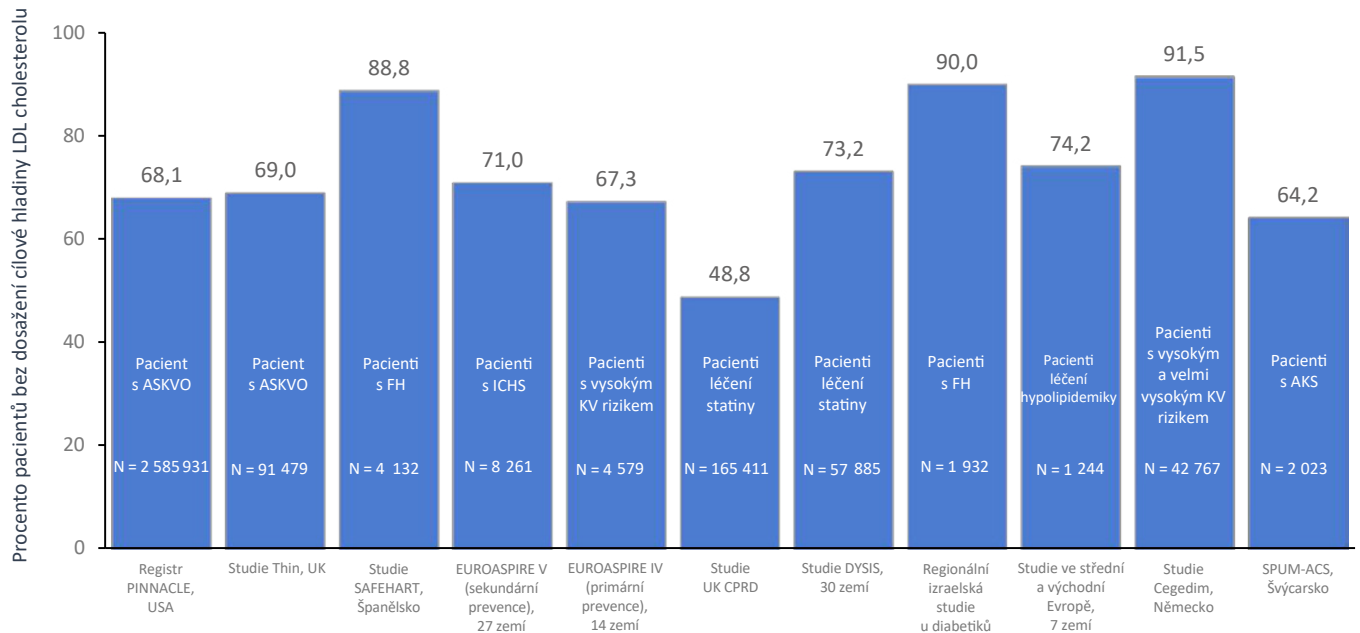
Přestože preventivní KV intervence má minimálně stejně důležitý efekt jako intervence terapeutická, pro pacienty je méně atraktivní. Z 11 studií, které porovnávaly přínos preventivní a terapeutické intervence KV rizikových faktorů, ukázaly všechny větší efekt prevence (8). KV prevenci dělíme na primární a sekundární. Leží dnes především v rukou internistů. Do primární prevence spadá odhad rizika a vyhledávání osob s vyšším rizikem, diagnóza asymptomatické aterosklerózy a diagnostika a intervence rizikových faktorů. Sekundární prevence zahrnuje dispenzarizaci a pravidelné sledování, aktivní intervenci a agresivní léčbu. Zatímco akutní léčba koronárních syndromů je v ČR na vysoké úrovni (logistika péče, transport, koronární jednotky), následná dlouhodobá sekundární prevence již tak úspěšná není (6, 7).

Fixní kombinace v kardiovaskulární prevenci

Pro zjednodušení KV prevence lze využít fixní kombinace léčiv v jediné tabletě. Přínos jedné z těchto „polypill“ hodnotila již zmíněná studie SECURE (4). Zařadila 2499 pacientů nejvýše 6 měsíců po akutním infarktu myokardu a porovnávala léčbu ASA (100 mg) + ramipilem (2,5, 5 nebo 10 mg) + atorvastatinem (20 nebo 40 mg) podávanou v jednotlivých tabletách a ve fixní kombinaci. Během 6 měsíců sledování byl ve skupině s fixní kombinací zjištěn 24% pokles rizika úmrtí z KV příčin, infarktu myokardu (IM), cévních mozkových příhod (CMP) nebo revaskularizace a 30% pokles rizika úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP. V této studii byla parametrem nejvýznamněji ovlivněným podáváním léků ve fixní kombinaci KV mortalita, která při jejím využití klesla oproti volné kombinaci léčiv o 33 %.

Obr. 3. Pravděpodobnost infarktu myokardu v závislosti na přítomnosti modifikovatelných KV rizikových faktorů (9)



Obr. 4. Většina pacientů nedosahuje při léčbě dyslipidemie cílových hodnot LDL cholesterolu (11–19)

AKS – akutní koronární syndrom, ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, FH – familiární hypercholesterolemie, ICHS – ischemická choroba srdeční, KV – kardiovaskulární

Dyslipidemie jako rozhodující parametr kardiovaskulárního rizika

Primárním cílem v KV prevenci je kompenzace dyslipidemie. LDL cholesterol je kauzálním faktorem rozvoje aterosklerózy, zatímco hypertenze, kouření a diabetes jsou pouze akcelerátory tohoto procesu. Dyslipidemii lze přičíst 50 % rizika aterosklerotického KV onemocnění, přičemž přítomnost všech 9 KV rizikových faktorů (dyslipidemie, kouření, psychosociální faktory, abdominální obezita, hypertenze, nedostatek ovoce/zeleniny, absence pohybové aktivity, diabetes, alkohol) je spojena s 90% pravděpodobností vzniku tohoto onemocnění (9).

Současná hypolipidemická léčba stojí na 2 principech. Prvním z nich je dosahování cílových hodnot, druhým je zásada – čím níže, čím dříve a čím déle, tím lépe. Základem hypolipidemické léčby jsou statiny. Cílová hladina LDL cholesterolu v primární prevenci je < 2,6 mmol/l, v sekundární prevenci < 1,4/1,0 mmol/l. Studie GRACE ukázala zhruba 50% snížení celkové mortality, koronární mortality, výskytu nefatálního IM, nestabilní anginy pectoris, revaskularizace, městnavého srdečního selhání a CMP při podávání maximální dávky atorvastatinu v sekundární prevenci (10). Řada velkých studií ale ukázala, že u většiny pacientů není cílových hodnot LDL cholesterolu dosaženo (Obr. 3) (11–19). Důvodem může být nedostatečné využívání kombinované léčby (statin + ezetimib, PCSK9 inhibitor).

Na českém trhu brzy možnosti kombinované léčby dyslipidemie rozšíří inclisiran podávaný stejně jako PCSK9i injekčně a také kyselina bempedová. Kyselina bempedová má výhodu perorálního podávání a dobré snášenlivosti díky absenci působení ve svalcích. Prokázala účinnost na snížení hladiny LDL cholesterolu v monoterapii i v kombinaci se statiny a s ezetimibem. K dispozici bude samostatně nebo ve fixní kombinaci s ezetimibem. V budoucnu by mělo být její podávání u pacientů s nedostatečnou účinností statinů anebo ezetimibu v praxi zařazeno před nasazením injekční léčby.

Naděje v hypolipidemické léčbě – kyselina bempedová

Přednášel: MUDr. Jiří Veselý

Kardiologická ambulance EDUMED, Broumov

Zátěž daná KV chorobami

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění mají v Evropě každoročně na svědomí přes 4 miliony úmrtí. Nejčastějším dvěma z nich – ICHS a ischemickým CMP – lze přičíst 45 % všech úmrtí v Evropě a přes 1,4 milionu předčasných úmrtí před 75. rokem věku (20). KV onemocnění stojí Evropu navíc značně peníze. Odhady hovoří o 210 miliardách EUR ročně, z čehož více než polovinu tvoří přímé náklady na léčbu, 21 % ztráta produktivity práce (21).

V léčbě dyslipidemie selháváme

Jak již bylo zmíněno, nejvýznamnějším modifikovatelným KV rizikovým faktorem je zvýšená hladina LDL cholesterolu (9). Studie GISSI Prevenzione, ALLHAT-LLT, ALERT, LIPS, AFCAPS/TexCAPS, CARE, LIPID, PROSPER, ASCOT-LLA, WOSCOPS, Post CABG, CARDS, HPS a 4S ukázaly, že snížení hladiny LDL cholesterolu o 1 mmol/l je spojeno s 22% redukcí rizika KV příhod a 23% redukcí rizika koronárních příhod (22). Hypolipidemická léčba vede průměrně k poklesu hladiny LDL cholesterolu o 30 % při podávání střední dávky statinů, o 50 % při podávání vysoké dávky statinů, o 65 % při kombinaci vysoké dávky statinů s ezetimibem, o 60 % při podávání inhibitoru PCSK9, o 75 % při kombinaci PCSK9i s vysokou dávkou statinu a o 85 % při trojkombinaci vysoké dávky statinu, ezetimibu a PCSK9i (22). I s těmito terapeutickými možnostmi máme ale k dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu u většiny léčených pacientů daleko. Retrospektivní kohortová studie se 42 000 pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním publikovaná v roce 2018 ukázala, že cílové hladiny (< 1,8 mmol/l) nedosahuje 80,5 %

léčených, v podskupině pacientů s kombinací statin + ezetimib pak 77,1 % (23). Ve studii DA VINCI z roku 2020, která zahrnovala 2039 pacientů v primární i sekundární KV prevenci, dosahovalo cílové hodnoty LDL cholesterolu doporučené v roce 2016 ($< 2,6$ mmol/l u vysokého rizika, resp. $< 1,8$ mmol/l u velmi vysokého rizika) 39 % pacientů s hypolipidemickou léčbou, cílových hodnot doporučených v roce 2019 ($< 1,8$ mmol/l, resp. $< 1,4$ mmol/l) jen 18 % léčených (24).

Kyselina bempedová – prokázána účinnost a bezpečnost při snižování hladiny LDL cholesterolu

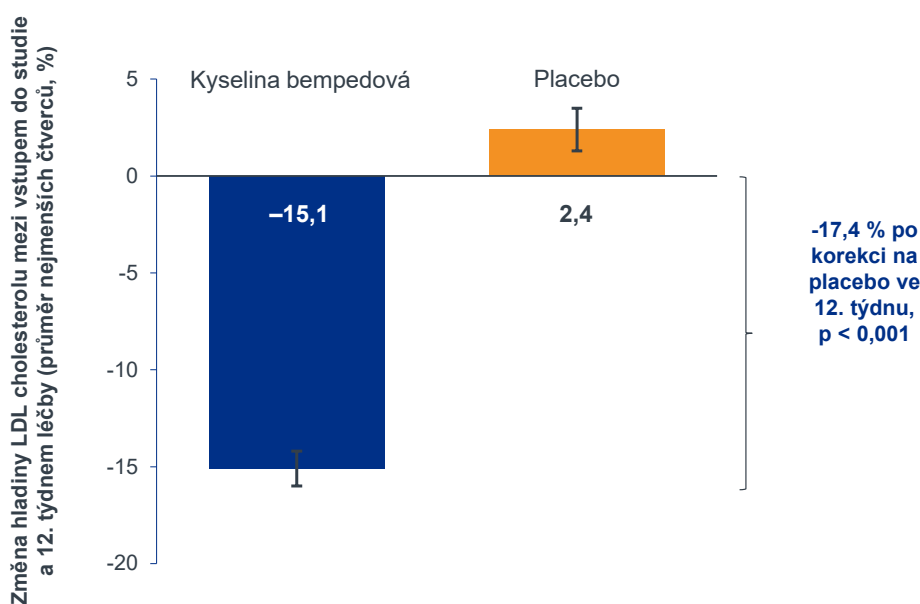
Kyselina bempedová je malá molekula, která vstupuje do jaterní buňky. Po aktivaci acyl-Co-syntetázou brání přeměně citrátu na acetyl-CoA. Tím blokuje samotný začátek intracelulární tvorby cholesterolu, který statiny inhibují o několik kroků dále. Přestože kyselina bempedová proniká do svalových buněk, z důvodu absence acyl-Co-syntetázy se zde neaktivuje a nevykazuje účinnost. Nevyvolává proto svalové nežádoucí účinky popsané u statinů.

Kyselinu bempedovou vyvinula japonská farmaceutická společnost a její účinnost a bezpečnost prokázala v programu studií CLEAR. Tento program zahrnoval širokou škálu pacientů. Placebem kontrolovaná studie CLEAR Wisdom (25) hodnotila přidání kyseliny bempedové ke střední/vysoké dávce statinů u 799 pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním nebo familiární hypercholesterolemií. Po 12 týdnech aktivní léčby byl prokázán významný pokles hladiny LDL cholesterolu o 17,4 % v porovnání s placebem ($p < 0,0001$), (Obr. 5A). Ve studii CLEAR Harmony (26) zahrnující podobnou populaci 2230 pacientů činil pokles LDL cholesterolu po 12 týdnech při podávání kyseliny bempedové

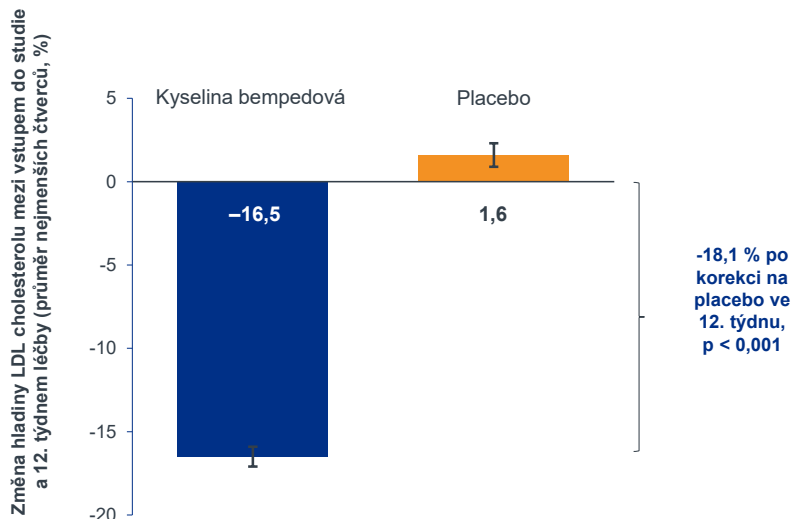
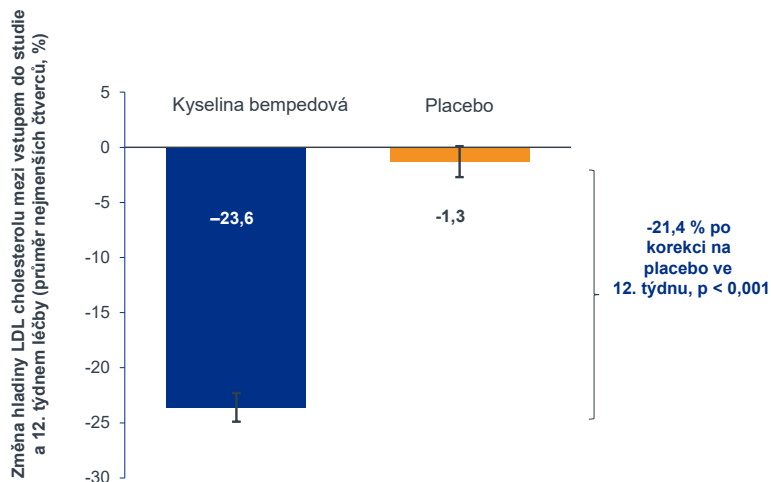
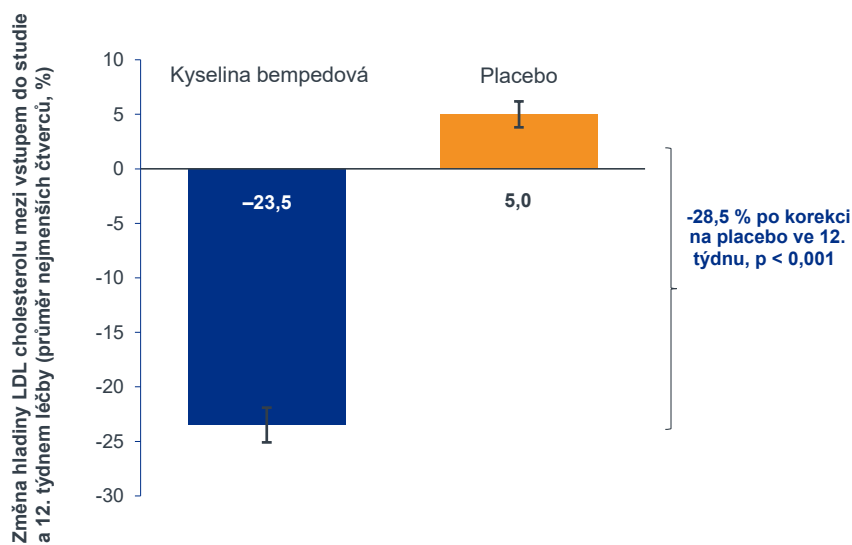
v porovnání s placebem 18,1 % ($p < 0,001$), (Obr. 5B). Studie CLEAR Serenity (27) zařadila 245 pacientů v primární i sekundární prevenci, kteří užívali nízkou dávku statinů, nebo statiny vůbec neužívali. V porovnání s placebem u nich bylo po 12 týdnech pozorováno snížení hladiny LDL cholesterolu o 21,4 % ($p < 0,001$), (Obr. 5C). Ve studii CLEAR Tranquility u 369 pacientů s intolerancí statinů činil pokles hladiny LDL cholesterolu v porovnání s placebem 28,5 % ($p < 0,001$), (Obr. 5D) (28). Hodnocen byl i vliv fixní kombinace kyseliny bempedové s ezetimibem na hladinu LDL cholesterolu (29). Po 12 týdnech podávání této fixní kombinace byl v porovnání s placebem zjištěn pokles o 36,2 % (Obr. 6). V současné době čekáme na výsledky velké studie CLEAR Outcomes se 14 032 pacienty s aterosklerotickým KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem a intolerancí statinů, kteří jsou sledováni průměrně po dobu 4 let. Tato studie hodnotí vliv podávání kyseliny bempedové (180 mg/den) na výskyt KV příhod v porovnání s placebem.

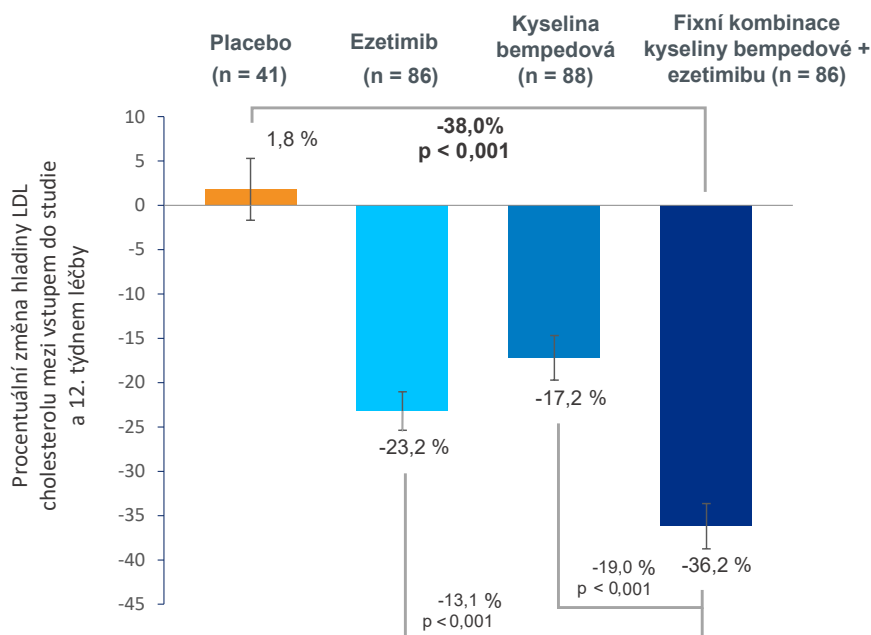
Známy jsou již výsledky sdružené analýzy bezpečnosti, která zahrnuje data z 52 týdnů léčby kyselinou bempedovou ve studiích CLEAR Harmony a CLEAR Wisdom v kombinaci se statiny a z 12–24 týdnů léčby ve studiích CLEAR Serenity a CLEAR Tranquility u jedinců s intolerancí statinů (30). Týká se 2424 pacientů s kyselinou bempedovou a 1 197 pacientů s placebem. Výsledky jsou velmi příznivé. Výskyt nežádoucích příhod (u 73,1 % vs. 72,5 % pacientů) i závažných nežádoucích příhod (u 14,1 % vs. 13,3 % pacientů) byl při léčbě kyselinou bempedovou srovnatelný s placebem. Nejčastější nežádoucí příhody byly dokonce méně časté (statisticky nevýznamně) při aktivní léčbě: nazofaryngitida (u 7,4 % vs. 8,9 % pacientů), myalgie (4,9 vs. 5,3 %), močové infekce (4,5 % vs. 5,5 %) či artralgie (4,1 % vs. 4,8 %) (30).

Obr. 5. Snížení hladiny LDL cholesterolu po 12 týdnech léčby kyselinou bempedovou v placebem kontrolovaných studiích CLEAR (25–28), A Studie CLEAR Wisdom: kyselina bempedová u pacientů s ASKVO/FH na střední/vysoké dávce statinů



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, FH – familiární hypercholesterolemie

Obr. 5B. Studie CLEAR Harmony: kyselina bempedová u pacientů s ASKVO/FH na střední/vysoké dávce statinů**Obr. 5C.** Studie CLEAR Serenity: kyselina bempedová u pacientů s intolerancí statinů**Obr. 5D.** Studie CLEAR tranquility: kyselina bempedová u pacientů s ASKVO/FH na střední/vysoké dávce statinů

Obr. 6. Pokles hladiny LDL cholesterolu po 12 týdnech léčby fixní kombinací kyseliny bempedovou + ezetimibem přidanými ke statinu (29)

Závěr

Aterosklerotická KV onemocnění představují stále značnou zátěž pro mortalitu a morbiditu evropské populace i pro ekonomiku evropských zemí. Nejvýznamnějším a kauzálním rizikovým faktorem těchto onemocnění je dyslipidemie. I přes současné možnosti hypolipidemické léčby se nám u většiny pacientů nedaří dosahovat cílových hladin LDL cholesterolu. Kyselina bempedová je slibná molekula pro léčbu dyslipidemie, která brzy vstoupí na český trh. V placebem kontrolovaných studiích s pacienty v primární i sekundární KV prevenci prokázala 17–28% snížení hladiny LDL cholesterolu po přidání

k dosavadní maximálně tolerované hypolipidemické léčbě. Ve fixní kombinaci s ezetimibem vedla kyselina bempedová k poklesu LDL cholesterolu o 38%. Analýza bezpečnosti souboru více než 3600 pacientů ukázala, že je v monoterapii i ve fixní kombinaci s ezetimibem dobře tolerována. Její přidání do hypolipidemické léčby nevedlo ke zvýšení výskytu nežádoucích příhod. V nejbližší době by kyselina bempedová mohla být v ČR dostupná pro léčbu dyslipidemie u širokého spektra pacientů s minimem limitací daných nežádoucími účinky či úhradovým omezením.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Vrablík M, Cífková R, Tuka V, Linhart A. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*. 2022;64(2):165-211.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
- Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(6):484-91.
- Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):967-977.
- Khunti K, Danese MD, Kutikova L, et al. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*. 2018 Dec 7;1(8):e185554.
- Banach M, Penson PE, Vrablík M, et al. ACS EuroPath Central & South European Countries Project. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2021 Apr;166:105499.
- Ray KK. Changing the paradigm for post-MI cholesterol lowering from intensive statin monotherapy towards intensive lipid-lowering regimens and individualized care. *Eur Heart J*. 2021 Jan 20;42(3):253-256.
- Bruthans J, Cífková R, Lánská V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jul;21(7):829-839.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-952.
- Mikhailidis DP, Wierzbicki AS. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):215-219.
- Steen DL, Khan I, Ansell D, et al. Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines. *BMJ Open*. 2017 Feb 17;7(2):e013255.
- De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. EUROASPIRE V collaborators; Writing Committee; Scientific Steering/ Executive Committee; Coordinating centre; Diabetes centre; Data management centre; Statistical analysis centre; Central laboratory; Study centres, organisations, investigators and other research personnel (National Co-ordinators in each country are indicated by asterisk. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019 Jun;285:135-146.
- Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, et al. On Behalf Of The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Dec;23(18):2007-2018.
- Akyea RK, Kai J, Qureshi N, et al. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease. *Heart*. 2019 Jul;105(13):975-981.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, Kastelein J, Drexel H, Horack M, Brudi P, Vanneste B, Bramlage P, Chazelle F, Sazonov V, Ambegaonkar B. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis*. 2016 Dec;255:200-209.
- Zafir B, Jubran A, Lavie G, et al. Clinical determinants and treatment gaps in familial hypercholesterolemia: Data from a multi-ethnic regional health service. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 May;24(8):867-875.

17. Petrov I, Dumitrescu A, Snejdrlova M, et al. Clinical Management of High and Very High Risk Patients with Hyperlipidaemia in Central and Eastern Europe: An Observational Study. *Adv Ther.* 2019 Mar;36(3):608-620.

18. März W, Dippel FW, Theobald K, et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis.* 2018 Jan;268:99-107.

19. Gencer B, Koskinas KC, Räber L, et al. Eligibility for PCSK9 Inhibitors According to American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) Guidelines After Acute Coronary Syndromes. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 9;6(11):e006537.

20. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016 Nov 7;37(42):3232-3245.

21. Wilkins E, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. Dostupné na: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.

22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188.

23. Fox KM, Tai MH, Kostev K, et al. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol.* 2018 May;107(5):380-388.

24. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Sep 20;28(11):1279-1289.

25. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Nov 12;322(18):1780-1788.

26. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019 Mar 14;380(11):1022-1032.

27. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019 Apr 2;8(7):e011662.

28. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018 Oct;277:195-203.

29. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Apr;27(6):593-603.

30. Ballantyne CM, Banach M, Catapano AL, et al. Safety profile of bempedoic acid: pooled analysis of 4 phase 3 clinical trials. Poster presentation presented at the European Society of Cardiology Congress 2019, Paris, France. 3rd September 2019.



VYSÍLÁME **PODCASTY**

www.solen.cz

Medicínské informace ze Solenu teď můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.



Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?



Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Péče o pacienta se srdečním selháním v interní ambulanci – praktický návod

Další ze symposií na XXIX. kongresu ČIS bylo věnováno současnému standardu léčby srdečního selhání, který by měl být uplatňován nejen na kardiologických pracovištích, ale i v interních ambulancích. Síť ambulancí srdečního selhání vedených kardiologi, kterou v roce 2020 navrhla Česká kardiologická společnost, vzhledem k narůstajícímu počtu pacientů s touto diagnózou nestačí a na péči se musejí podílet i internisté. Internisté jsou kompetentními odborníky pro léčbu srdečního selhání, kteří navíc dokáží zajistit komplexní přístup vzhledem k řadě komorbidit, které srdeční selhání často provázejí. A právě moderní přístup k péči o tyto nemocné v ambulancích internistů byl náplní 3 přednášek na tomto sympoziu.

MUDr. Monhart se zaměřil na aktuální doporučené postupy léčby srdečního selhání zahrnující v rámci farmakoterapie kromě diuretik, β -blokátorů a antagonistů mineralokortikoidních receptorů také duální inhibitor AT1 receptoru a neprilysinu (sacubitril/valsartan) a inhibitory SGLT2 (glifloziny). Zdůraznil snahu co nejdříve nastavit terapii snižující mortalitu, nejlépe ještě za hospitalizace a zajistit návaznost ambulantní péče. Na kazuistice demonstroval nasazení doporučené terapie u pacienta s nově zjištěným srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Mezioborové spolupráci při managementu pacientů se srdečním selháním z pohledu kardiologa se věnoval MUDr. Veselý, který poukázal na potřebu regionálních ambulancí pro srdeční selhání zajišťujících komplexní péči. Popsal jejich organizaci a náplň práce a na konkrétních číslech ukázal, co tato péče obnáší. MUDr. Hauer ukázal, jak by měla péče o pacienty se srdečním selháním probíhat v interní ambulanci, jaké výhody pro pacienty, zdravotní systém i samotnou interní ambulanci přináší. Prezentoval konkrétní posloupnost kroků, jak péči o pacienty se srdečním selháním v rámci interní ambulance vybudovat a zařadit do poskytovaných služeb.

Optimální management pacientů se srdečním selháním

Přednášel: MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM

Interní oddělení Nemocnice Znojmo

Stávající doporučení pro léčbu srdečního selhání

Současná doporučení pro léčbu srdečního selhání dělí farmakoterapeutický postup do 6 kroků (1). První 2 kroky spočívají v nasazení léčby a její následné užití k cílovým nebo nejvyšším tolerovaným dávkám. Doporučená farmakoterapie je rozdělena pro srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (EFLK) $\leq 40\%$ (HFrEF), se středně sníženou EFLK 41–49 % (HFmrEF) a se zachovanou EFLK $\geq 50\%$ (HFpEF). U každé z těchto skupin pacientů je doporučeno 5 tříd léčiv. U HFrEF má všech 5 tříd léčiv úroveň doporučení 1. Zahrnují 1) duální inhibitory AT1 receptoru a neprilysinu (ARNI) v případě třídy NYHA II–III, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)/sartany (ARB) u třídy NYHA II–IV, 2) β -blokátory, 3) antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA), 4) SGLT2i a 5) diuretika dle potřeby. U pacientů s HFmrEF jsou doporučena 1) diuretika podle potřeby (úroveň doporučení 1), 2) SGLT2i (úroveň doporučení 2a), 3) ACEI/ARB/ARNI (úroveň doporučení 2 b), 4) MRA (úroveň doporučení 2 b) a 5) β -blokátory (BB) s doloženým přínosem u HFrEF (úroveň doporučení 2 b). U HFpEF zahrnují doporučení 1) diuretika (1), 2) SGLT2i (2a), 3) ARNI (2 b), 4) MRA (2 b) a 5) ARB (2 b). Další kroky zahrnují přístrojovou léčbu, transplantaci srdce či paliativní péči.

Úhradové podmínky moderních přípravků pro léčbu srdečního selhání

Pro klinickou praxi jsou důležité podmínky úhrady přípravků. ARNI jsou hrazeny u pacientů s EF LK $\leq 35\%$ a eGFR >30 ml/min/1,73 m², u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II–III. Optimální léčbou se rozumí léčba ACEI nebo ARB a zároveň β -blokátorem a MRA v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce. Dapagliflozin a empagliflozin jako zástupci SGLT2i s důkazy o přínosu u srdečního selhání, jsou v ČR hrazeny u pacientů s EF LK $\leq 40\%$ a eGFR >20 ml/min/1,73 m² (empagliflozin) resp., eGFR > 30 ml/min/1,73 m² (dapagliflozin), u nichž i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II–III. Optimální léčbou se rozumí podávání ACEI/ARB + BB + MRA u empagliflozinu, resp. ACEI/ARB + BB + MRA u dapagliflozinu, a to v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce. SGLT2 inhibitory mohou pacienti dostávat také z diabetologické nebo nefrologické indikace.

Úloha internisty v péči o kardiologické pacienty

Podle národního kardiiovaskulárního (KV) programu České kardiologické společnosti z roku 2013 zahrnuje role internisty akutní nemocniční a chronickou ambulantní péči o polymorbidní nemocné s více interními chorobami, jejichž stav nevyžaduje péči kardiologa, a diferencially diagnostickou péči u stavů přímo neohrožujících život, pokud se zjevně nejedná o KV onemocnění. Akutní život ohrožující KV onemocnění patří primárně do péče kardiologa. Do specializovaných KV center

mají být přijímáni pacienti s akutním koronárním syndromem, akutním chlopenním onemocněním s prvním záchytem srdečního selhání, akutním uzávěrem periferní tepny či nejasnou horečkou v případě srdeční vady nebo umělé chlopně. Základní ambulantní péči o osoby se zvýšeným KV rizikem mají vykonávat praktičtí lékaři, odbornou, konziliární a dispenzární péči kardiologicky nemocných kardiologové. Realita ovšem vypadá tak, že interní oddělení přijímají akutní kardiologické pacienty včetně život ohrožujících stavů a akutního srdečního selhání, důvodem je především nedostatečná lůžková kapacita kardiocenter. Péči o kardiologické pacienty tak zajišťují internisté, neboť dostupnost kardiologa 24 hodin denně není zdaleka pravidlem. Počty kardiologů na interních odděleních navíc klesají. Dispenzární péči o kardiologicky nemocné včetně pacientů s chronickým srdečním selháním zajišťují mnohdy interní ambulance.

Výhody internisty v komplexním managementu pacientů se srdečním selháním

„Běžní“ pacienti se srdečním selháním mají v 80 % hypertenzi, v 61 % fibrilaci síní, v 51 % diabetes a ve 46 % chronické onemocnění ledvin (2). Internisté často léčí u svých pacientů několik interních onemocnění včetně srdečního selhání. Mohou tak představovat sjednocující prvek v péči o multimorbidní nemocné s realistickým pohledem na prognózu daného pacienta. Jde o široce dostupnou specializaci se schopností řešit komplikace související s léčbou. Internisté mají také schopnost deprescribingu a na rozdíl od kardiologa několikaletou praktickou zkušenost s glifloziny, které jsou dnes jednou ze základních tříd přípravků v léčbě srdečního selhání.

Co internistům chybí při péči o nemocné se srdečním selháním?

Internisté zatím nemají zcela zažitý postup časného zahájení léčby srdečního selhání všemi základními třídami léků. Nedostatečně využívají ARNI a mnohdy se spokojí se zdánlivě stabilizovaným stavem pacienta léčeného ACEI/ARB. Často jsou přespříliš opatrní při titraci doporučené terapie z důvodu obav z nízkého tlaku krve. Naopak u některých pacientů nedostatečně využívají redukci dávků/vysazení diuretik. Měli by také vždy dodržovat „kalemičké optimum“ a indikovaným včas indikovat implantaci defibrilátorů (ICD) a srdeční resynchronizační léčbu (SRL) či řešení chlopenní vady. Pro komplexní péči o pacienty se srdečním selháním jim chybí možnost vykazovat echokardiografické vyšetření, přestože je v rámci interních oddělení běžně provádějí.

Optimální management pacienta se srdečním selháním

V terapii srdečního selhání je zásadní komplexní přístup – pacient má užívat doporučenou mortalitu redukcující terapii. Po stabilizaci stavu je ještě za hospitalizace třeba zahájit nebo doplnit terapii dle aktuálních doporučení se zohledněním komorbidit a komedikace. Pacient s HFrEF dosud léčený ACEI/ARB má být převeden na ARNI. Je třeba myslet na to, že přetrvávající kongesce je nepříznivým prognostickým faktorem a je třeba optimalizovat p. o. diuretickou terapii. Přidání gliflozinu je doporučeno u pacientů s HFrEF, HFmrEF i HFpEF. Při propuštění z nemocnice je nutný návrh dalších kroků včetně upitracce dávek, plánu

došetření etiologie srdečního selhání, edukace pacienta a zajištění návaznosti péče (ambulantní kontrola za 1–2 týdny). U pacienta se srdečním selháním je také třeba řešit případnou nadváhu/obezitu, hypertenzi, fibrilaci síní, diabetes, chronické onemocnění ledvin, NAFLD, thyreopatie a deficit železa (2).

Kazuistika

Muž narozený v roce 1959 byl přijat do nemocnice v srpnu 2022 pro námahové dechové potíže až do úrovně NYHA III, které pozoroval od června 2022. Klidová dušnost nebyla přítomna, ale objevily se otoky dolních končetin. V anamnéze měl hypertenzi a užíval telmisartan v dávce 80 mg 1x denně. Jeho BMI činil 33 kg/m², krevní tlak 150/95 mm Hg, akce byla pravidelná při frekvenci 101/min, poslechově byly patrné nepřívětivé chrůpky nad plicními bazemi a objektivně byly přítomny otoky dolních končetin nad kotníky. Na EKG byl sinusový rytmus bez ložiskových změn. Byla zjištěna hladina NT-proBNP 1952 ng/l a echo-kardiografie ukázala difúzní poruchu stažlivosti myokardu a ejekční frakci 21 %.

Za hospitalizace byla medikace doplněna o furosemid 20 mg 1x denně (1. den i. v., poté p. o.), spironolakton 25 mg 1x denně a nebivolol 2,5 mg 1x denně. Během 3 dnů došlo k ústupu otoků, dušnost ale nadále odpovídala NYHA II. Byl vysazen telmisartan a nahrazen sacubitril/valsartanem v dávce 49/51 mg 2x denně. Pacient byl propuštěn po 6 dnech. Na kontrole v ambulanci po 2 týdnech uváděl dušnost NYHA I–II a byl nadále bez otoků. Dávka furosemidu byla snížena na 20 mg obden a byl nasazen empagliflozin 10 mg 1x denně. Po dalším týdnu podstoupil pacient ambulantní selektivní koronarografii, která neprokázala přítomnost stenóz věnčitých tepen. Ejekční frakce levé komory při ventrikulografii činila 30 %.

Závěr

Internisté tvoří nepostradatelný článek v péči o pacienty se srdečním selháním. Jde o jedinou odbornost, která je schopna se komplexně postarat o nemocné s komorbiditami provázejícími srdeční selhání. Proto potřebují znát aktuální doporučení a moderní postupy při léčbě tohoto onemocnění. V současné době je u pacientů se srdečním selháním uplatňována snaha co nejdříve nastavit terapii snižující mortalitu. Optimálním postupem je zahájit doporučenou léčbu ještě v průběhu hospitalizace, popř. formulovat jasné doporučení při dimisi. Nezbytná je návaznost ambulantní péče.

Role ambulantního kardiologa v léčbě chronického srdečního selhání

Přednášel: MUDr. Jiří Veselý

Kardiologická ambulance EDUMED, Broumov

Doporučená multidisciplinární péče o pacienty se srdečním selháním

Podle historického modelu u pacientů se srdečním selháním postupně klesá funkce levé komory a kvalita života, které se výrazně snižují po každé akutní dekompenzaci. Díky moderní farmakoterapii lze dnes u řady pacientů se srdečním selháním zajistit roky trvající stabilizaci

stavu. To ale vyžaduje rychlou diagnostiku a nasazení doporučené terapie, edukaci pacienta a organizaci péče (3). Na péči o pacienty se srdečním selháním se podílí nejen ambulantní kardiolog, ale i praktičtí lékaři, internisté, diabetologové, pneumologové, lůžková oddělení interní i kardiologická, laboratoře, pracoviště zobrazovacích metod a superspecializované kliniky. To je v souladu s doporučeními Evropské kardiologické společnosti, která uvádějí, že léčba srdečního selhání má být multidisciplinární s cílem snížit počet hospitalizací a mortalitu těchto nemocných (4). Četnost kontrol u pacientů se srdečním selháním není přesně stanovena. Neměla by být nižší než 1x za 6 měsíců, ale samozřejmě u pacientů krátce po propuštění z nemocnice nebo během upittrance léčby jsou nutné častější kontroly. Dosud není doloženo, zda musejí být tyto nemocní sledováni u kardiologa, či zda je vhodná péče u jiné interní specializace nebo u praktického lékaře.

Potřeba regionálních ambulančí pro srdeční selhání

Kardiologové v současné situaci nemohou péči o všechny nemocné se srdečním selháním zvládnout. I při stagnující incidenci srdečního selhání v České republice (56 032 nových případů podle dat z roku 2018) prevalence tohoto onemocnění v populaci stoupá díky prodlužujícím se přežití nemocných. V roce 2018 dosahovala prevalence ČR 285 745 případů, přičemž léčeno bylo 127 341 pacientů (5). Na 1 okres tak připadá téměř 3000 pacientů se srdečním selháním, což je počet nezvládnutelný jedním kardiologem. To ukazuje na potřebu regionálních ambulančí pro srdeční selhání.

Inspirací může být švédský model. Švédsko, kde byla v letech 2010–2017 založena centra pro léčbu srdečního selhání přímo v ambulancích primární péče, má dnes výrazně nižší počet hospitalizací pro srdeční selhání na 100 000 obyvatel než ČR (234 v porovnání s 354 v roce 2017) (6, 7).

Organizace a činnost ambulančí pro léčbu srdečního selhání

V roce 2020 vydal výbor České asociace srdečního selhání ČKS stanovisko k organizaci ambulančí srdečního selhání (8). Tato strategie zahrnuje transfer péče o pacienty se srdečním selháním z nemocničního do ambulantního segmentu. Centra by měla nabízet komplexní péči zaměřenou na vysoce rizikové symptomatické pacienty se srdečním selháním. Náplní práce těchto center je optimalizace farmakoterapie a přístrojové léčby, adekvátní edukace pacientů, zapojení pacienta do léčby, sledování nemocných po propuštění z nemocnice, zvýšení dostupnosti péče, snadnější přístup k péči v případě akutní dekompenzace (propojení s lůžkovým oddělením), hodnocení výsledků intervence, zajištění dostupnosti speciálních diagnostických vyšetření a terapeutických možností a psychosociální podpory.

Stanovisko uvádí, že centrum by měl vést kardiolog se zaměřením na problematiku srdečního selhání, který má zkušenosti s diagnostikou, prognostickou stratifikací nemocných, problematikou dietních a režimových opatření, farmakologickou léčbou a s indikacemi ke speciálním metodám terapie srdečního selhání. Tyto schopnosti ale nejsou dány atestací daného lékaře, ale jeho zkušenostmi a dosavadní praxí. Stanovisko také klade důraz na úlohu zdravotních sester se znalostí problematiky a navrhuje, aby centrum dle možností využívalo i služby farmaceuta, fyzioterapeuta, dietní sestry, sociálního pracovníka, psychologa aj.

Centrum by mělo zajišťovat diagnostické metody doporučené u pacientů se srdečním selháním. Jedná se o rutinní laboratorní vyšetření biochemická a hematologická, vyšetření natriuretických peptidů, EKG, rentgen hrudníku, echokardiografie s vysokou kvalitou vyšetření, zátěžové testy (spiroergometrie, zátěžový test chůzí), koronarografii, pravostrannou srdeční katetrizaci, metody nukleární medicíny, CT, nukleární MR a endomyokardiální biopsii.

Pro kardiologa stejně jako pro internistu může z poskytování takové péče vyplynout riziko neuhrazení poskytnuté zdravotní péče. Nástrojem pro snížení tohoto rizika může být nastavení smluvní péče o mimořádně nákladné pojištění. Podobně existuje riziko regulace za indukovanou péči a předepsané léky. Možnosti řešení zahrnují sledování vývoje během roku a udržení parametrů v limitech, obhájení navýšení nákladů a eliminaci rizika zapojením do specifických programů pojištění.

Co péče o pacienty se srdečním selháním v praxi obnáší

Konkrétní čísla z ambulance pro léčbu srdečního selhání se týkají 209 pacientů léčených pro srdeční selhání sacubitril/valsartemem, kteří představují podskupinu nemocných s ejekční frakcí obvykle <35 %. U každého z těchto nemocných probíhá podle dat z reálné praxe průměrně 3,7 kontroly za rok, EKG je prováděno průměrně 2,8x ročně a echokardiografie 1,3x ročně.

Farmakoekonomika léčby pacientů se srdečním selháním v interních ambulancích

Přednášel: MUDr. Tomáš Hauer

Cévní centrum České Budějovice

Potřeba zapojení interních ambulančí do péče o pacienty se srdečním selháním

Pacientů se srdečním selháním přibývá. V interních ambulancích se vyskytují podstatně častěji, než jsou si lékaři vědomi. Jde o velký problém z hlediska kapacity lůžkové péče a výdajů zdravotního systému. Pacienti se srdečním selháním jsou často podléčení z důvodu nedodržování upittrance dávek a nevyužívání moderní léčby. Navíc chybí systém ambulantní péče o tyto nemocné. Jde proto o velkou příležitost pro interní ambulance.

Pacienti se srdečním selháním jsou často polymorbidní (mívají ICHS, diabetes, nefropatii, hypertenzi, dyslipidemii, obezitu, arytmiie, chlopní vady či onkologická onemocnění) a bývají léčeni internisty. To nabízí šanci časného zachytu srdečního selhání v interní ambulanci před akutní dekompenzací. Po srdečním selhání je třeba pátrat u pacientů s ICHS, diabetem, nefropatií, hypertenzí + dyslipidemií, obezitou, chlopními vadami, arytmiemi a onkologickými chorobami. Kromě toho umožňuje péče o pacienty se srdečním selháním v interní ambulanci časnou kontrolu po propuštění z nemocnice, zahájení a upittraci léčby do 3 měsíců (blokátory RAAS, β -blokátory, MRA, ARNI, glifloziny), pokračující péči a včasné odeslání do kardiologického centra, pokud je potřebná specializovaná léčba jako implantace kardioverteru/defibrilátoru, srdeční resynchronizační léčba, řešení mitrální regurgitace, chlopní náhrada, modulace srdeční kontraktility či perkutánní koronární angioplastika.

Péče o pacienty se srdečním selháním v interní ambulanci

Internista pečující o nemocné se srdečním selháním by měl mít možnost stanovit natriuretické peptidy, doporučit echokardiografické vyšetření, podávat i. v. diuretika a měl by mít na starosti edukaci pacienta (3, 5). Cílem je samostatnost v diagnostice a managementu srdečního selhání s podáváním léků a morbi-mortalitním přínosem, uptitrace doporučené léčby k nejvyšším tolerovaným dávkám a včasná eskalace na ARNI. Uptitrace dávek a podávání sacubitril/valsartanu nemůže být výjimkou pro výběrové pacienty, ale standardem péče o nemocné se srdečním selháním, které má devastující dopad na kvalitu života a ohrožuje na životě.

Přínos zapojení interní ambulance do péče o pacienty se srdečním selháním

Péče o pacienty se srdečním selháním může být pro internisty zdrojem nových pacientů, možností, jak získat bonifikaci dle úhradové vyhlášky, důvodem pro nasmlouvání přístrojových výkonů a ultrasonografických vyšetření či navýšení lékových limitů při odůvodněné preskripci. Nízkoprahová ambulance pro srdeční selhání v rámci interní ambulance je vynikajícím prostředkem zvýšení odbornosti ambulance, zkvalitnění péče o pacienty a snížení potřeby nemocničních vyšetření. Internista se díky návaznosti na nemocniční péči stává nepostradatelným prvkem v systému péče o pacienty se srdečním selháním.

Kromě přínosu pro pacienty a zdravotní systém je patrný i ekonomický prospěch pro samotnou interní ambulanci. Léčba pacientů s chronickým srdečním selháním je důvodem k nasmlouvání sonografických výkonů (17260 základní echokardiografické vyšetření, 09135/7/9 sonografické vyšetření orgánů, 89515/89517 duplexní sonografické vyšetření cév), které jsou 24 měsíců po nasmlouvání hrazeny mimo PURO (průměrná úhrada za pojištěnce) a následně se stávají jeho součástí. Jedná se o neefektivnější způsob zvýšení PURO a zhodnocení práce. Preskripce přiměřené nákladné léčby, jako jsou glifloziny nebo sacubitril/valsartan, je u nového segmentu pacientů dobře odůvodnitelná dle úhradové vyhlášky a nemůže na ni být uplatňována regulace. Následně tak dojde k navýšení lékových limitů. Navíc je známo, že pacienti preferují praxe s přístrojovými výkony a s moderní preskripcí.

Kroky k zajištění péče o pacienty se srdečním selháním v interní/diabetologické ambulanci

K péči o pacienty se srdečním selháním v interní/diabetologické ambulanci vede několik kroků. Po rozhodnutí programově se o tyto

nemocné starat je třeba identifikovat stávající pacienty se srdečním selháním ve vlastní kartotéce a poté u nich aplikovat zásady řádného managementu srdečního selhání. Dalším krokem může být domluva s okolními zdravotnickými zařízeními. Je třeba kontaktovat zdravotní pojišťovnu a smluvně zajistit sonografické kódy a provádění testů in vitro v místě péče o pacienta (point of care testing, POCT). Dalším krokem je pořízení přístrojové techniky. Poté již je možné začít předepisovat moderní léčbu srdečního selhání včetně uptitrace ARNI, kterou je třeba řádně zdůvodňovat v dokumentaci. Dalším krokem může být vytvoření systému na časné převzetí pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání, systému pro časnou identifikaci dekompenzace srdečního selhání a systému i. v. podávání diuretik.

Navržen byl ale i méně rozsáhlý přístup. Ten začíná rozhodnutím přizpůsobit léčbu svých pacientů se srdečním selháním moderním doporučením. Následuje identifikace takových pacientů ve vlastní kartotéce, poté nastavení systému identifikace nových pacientů. Dalším krokem je výběr referenčního echokardiografického pracoviště. Vhodné může být i nasmlouvání POCT pro stanovení natriuretických peptidů a pořízení POCT přístroje. Pak už je možné aplikovat zásady řádného managementu srdečního selhání. Následovat by měl výběr pracoviště pro eskalaci k nefarmakologické péči.

Závěr

Pacientů se srdečním selháním přibývá a potřebují moderní léčbu k redukci morbi-mortalitních důsledků svého onemocnění. Paušální odesílání pacientů s chronickým srdečním selháním ke kardiologům není dnes schůdná cesta. Do péče o ně by se měli zapojit nejen ambulantní kardiologové, ale také internisté. Takový přístup může přinést odborný a ekonomický růst ambulancí a znamenat velký klinický přínos pro pacienty. Naprostým základem péče o pacienty se srdečním selháním by měla být uptitrace doporučené medikace. Není třeba se bát nasazovat kromě SGLT2i i ARNI, který má nahradit dosud podávaný ACEI/ARB. Jedná se o nový standard péče o pacienty se srdečním selháním. Česká internistická společnost nabízí ambulantním, které se rozhodnou zapojit do léčby srdečního selhání, odbornou, organizační i formální (jednání se zdravotními pojišťovnami) podporu. Spustí také on-line „Akademii srdečního selhání“ určenou pro internisty. Nabízí i konzultace na e-mailové adrese selhani@interna-cz.eu.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e876-e894.
2. Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. Souhrn Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021. *Cor Vasa* 2022;64:121–162.
3. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail*. 2020 Jun;13(6):e007132.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–3726.
5. Tábořský M, Špinar J, Melenovský V, et al. Doporučené postupy – Diagnostika a léčba akutního a chronického srdečního selhání. Dostupné na: <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/9-diagnostika-lecba-akutniho-chronickeho-srdecniho-selhani-final.pdf>
6. Liljeroos M, Strömberg A. Introducing nurse-led heart failure clinics in Swedish primary care settings. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jan;21(1):103–109.
7. OECD: Health at glance 2019. Dostupné na: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019_4dd50c09-en
8. Málek F, Melenovský V, Krejčí J, et al. Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání. *Cor Vasa* 2020;62:309–313.

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFref¹

-20%

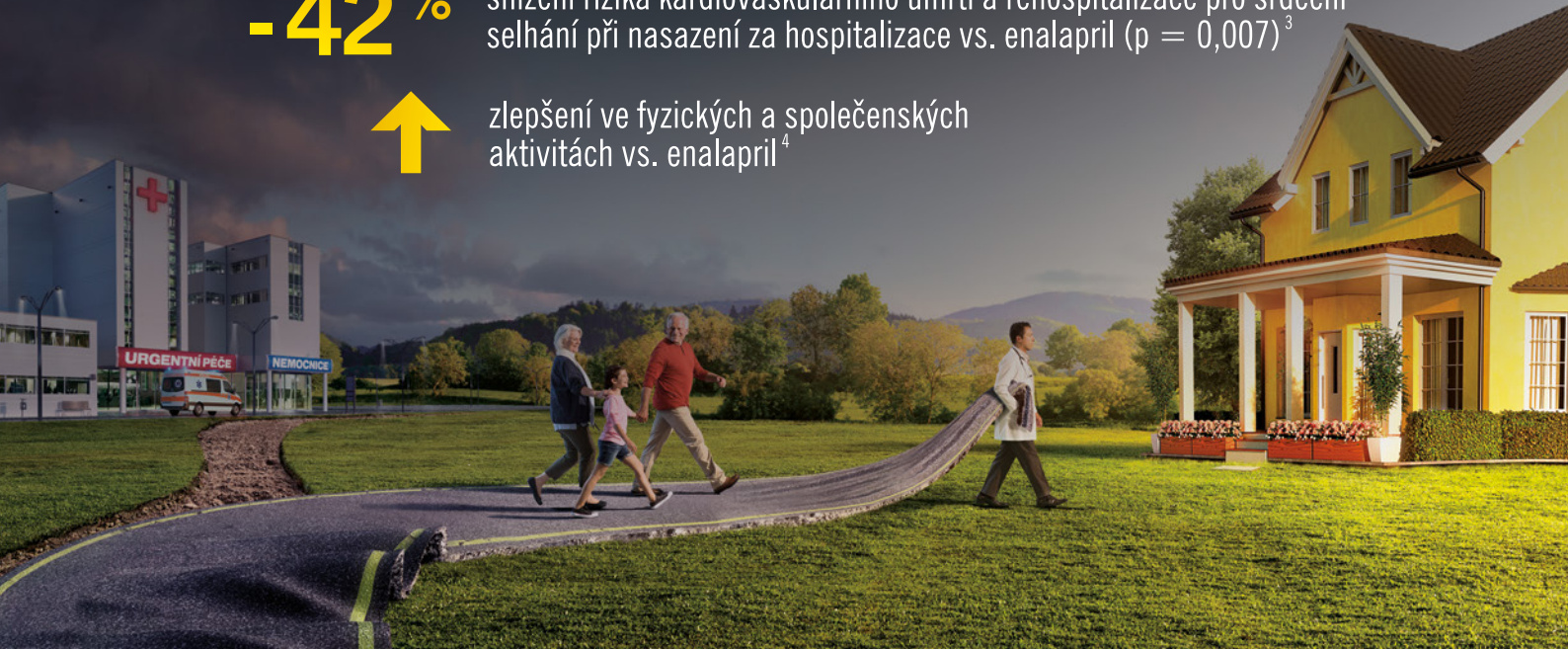
snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)²

-42%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)³



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁴



Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **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 sacubitrilil et valsartanii natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcovanou 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 ACE inhibitorů. 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, bilární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování: Dvalní blokáda RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan 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 kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan 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 kombinací sakubitril/valsartan 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 kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace 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, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, 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 kombinace sakubitril/valsartan 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 kombinace sakubitril/valsartan 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 kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan 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 zvýšenouímavavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **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. spironolaktón, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo soděmi s obsahem draslíku, nesteroidními antiřevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan 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 obsahující 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 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 přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 3. Morrow DA, Valquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288. 4. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 5. The Galien Foundation Announces Winners of the 2022 Prix Galien UK Awards at the Natural History Museum, London [online]. 13.5.2022. Dostupné z: <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/the-galien-foundation-announces-winners-of-the-2022-prix-galien-uk-awards-at-the-natural-history-museum-london-852118296.html>

* Přípravek Entresto získal prestižní mezinárodní Galienovu cenu.

Racionalizace antisekrecní léčby – žhavé téma současnosti

Jedním ze symposií na XXIX. kongresu ČIS bylo sympozium společnosti PRO.MED.CS na téma racionalizace antisekrecní léčby. Autorem první přednášky, představující rámec antisekrecní léčby v roce 2022, je docent Martin Bortlík. Další sdělení na téma možného využití H2 blokátorů u hospitalizovaných pacientů přednesl docent Ilja Tachecí. Poslední přednášku sympozia představovalo téma antisekretorik u GERD a FD. Téma zpracoval a odpřednášel docent Jiří Dolina.

Antisekrecní léčba v roce 2022

Přednášel: doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

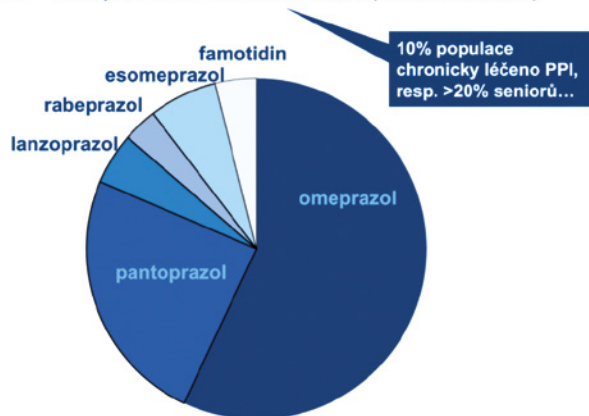
Gastroenterologické oddělení Nemocnice České Budějovice

Acidopeptická onemocnění

Acidopeptická onemocnění, mezi která zařazujeme refluxní chorobu jícnu a vředovou chorobu gastroduodenální, jsou velmi častá onemocnění postihující

Obr. 1. Spotřeba antisekrecních léčiv v ČR Spotřeba antisekrecních léčiv (PPI a H₂RI)

ČR – 2020, celkem ≈ 300 mil. DDD (defin. denních dávek)



Zdroj: Prezentace doc. MUDr. Martina Bortlíka, Ph.D.

značnou část populace. S četností těchto chorob pak rovněž souvisí značné rozšíření antisekrecní terapie. V České republice užívá chronicky antisekrecní terapii až 10 % populace.

Kyselina chlorovodíková

Sekrece kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami žaludeční sliznice podléhá mnoha faktorům, a to jak vnitřním, tak i vnějším. Kyselina chlorovodíková má rovněž řadu neopomenutelných funkcí, které po vyřazení jejího působení antisekrecní terapií mohou chybět a způsobit tak mnoho nežádoucích účinků spojených s dlouhodobým užíváním této terapie.

Antisekrecní léky

Mezi antisekrecní léčiva řadíme:

1) Inhibitory protonové pumpy – IPP

Mechanismus účinku je založen na ireverzibilní inhibici H/K-ATPázy či V-ATPázy (vakuolární ATPáza přenášející protony – „vodíkové kationty“ – přes buněčné membrány dovnitř buněk, čímž je okyseluje). To však bohužel vede rovněž k inhibici řady fyziologických funkcí buněk.

Funkce protonové pumpy typu V-ATPázy (protonová pumpa ostatních tkání) jsou četné a tato pumpa je zastoupena prakticky ve všech tkáňích organismu:

a) lysozomy:

- degradace strukturálních tkáňových proteinů, regulačních peptidů, toxinů...
- degradace neproteinových strukturálních i regulačních molekul,
- degradace bakterií a virů,

b) nefron–tubulární epitelie:

- eliminace xenobiotik,
- reabsorpce kationtů (Mg, Ca, K...),

c) osteoklast:

- resorpce a přestavba kosti,

d) epitel hlavy nadvarlete:

- zrání spermií,

e) kochleární epitelie:

- udržování nízkého pH endolymfy,

f) buňky některých typů nádorů:

- kontrola invazivity nádoru (např. buněk karcinomu mammy).

Indikace k užívání IPP jsou četné, nicméně i přesto je nutné IPP indikovat velice uvážlivě vzhledem k četnosti nežádoucích účinků.

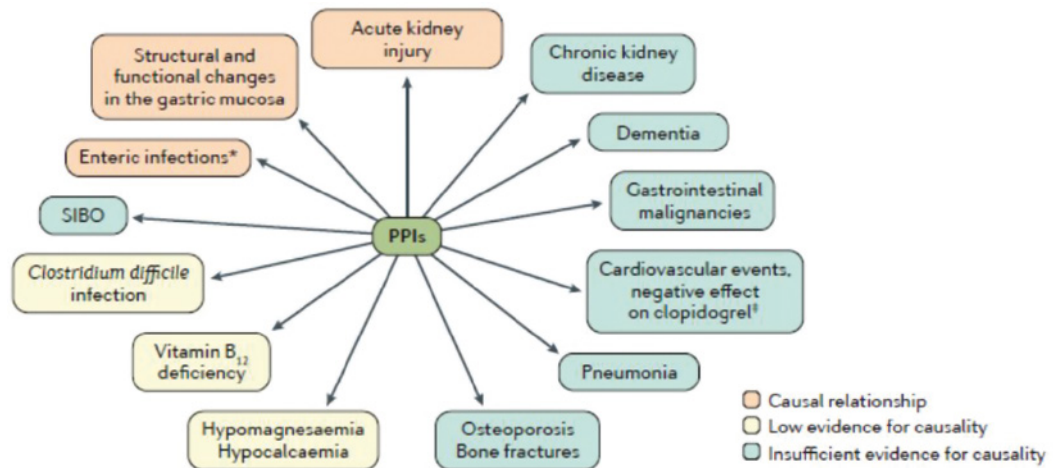
Nežádoucí účinky IPP

Protože protonová pumpa typu V-ATPázy se vyskytuje hojně prakticky ve všech tkáňích organismu, je zřejmé, že její vyřazení inhibitory protonové pumpy s sebou nese celou řadu nežádoucích účinků, a to zejména při jejich chronickém užívání.

2) Blokátory histaminových receptorů typu H2 (famotidin)

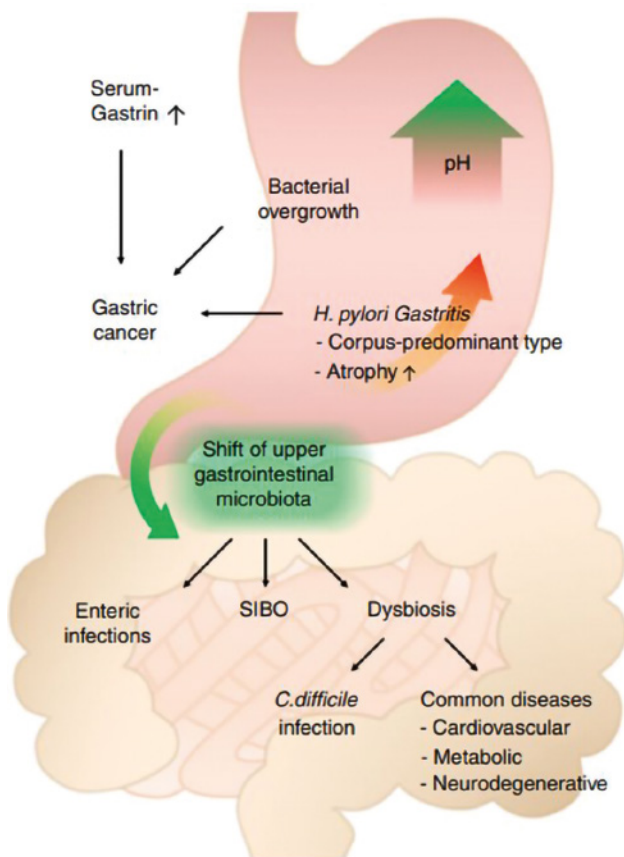
Způsobují reverzibilní blokádu H2 receptorů. To vede ke snížení aktivity sekrece kyseliny chlorovodíkové na humorální podněty (stimulace gastrinem) a nervové podněty (stimulace vagu).

Obr. 2. Nežádoucí účinky inhibitorů protonové pumpy



Zdroj: Malfertheiner P. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 4(12):697–710.

Obr. 3. Gastrointestinální komplikace IPP

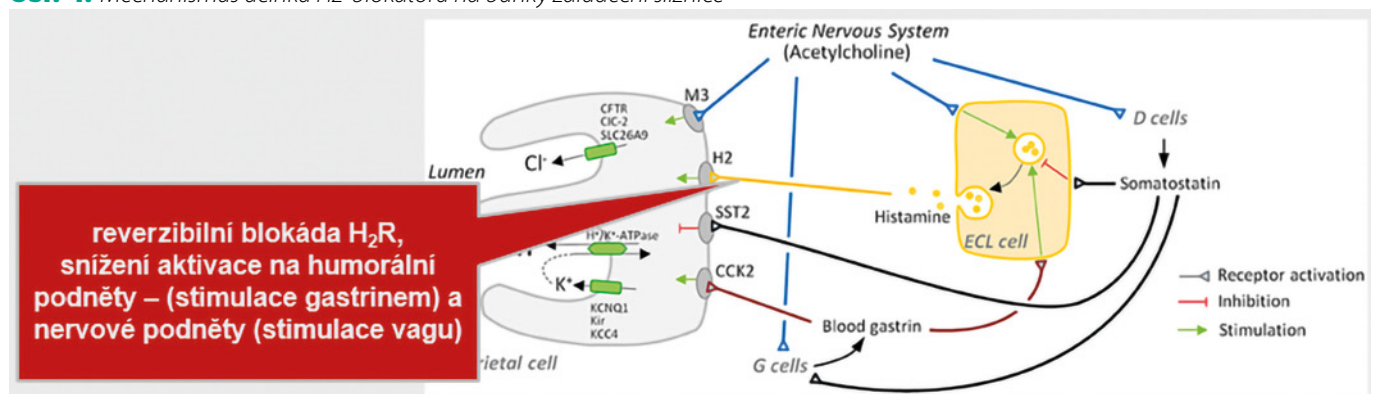


Zdroj: Macke L. APT 2020; 51(5):505–526.

Mezi blokátory H₂ receptorů patří:

- cimetidin:
 - jeho účinek trvá 4–8 hodin, proto je zapotřebí 2–4 denních dávek,
 - nežádoucí účinky: průjem/zácpa, psychické poruchy, sexuální dysfunkce, gynekomastie, intersticiální nefritida, angioedém,
 - má četné lékové interakce (je inhibitorem cytochromu P-450),
- ranitidin (1981):
 - má delší účinek, proto se dává ve 2 denních dávkách,
 - nežádoucí účinky: bolest hlavy, arytmie,
 - má méně lékových interakcí,
- nicméně:
 - rok 2019 – nález N-nitrosodimethylaminů (NDMA), což jsou potenciální lidské karcinogeny,
 - rok 2020 – všechny přípravky obsahující ranitidin byly staženy z trhu,
- famotidin (1985):
 - užívá se v 1–2 denních dávkách,
 - bývá dobře tolerován a má nejméně nežádoucích účinků,
 - rovněž je bez lékových interakcí,
 - jediný H₂ blokátor, který je nyní užíván.

Obr. 4. Mechanismus účinku H₂-blokátorů na buňky žaludeční sliznice



reverzibilní blokáda H₂R, snížení aktivace na humorální podněty – (stimulace gastrinem) a nervové podněty (stimulace vagu)

Zdroj: Prezentace doc. MUDr. Martina Bortlíka, Ph.D.

Srovnání omeprazolu a famotidinu

Ze studie porovnávací efekt léčby peptického vředu omeprazolem (v dávce 20 mg ráno per os) a famotidinem (40 mg večer per os) vyplývá, že ke zhojení vředu po 2 týdnech léčby došlo u 77 % pacientů léčených omeprazolem a 40 % pacientů léčených famotidinem. Po 4 týdnech léčby již došlo ke zhojení vředu u 93 % pacientů léčených omeprazolem a u 80 % pacientů léčených famotidinem).

Studie PEPTIC

Studie PEPTIC prováděná v 5 zemích na více než 26 000 pacientech srovnávala účinky IPP a H₂ blokátorů v profylaxi krvácení do GIT u pacientů léčených na JIP. Primárním cílem studie bylo sledování 90denní mortality pacientů.

Výsledkem studie bylo potvrzeno, že neexistuje signifikantní rozdíl v mortalitě pacientů léčených profylakticky IPP nebo H₂ blokátory. Studie rovněž prokázala srovnatelný efekt lanzoprazolu a famotidinu v prevenci krvácení z vředů u HP negativních pacientů.

Noční „acid breakthrough“

V souvislosti s antisekrecční terapií nutno zmínit pojem noční „acid breakthrough“. Jedná se o pokles žaludečního pH pod 4 trvající minimálně 1 hodinu a je samozřejmě u pacientů léčených antisekrecční terapií nežádoucí, zejména proto, že v noci se pacient nachází v horizontální poloze a kyselý refluxát tak mnohem více negativně působí na horní části GIT. Přidání famotidinu k inhibitorům protonové pumpy může tento noční průlom žaludeční kyselosti zcela eliminovat.

3) Draslík-dependentní inhibitory acidity – prazany (vonoprazan, revaprazan, tegoprazan)

Jedná se o reverzibilní inhibitory H⁺/K⁺-ATPázy. Jejich velkou výhodou je fakt, že nepůsobí na V-ATPázu, a tedy nepůsobí v jiných tkáních než v parietálních buňkách GIT. Z toho vyplývá podstatně nižší výskyt nežádoucích účinků při jejich užívání ve srovnání s inhibitory protonové pumpy. Rovněž jejich efekt na snížení noční sekrece kyseliny chlorovodíkové je dle studií lepší než u IPP. V České republice bohužel nejsou dosud k dispozici.

Závěr

Antisekrecční léčiva patří k nejpoužívanějším lékům v populaci. Inhibitory protonové pumpy jsou svým účinkem vysoce efektivní a v preskripčních jednoznačně dominují. Stále intenzivněji se však vedou diskuze o rizicích jejich dlouhodobého užívání. H₂ blokátory zažívají jakousi renesanci, a to zejména pro svoji bezpečnost, účinnost a v některých indikacích jsou dokonce výhodnější než IPP. Nové draslík-dependentní inhibitory acidity prazany se dle klinických studií jeví jako bezpečnější a rovněž efektivnější léky k potlačení žaludeční kyselé sekrece. Na českém trhu však dosud nejsou k dispozici, proto s nimi nemáme mnoho zkušeností. Závěrem nutno poznamenat, že i relativně bezpečný lék je nutno užívat pouze za předpokladu, je-li jeho použití indikováno.

Využití H₂ blokátorů u hospitalizovaných pacientů

Přednášel: doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika FN Hradec Králové

H₂ blokátory jsou léky působící na histaminové receptory typu 2 parietálních buněk žaludeční sliznice. Na tyto receptory působí reverzibilně a jsou striktně selektivní. Pro zajištění jejich dostatečné účinnosti je nutné jejich podávání 2x denně, poté udržují hodnoty pH > 3 „pouze“ po dobu 10 hodin.

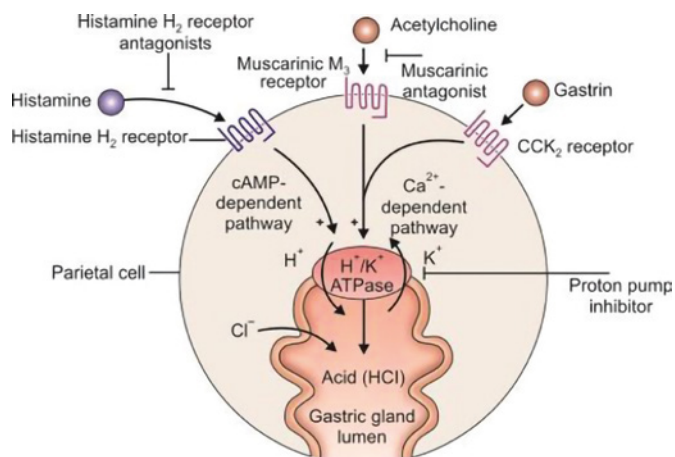
Famotidin je jediný H₂ blokátor, který je v současnosti dostupný v České republice v perorální či intravenózní lékové formě. Jeho výhodami jsou dobrá tolerance, nepříliš četné a nezávažné nežádoucí účinky (bolest hlavy, únava, bolest břicha, zácpa nebo průjem) a rovněž absence lékových interakcí. Není totiž inhibitorem cytochromu P450 (lze ho proto užívat v kombinaci např. s theofylinem, SSRI či warfarinem). Nemá téměř žádné kontraindikace. Redukce jeho dávky je však doporučena při snížené clearance kreatininu < 10 ml/min. Má také výhodné dávkování. Při jeho užívání se lze potkat s fenomény tachyfyaxe a vznikem tolerance, ty jsou však obvykle zvládnutelné navýšením dávky.

Hospitalizovaní pacienti léčení PPI

1) Pacienti na JIP (ventilovaní/neventilovaní)

Prevence vzniku stresových vředů u pacientů na jednotkách intenzivní péče je velice důležitá, a to vzhledem ke skutečnosti, že se mohou vyskytovat až u 32 % nemocných. Z tohoto hlediska je vhodné zvažovat jejich profylaxi. Původně užívané H₂ blokátory byly v této indikaci postupně nahrazeny PPI. Po jejich zavedení došlo v průběhu dvou dekád ke snížení výskytu krvácení ze stresových vředů až o 50 %. K původně předpokládanému snížení mortality u pacientů užívajících profylakticky PPI však dle klinických studií nedošlo. Naopak PPI mohou mít u této skupiny pacientů také závažné nežádoucí účinky, a to především zvýšené riziko vzniku infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Příčinou

Obr. 5. Mechanismus účinku H₂-blokátorů na parietální žaludeční sliznici



Zdroj: Herszényi L et al. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. *Dig Dis.* 2020;38(2):104-111. doi: 10.1159/000505204. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31846972.

vzniku této komplikace bývají změny střevního mikrobiomu, především pak snížení diverzity střevních bakterií. Obdobné změny byly pozorovány jak u pacientů na JIP profylakticky léčených PPI, tak i u zdravých dobrovolníků, kterým byly podávány PPI, a také u nemocných léčených širokospektrými antibiotiky. Lze tedy říci, že užívání širokospektrých antibiotik a podávání PPI má u určitých skupin pacientů srovnatelné riziko vzniku infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Protože H2 blokátory nejsou tak potentními supresory kyselé žaludeční sekrece, riziko vzniku této závažné komplikace je dle některých retrospektivních analýz při srovnání s užíváním PPI nižší.

Další možnou komplikací profylaktického užívání PPI u pacientů na JIP je riziko vzniku nozokomiální pneumonie, ať již asociované s ventilátorem (Ventilator-Associated Pneumonia – VAP), či bez něj (Healthcare-Acquired Pneumonia – HAP). Metaanalýzy zaměřené na sledování výskytu těchto komplikací nepřinášejí jednotné závěry. Některé studie jejich zvýšené riziko u chronického podávání PPI prokazují, komplikace se vyskytují bez ohledu na základní onemocnění (na kardiologických, neurologických, chirurgických JIP). Základním patofyziologickým mechanismem je nejspíše bakteriální přerůstání v GIT a následná tracheální kolonizace. Zajímavé jsou také práce sledující vliv interakce PPI s funkcemi imunokompetentních buněk. Efekt PPI na vznik infekcí bude tedy zřejmě komplexní.

2) Pacienti s poruchou funkce ledvin

Co se týče poškození ledvin, je známo, že PPI mohou přispívat ke vzniku akutní renální insuficience. Tuto komplikaci nevidáme u pacientů užívajících H2 blokátory. Objevují se i studie prokazující možnou progresi onemocnění do chronického ledvinného selhání u nemocných s inaparentně probíhající akutní tubulointersticiální nefritidou. Patofyziologický mechanismus tohoto jevu je však nejasný, uvažuje se o možné kombinaci více faktorů (jako zhoršení regenerace buněk tubulů a oxidativní stres).

3) Pacienti užívající NSAID

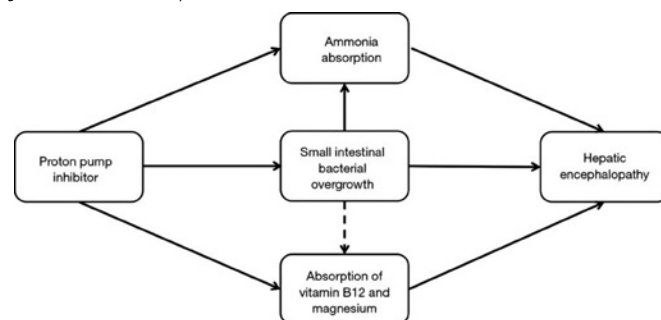
NSAID svým lokálním i systémovým působením mohou poškozovat celý trávicí trakt, včetně tenkého střeva. Vliv PPI na mikrobiom tenkého střeva může toto toxické působení v této oblasti GIT pravděpodobně potencovat. Studie prokazují indukci enteropatie experimentálních potkanů při užívání kombinace obou skupin léčiv. Změnám v mikrobiomu a toxicitě NSAID lze do určité míry v těchto případech bránit probiotiky. Obdobný efekt potencující nežádoucí účinky NSAID byl pozorován v tenkém střevě také při současném podávání prazanů.

4) Pacienti s komplikacemi jaterní cirhózy (dekompenzace, krvácení)

Průkazy potenciální škodlivosti užívání PPI u pacientů s jaterní cirhózou, zvláště při současném krvácení z varixů jícnu či žaludku jsou signifikantní. PPI zvyšují riziko portosystémové encefalopatie a dle současných doporučení by měly být v takových klinických situacích vysazeny.

Klíčovým patofyziologickým mechanismem je opět bakteriální přerůstání v tenkém střevě.

Obr. 6. Vliv inhibitorů protonové pumpy na zhoršení příznaků jaterní encefalopatie



Zdroj: de Franchis R et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol.* 2022 Apr 14; PMID: 35120736.

Zdá se, že nižší schopnost snížení kyselé žaludeční sekrece při užívání H2 blokátorů je spojena také s nižším rizikem těchto specifických komplikací.

Závěr

Závěrem lze shrnout současná doporučení jako revizi indikací užívání PPI, použití so nejnižších účinných dávek po co nekratší dobu. Data z mnoha recentně prováděných observačních studií často prokazují nižší výskyt nežádoucích účinků při užívání H2 blokátorů namísto PPI.

Antisekretorika u refluxní choroby jícnu a funkční dyspepsie

Přednášel: doc. MUDr. Jiří Dolina, Ph.D.

Interní gastroenterologická klinika FN Brno

Důvody, pro které je třeba hovořit o racionálním podávání antisekretorik

Acidopeptická onemocnění (GERD, VCHGD, FD) jsou vysoce prevalentní, ubikvitární skupinou onemocnění s potenciálním rizikem malignizace a vysokým vlivem na kvalitu života pacientů. Antisekretorika jsou 3.–5. nejpreskribovanější skupinou léků celosvětově. Protože u většiny acidopeptických onemocnění se jedná pouze o léčbu symptomatickou a ne kauzální, je zapotřebí dlouhodobé medikace, často doživotní. Chronická medikace však může vést k výrazným nežádoucím účinkům a rovněž četným lékovým interakcím.

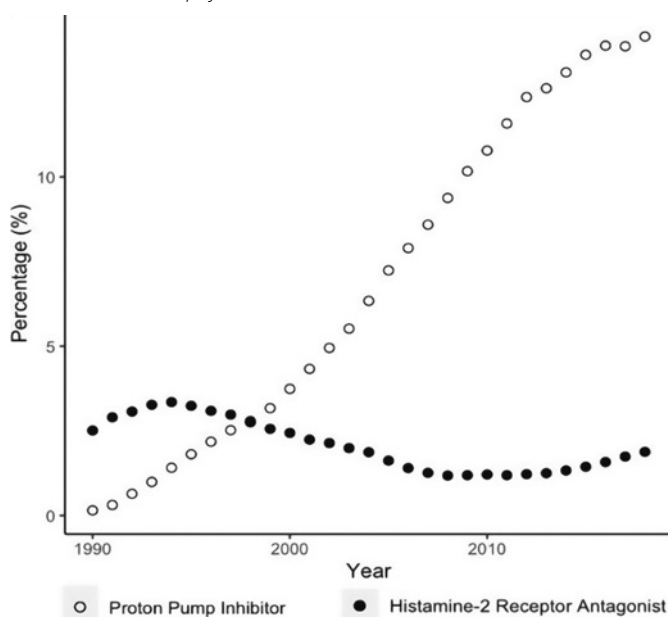
Problémy u refluxní choroby jícnu jsou mnohé. Symptomatologie bývá jednak jícnová, ale i mimojícnová. Často rovněž dochází k překryvu symptomatologie se skupinou funkčních onemocnění GIT. Kauzální terapie neexistuje. Podávání PPI v těchto indikacích je pouze symptomatické a dlouhodobé, dochází tak ke vzniku nežádoucích účinků z dlouhodobého užívání PPI. Rovněž compliance pacientů k dlouhodobé léčbě bývá snižena.

Velké rozdíly panují mezi pacienty s refluxní chorobou jícnu a extraezofageálním refluxem. Pacienti s převahou extraezofageální symptomatologie budou méně odpovídat na léčbu PPI, neboť jejich obtíže se často blíží spíše obtížím pacientů s funkčními onemocněními GIT.

Symptomy pacientů může zmírnit rovněž podávání prokinetik, kdy v současné době pro dlouhodobé užívání vzhledem k výskytu nežádoucích

Tab. 1. Srovnání symptomatologie u pacientů trpících refluxní chorobou jícnu a extraezofageálním refluxem

	RCHJ	EER
Patofyziologie		
Kyselý reflux (HCl)	+++	+
Slabě kyselý reflux (pepsin, žluč)	+	+++
Kombiovaný reflux (tekutina + plyn)	+	+++
Počet refluxů (pH < 4)	+++	+
Symptomatologie		
Jícnová (pyroza, regurgitace)	+++	0/+
Mimójícnová (chraptot, kašel, globus)	+	+++
Diagnostika		
GFS	++	0/+
24hodinová pH-metrie	++	0/+
MII-pH	++	+++
Restech-faryngeální pH-metrie	NA	+++
Efekt terapie		
PPI 1x denně	+++	+
PPI 2x denně	+++	++

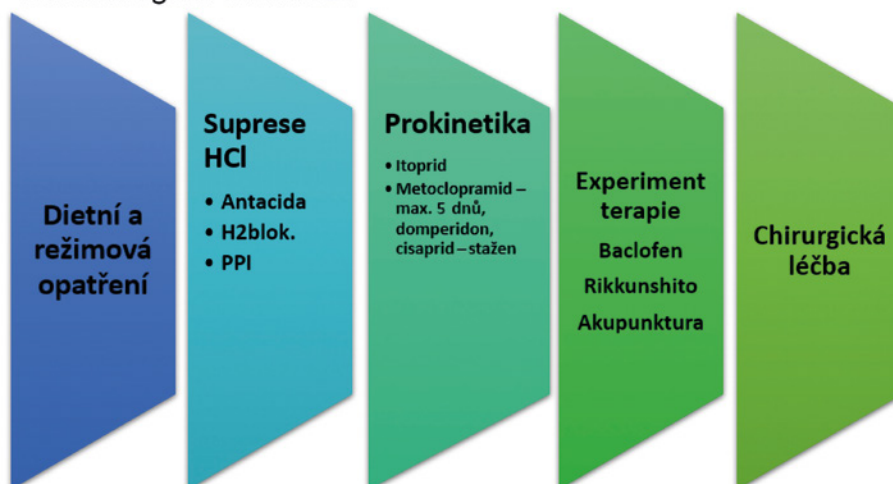
Obř. 7. Srovnání četnosti preskripce inhibitorů protonové pumpy a H2-blokátorů ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irsku

Zdroj: Abrahami D et al. Trends in acid suppressant drug prescriptions in primary care in the UK: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020 Dec 7;10(12):e041529. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041529. PMID: 33293322; PMCID: PMC7722810.

Obř. 8. Terapeutické možnosti refluxní choroby jícnu

Terapie RCHJ

- Rozhovor s pacientem – „psychoterapie v denní praxi“
- Dietní a režimová doporučení (kouření, alkohol, káva)
- Farmakologická anamnéza



Zdroj: Prezentace doc. MUDr. Jiřího Doliny, Ph.D.

účinků je vhodný pouze itoprid. Někteří pacienti na terapii neodpovídají a je u nich nutné zvážení operačního řešení – laparoskopické fundoplikace.

PPI mají řadu výhod, pro které jsou hojně používány (rychlejší ústup symptomatologie, rychlejší hojení lézí, snížení počtu relapsů atd.), nicméně při dlouhodobém užívání mají řadu nežádoucích účinků.

Limity léčby inhibitory protonové pumpy

Nutnost dlouhodobosti léčby vede k četným potenciačním rizikům. Problémem může být také NAB (Nocturnal Acid Breakthrough). Nejsou žádné jednotné terapeutické postupy, které by NAB řešily. Doporučení se pohybují od zdvojení dávky PPI po přidání H2 blokátorů do noční

FAMOSAN[®]

famotidinum

Exaktně ke zdravému zažívání

Jediný dostupný
přípravek ze skupiny
H2 blokátorů
v perorální formě
na českém trhu

Účinná a bezpečná léčba širokého spektra onemocnění trávicího traktu spojených se žaludeční hypersekrecí a hyperaciditou

- Funkční dyspepsie*
- Peptická vředová choroba
- Vředová choroba vyvolaná léčbou kortikoidy a nesteroidními antirevmatiky
- Refluxní ezofagitida zejména jako doplňková léčba u noční a ranní pyrózy²



Literatura: 1. SPC přípravku FAMOSAN 20 mg potahované tablety, FAMOSAN 40 mg potahované tablety. 2. Xue S, Katz P.O, Banerjee P, Tutuian R, Castell D.O. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(9):1 351-1356. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.01050.x.
Zkrácená informace o přípravku: Famosan 20 mg potahované tablety, Famosan 40 mg potahované tablety. **Složení:** Famotidinum 20 mg nebo 40 mg v 1 potahované tabletě.
Indikace: Profylaxe a terapie všech chorobných stavů spojených se žaludeční hypersekrecí a hyperaciditou. Profylaxe a terapie peptických vředů ve všech lokalizacích, včetně akutních (stresových) vředů vyvolaných traumaty, chirurgickými operacemi, léčbou kortikoidy nebo nesteroidními antirevmatiky. Mezi další indikace patří Zollingerův-Ellisonův syndrom, hemoragická gastropatie, refluxní ezofagitida a funkční gastropatie spojená s hyperaciditou a pyrózou. Famosan je účinným profylaktikem krvácení z peptických lézí a před celkovou anestezí u nemocných ohrožených aspirací kyselého obsahu. Je také podpůrným prostředkem v terapii akutní pankreatitidy. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na famotidin, na jiné antagonisty H2-receptorů nebo na kteroukoli pomocnou látku. Není vhodný u kojících žen a v graviditě. **Nežádoucí účinky:** Famotidin je velmi dobře snášen. Vyskytují se bolesti hlavy, únava, zácpa, průjem, závrať, nechutenství, sucho v ústech, nevolnost až zvracení. **Interakce:** Nejsou známy klinicky závažné negativní interakce s jinými léky. Antacida mohou snížit absorpci famotidinu, proto by měl být podáván 1-2 hodiny před podáním antacida. Sukralfát se nemá podávat během 2 hodin po podání famotidinu. Při současném podání ketokonazolu a itrakonazolu s famotidinem může být snížena jejich absorpce. Ketokonazol by měl být podáván 2 hodiny před podáním famotidinu. Existuje zde riziko ztráty účinnosti uhličitanu vápenatého (vazač fosfátů) u hemodialyzovaných pacientů. **Upozornění:** Před zahájením léčby žaludečního vředu je nutné vyloučit jeho maligní charakter, u renální insuficience (clearance kreatininu nižší než 10 ml/min) by dávka měla být snížena. Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.
Dávkování a způsob podání: Vředová choroba žaludku nebo dvanáctníku: 20 mg 2x denně (ráno a večer) nebo 40 mg 1x denně na noc (po dobu 4-8 týdnů). Profylaxe recidivy vředu: 20-40 mg 1x denně na noc. Zollingerův-Ellisonův syndrom: 20-40 mg každých 6 hodin. Maximální celková denní dávka nesmí překročit 480 mg. Ostatní indikace: 20 mg 2x denně (ráno a večer) nebo 20-40 mg 1x denně na noc. Tablety se polykají nerozkousané a dostatečně se zapíjejí. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Balení:** 20, 50, 100, 500 potahovaných tablet po 20 mg; 10, 20, 50, 100, 500 potahovaných tablet po 40 mg. **Datum revize textu:** 30. 8. 2018. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

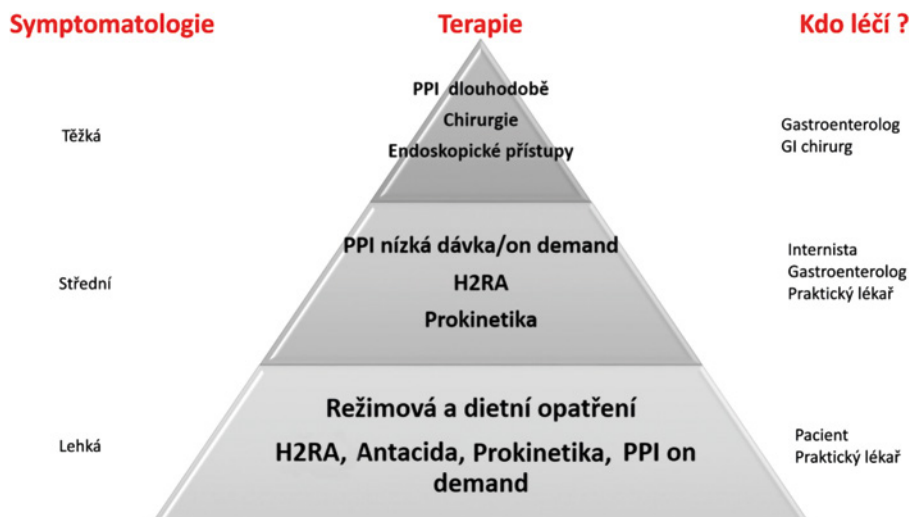
PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

* Famosan není vhodný k léčbě různých klinických příznaků funkční žaludeční dyspepsie, kdy se nejedná o žaludeční hypersekreci a hyperaciditu.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

015112087

Obr. 9. Terapeutický přístup k pacientovi s refluxní chorobou jícnu dle tíže symptomatologie



Zdroj: Prezentace doc. MUDr. Jiřího Doliny, Ph.D.

doby až po změnu typu PPI apod. Dalším problémem je rovněž multikomponentnost refluxátu, což znamená, že refluxát obsahuje nejen kyselinu chlorovodíkovou, ale i jiné látky (např. pepsin). Velmi znepokojivý je také fakt, že až 30 % pacientů v léčbě PPI jsou symptom-rezistentními. Zvýšení dávek PPI není cestou k překonání jejich neúčinnosti. Dávkování PPI častější než 2x denně nevede ke zvýšení intragastrického pH nad 4.

Refluxní choroba jícnu – shrnutí

Refluxní choroba jícnu je heterogenním onemocněním. Pacienti s erozivním refluxem, na rozdíl od NERD (neerozivní refluxní nemoc) skupiny a pacientů s převažující extraezofageální symptomatologií, mají rozdílnou symptomatologii, typ refluxu a rovněž i jinou klinickou odpověď na léčbu. Vzhledem k přesahu symptomatologie, zvláště tzv. extraezofageální, a potencionálním rizikům dlouhodobé terapie je kladen důraz na objektivní vyšetření. Zlatým standardem vyšetření je nadále gastrofibroskopie, velmi důležitou se jeví 24hodinová multikanálová impedance a pH-metrie jícnu. Léčba je v současnosti založena na lékové skupině PPI, která však kauzálně nepostihuje patogenezi nemoci a jedná se pouze o terapii symptomatickou. H2 blokátory řadíme mezi účinná antisekretorika, zvláště vhodnou se jeví skupina pacientů s překryvem k funkčním poruchám, kombinace k PPI (pokrytí NAB), event. u tzv. on-demand režimu.

Funkční dyspepsie

Funkční dyspepsie je heterogenní skupinou onemocnění, u nichž dochází k symptomatickému zlepšení při terapii max. u 60 % pa-

cientů. U těchto chorob totiž nelze dosáhnout přesně definované „uniformní“ odpovědi na terapii. Rovněž klasifikace dle Římských kritérií je velmi obtížná. Často se také setkáváme s překryvem jednotlivých podskupin funkční dyspepsie. Při diagnostice a klasifikaci nám mohou být nápomocny dotazníky týkající se symptomatologie pacientů.

Terapeutické možnosti funkční dyspepsie jsou různé a zahrnují jednak medikaci k potlačení kyselé žaludeční sekrece (PPI, H2 blokátory), prokinetika, ale i tricyklická antidepresiva. Samozřejmě jsou vždy nutná rovněž režimová a dietní opatření, která jsou však mezi pacienty často velmi nepopulární. Obecně lze říci, že léčba funkční dyspepsie je velmi náročná. Jistou renesancí pak zažívají H2 blokátory, přičemž při léčbě funkční dyspepsie si klademe otázku, zda je vždy nutná úplná inhibice sekrece kyseliny chlorovodíkové.

Závěr

V poslední době zaznamenáváme rostoucí zájem o léčbu H2 blokátory, a to zejména u skupin pacientů s funkční dyspepsií, kde si klademe otázku, zda je skutečně nutná naprostá inhibice sekrece kyseliny chlorovodíkové. PPI jsou účinnými léky zvláště u jasně diagnostikovaných skupin pacientů s refluxní chorobou jícnu či v eradikačních schématech *Helicobacter pylori*.

Racionálně vedená antisekretorická léčba v sobě zahrnuje jednak zvážení terapeutického přínosu, a na druhé straně zvážení všech nežádoucích účinků preskribované medikace.

Zpracovala: MUDr. Růžena Ševčovičová

SGLT2 inhibitory: statiny 21. století

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2i), které byly vyvinuty a zavedeny do klinické praxe jako antidiabetika, již překročily hranice diabetologie a jsou schváleny i v nediabetologických indikacích – u pacientů se srdečním selháním a s chronickým onemocněním ledvin, a to nezávisle na přítomnosti diabetu. Vzhledem k řadě příznivých účinků, jaké SGLT2i prokázaly, jsou dnes označovány jako statiny 21. století. Jejich využívání v různých oborech medicíny s sebou přináší změny v terapeutických postupech a nové situace, jež je třeba řešit ku prospěchu pacientů. Proto společnost Boehringer Ingelheim na XXIX. kongresu ČIS uspořádala sympozium věnované čistě této problematice. Svě k podávání SGLT2i řekli kardiolog, internista, nefrolog a diabetolog. Přinášíme souhrn obsahu sympozia, které ukazuje, jak SGLT2i propojují obory interní medicíny.

Úvod

Přednášel: prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Srovnání jakékoliv lékové skupiny se statiny je odvážné, protože statiny přinesly průlom v kardiovaskulární (KV) medicíně a za posledních 40 let zabránily na světě desítkám milionů KV příhod a zachránily miliony životů. Analýza 27 studií se statiny zahrnující téměř 175 tisíc pacientů ukázala, že každé snížení hladiny LDL cholesterolu při léčbě statinem o 1 mmol/l znamená snížení rizika cévních příhod o 21 %. Zahrnují koronární příhody/revaskularizace a cévní mozkové příhody (CMP), a to fatální i nefatální (1). Odvahu přirovnat SGLT2 inhibitory ke statinům měl prof. Eugene Braunwald, renomovaný stále aktivní americký kardiolog (*1929), který v článku publikovaném v roce 2022 v *European Heart Journal* uvedl, že „SGLT2i prokázaly účinnost v léčbě diabetu 2. typu, různých forem srdečního selhání a renálního selhání, a představují jeden z významných farmakologických pokroků v kardiovaskulární medicíně 21. století“ (2).

Některé z účinků SGLT2i jsou u přípravků vyvinutých a uvedených na trh jako antidiabetika nečekané. Již první studie se SGLT2i zaměřená na KV příhody u pacientů s diabetem ukázala snížení rizika snížení rizika CMP, infarktu myokardu nebo úmrtí z KV příčin o 14 % a snížení úmrtí z KV příčin o 38 % (3). Příznivé důkazy o přínosu SGLT2i ale dále přibývaly. Byl prokázán jejich přínos u pacientů se srdečním selháním, a to nezávisle na přítomnosti diabetu. Studie EMPEROR-Reduced s empagliflozinem prokázala snížení rizika úmrtí z KV příčin nebo první hospitalizace z důvodu srdečního selhání v porovnání s placebem o 25 % (4, 5). Tento efekt byl prokázán i u pacientů se zachovanou ejekční frakcí ve studii EMPEROR-Preserved (6). Dnes proto SGLT2i tvoří nedílnou součást léčby srdečního selhání nezávisle na přítomnosti diabetu a jejich využití se rozšířilo i do léčby chronického onemocnění ledvin. Podobně jako u statinů nevysvětluje mechanismus účinku SGLT2i všechny jejich doložené účinky a na klinickém přínosu se jistě podílejí ještě jiné účinky SGLT2i, než je navození glykosurie.

SGLT2i u srdečního selhání – komu a kdy?

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

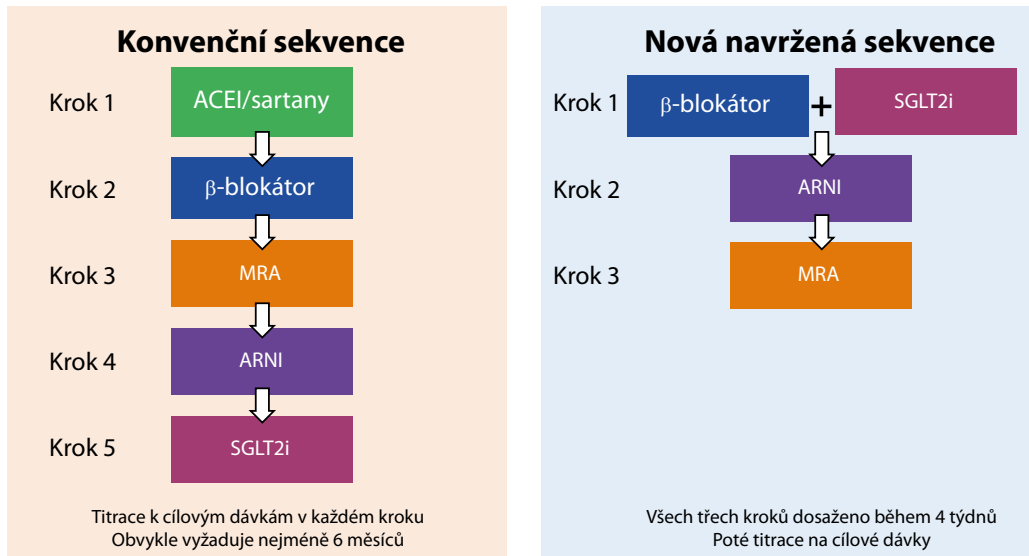
I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU v Brně

Evropská doporučení pro léčbu srdečního selhání z roku 2021 zařadila dva SGLT2i, dapagliflozin a empagliflozin, jako vhodné přípravky k léčbě srdečního selhání bez ohledu na přítomnost diabetu (8). Další významnou změnou v těchto doporučeních bylo zařazení všech 4 základních skupin přípravků pro léčbu srdečního selhání, tj. ACEI/ARNI (inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu / inhibitorů receptorů AT1 pro angiotenzin II a neprilysinu), β-blokátorů, MRA (antagonistů mineralokortikoidních receptorů) a SGLT2i na stejnou úroveň. To znamená, že byl opuštěn sekvenční přístup k léčbě srdečního selhání. Jak tedy léčbu srdečního selhání volit?

Na jedné straně je faktem, že pacienti se srdečním selháním ve studiích s SGLT2i byli předléčeni ACEI, sartany, ARNI, MRA a beta blokátory, na druhé straně je třeba zohlednit, že nástup účinku SGLT2i je u pacientů se srdečním selháním velmi rychlý. Jejich příznivý vliv lze očekávat již během prvních 2–3 týdnů, proto každé zdržení nasazení této léčby vystavuje pacienta zbytečnému riziku nežádoucích KV výsledků. V roce 2021 byl navržen zkrácený sekvenční postup, při kterém lze během 4 týdnů nasadit 4 základní skupiny přípravků v léčbě srdečního selhání (Obr. 1), na rozdíl od předchozího sekvenčního přístupu s postupným nasazováním a titrací dávek zástupců jednotlivých tříd léků, který vyžadoval obvykle nejméně 6 měsíců k dosažení plné medikace (9).

V roce 2021 byla také publikována práce Společnosti pro srdeční selhání Evropské kardiologické společnosti o individualizaci léčby srdečního selhání. V rámci tohoto konceptu má být farmakoterapie přizpůsobena fenotypu onemocnění u daného pacienta. Fenotyp srdečního selhání vychází z hodnoty tepové frekvence, krevního tlaku, přítomnosti fibrilace síní a chronického onemocnění ledvin. Stanoveno bylo 11 fenotypů srdečního selhání, přičemž SGLT2i jsou jedinou lékovou skupinou, která může být podávána u všech fenotypů (10). Jde tak o lékovou skupinu využitelnou téměř u všech nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, která má minimum kontraindikací a také menší výskyt nežádoucích účinků, než byl pozorován v placebových větvích velkých studií.

Obr. 1. Konvenční a nově navržený sekvenční přístup k farmakoterapii srdečního selhání (9)



Evropská kardiologická společnost v roce 2022 doporučila rychlé zavedení všech 4 tříd léčiv podávaných u srdečního selhání, a to ještě za hospitalizace pacienta. Titrace dávek jednotlivých přípravků by pak měla probíhat v dalším kroku (11). Sekvence nasazované léčby spojená s nejnižším rizikem hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin je podle dosavadních důkazů SGLT2i – MRA – ARNI – β -blokátor a sekvence provázená nejnižší celkovou mortalitou SGLT2i – MRA – β -blokátor – ARNI (11). Zahájení léčby SGLT2i a MRA usnadňuje postup také díky tomu, že není nutná jejich titrace.

Komparativní analýza 3 randomizovaných kontrolovaných studií ukázala přínos komplexní čtyřkombinace léčiv v terapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí v porovnání s konvenční terapií β -blokátorem + ACEI/sartanem. Když byla čtyřkombinace nasazena u pacientů ve věku 55 let, přinesla v porovnání s konvenční dvojkombinací 8,3 roku života bez hospitalizace pro srdeční selhání a 6,4 roku života navíc (12). Čím časněji v životě byla tato léčba srdečního selhání nasazena, tím byl její přínos v porovnání s konvenční dvojkombinací větší (Obr. 2) (12).

SGLT2i v klinické praxi – proč a jak?

MUDr. Sylvie Štrégl Hrušková

Krajská zdravotní, a. s., Interní oddělení nemocnice Rumburk KNL, a. s. Liberec, Diabetologická ambulance Poliklinika Železný Brod, a. s.

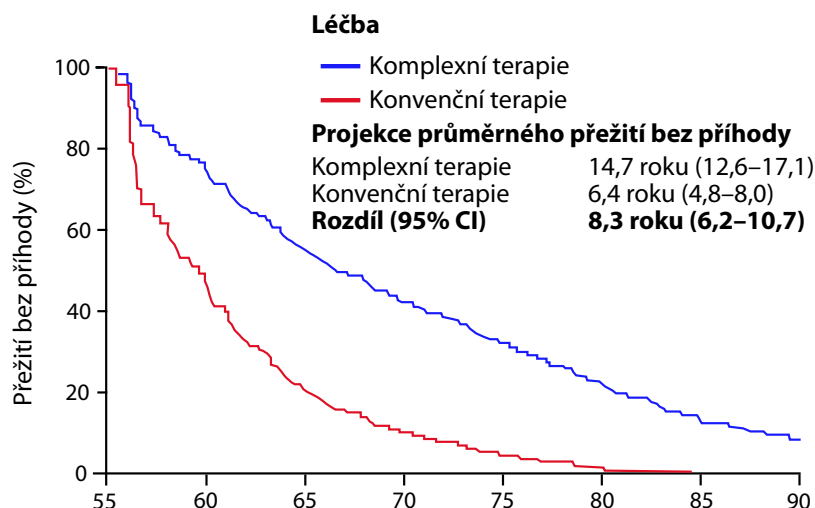
Rychlý nástup účinku empagliflozinu

Empagliflozin jako zástupce SGLT2i poskytuje rychlý nástup příznivé KV účinnosti u pacientů se srdečním selháním i s diabetem. Bez ohledu na přítomnost srdečního selhání vede u diabetiků 2. typu v porovnání s placebem k 35% snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání, přičemž k významnému oddálení křivek dochází velmi záhy, již po 17 dnech od nasazení léčby (Obr. 3) (13).

Kazuistika

U muže narozeného v roce 1979 zachytil na jaře 2022 praktický lékař hyperglykemii. Muž si rovněž stěžoval na bolesti na hrudi s duš-

Obr. 2. Prodloužení přežití bez KV příhod u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí při komplexní léčbě čtyřkombinací (ACEI/ARNI, β -blokátor, MRA a SGLT2i) a při konvenční dvojkombinaci (β -blokátor + ACEI/sartan) (12)



ností. V osobní anamnéze měl vyšší krevní tlak bez léčby a dyslipidemii léčenou pouze dietou. Alergie negoval. Jde o muže, který kouří 15–20 cigaret denně, pije 3x týdně 3–5 piv a 2 kávy denně. Žije s rodinou, má střední vzdělání a pracuje na směny. Jeho matce je 74 let, má ICHS, hypertenzi a dyslipidemii, otci je 78 let, od 50 let věku má ICHS, dále má hypertenzi, diabetes 2. typu a chronické srdeční selhání. Sourozence pacient nemá a jeho 2 děti jsou zdravé.

Při vyšetření v interní ambulanci byl zjištěn BMI 31 kg/m², krevní tlak 150/85 mm Hg, tepová frekvence 100/min a funkční NYHA třída III+. EKG ukázala fibrilaci síní, jinak byl záznam bez patologického nálezu. Při echokardiografickém vyšetření byla popsána difúzní hypokineze, ejekční frakce levé komory 30–35 % a dilatace síní. Chlopenní vady nebyly přítomny. Katetrizace věnitých tepen prokázala neobliterující aterosklerózu. Laboratorní vyšetření na kardiomarkery srdečního selhání bylo pozitivní, NT-pBNP činilo 2130 ng/l. Naměřena byla glykemie 12,2 mmol/l a HbA1c 78 mmol/mol. Kreatinin, clearance kreatininu i krevní obraz byly v normě.

Za hospitalizace byla zahájena léčba srdečního selhání, dyslipidemie, hypertenze a diabetu. Kardiovaskulární riziko tohoto pacienta bylo stratifikováno jako velmi vysoké. Propuštěn byl s diagnózou srdečního selhání na podkladě neischemické kardiomyopatie, diabetu 2. typu, paroxysmální fibrilace síní (při dimisi sinusový rytmus), arteriální hypertenze a dyslipidemie. Při propuštění užíval antikoagulační léčbu, ACEI, β-blokátor, kličkové diuretikum, spironolakton, rosuvastatin, malou dávku metforminu a empagliflozin.

Praktické aspekty léčby srdečního selhání SGLT2i

Pacienty s nasazením SGLT2i je třeba informovat o účincích těchto přípravků. Příjem tekutin byl měl být vyvážen tak, aby byla dosažena dostatečná hydratace bez otoků. Někdy je třeba vysadit nebo snížit dávku diuretik (akutně z důvodu zvýšení diurézy při nasazení SGLT2i a z dlouhodobého hlediska z důvodu reverzní remodelace levé komory

a snížení potřeby diuretik). Pacient by měl vědět, že přítomnost cukru v moči patří k léčbě SGLT2i a nutná je prevence urogynekologických záležitostí (hygienu). Dle přítomnosti cukru v moči lze kontrolovat adherenci k léčbě SGLT2i. Při interkurentním onemocnění je třeba dočasně SGLT2i vysadit. Během akutního onemocnění je také nutné měřit ketolátky (i při normoglykemii) v rámci prevence euglykemické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza s mírnou hyperglykemií je vzácná komplikace léčby SGLT2i, která se vyskytuje u < 0,1 % léčených. Rizikové faktory zahrnují insuficienci β-buněk, výrazné snížení dávky či vysazení inzulínu a akutní interkurentní onemocnění.

Z pohledu bezpečnosti není třeba se léčby srdečního selhání SGLT2i inhibitory obávat. Empagliflozin prokázal velmi dobrý bezpečnostní profil bez ohledu na výši ejekční frakce (≤ 40 % / > 40 %). Výskyt hypoglykemií je při jeho podávání u pacientů s diabetem i bez diabetu srovnatelný s placebem (4, 6).

Kardio-reno-metabolický pohled na DM2

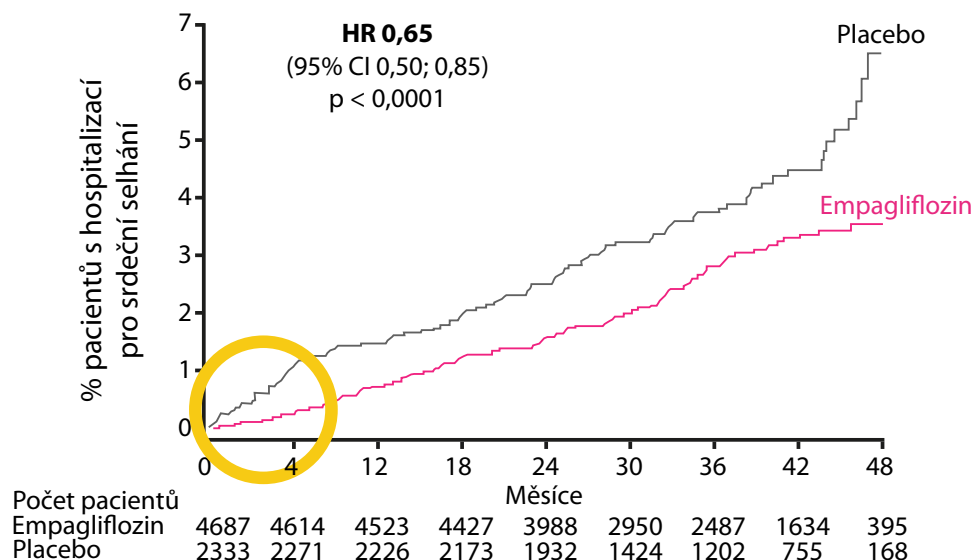
Přednášel: MUDr. Jan Vachek

Nemocnice Klatovy, VFN Praha

U většiny pacientů s diabetem 2. typu se jedná o komplexní kardio-metabolické onemocnění. Cílem léčby těchto nemocných je prodloužení života, eliminace hospitalizací a návštěv pohotovosti, zlepšení kvality života a prevence komplikací, jako je onemocnění kardiovaskulárního systému či diabetické onemocnění ledvin. V nefrologii je u pacientů s progresivní renální insuficiencí cílem léčby zpomalení rychlosti ztráty glomerulární filtrace a prodloužení života bez potřeby náhrady funkce ledvin (14). Je známo, že s progresí renálního postižení stoupá u pacientů s diabetem i kardiovaskulární riziko (14).

U pacientů s diabetickým onemocněním ledvin prokázal empagliflozin ve studii EMPA-REG Outcome příznivý vliv na stabilizaci eGFR v porovnání

Obr. 3. Rychlý nástup účinku empagliflozinu u pacientů s diabetem 2. typu a KV onemocněním při snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání (13)



s placebem (Obr. 4) (15). Je ale třeba počítat s tím, že v prvních 4 týdnech léčby SGLT2i dochází k poklesu eGFR, který je dán poklesem glomerulární hyperfiltrace. Je způsoben modulací vas aferens a je reverzibilní. Naopak pacienti s placebem, kteří měli v prvních týdnech sledování eGFR zdnalivě vyšší (z důvodu maladaptivní hyperfiltrace), směřovali rychleji k dialýze (15).

Při léčbě SGLT2i dochází k inhibici zpětného vstřebávání glukózy a natria. Aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby vede ke konstrikci (modulaci) aferentní arterioly a snížení glomerulární hypertenze. Klinickými důsledky poklesu glomerulárního tlaku je časný pokles eGFR a albuminurie, které lze považovat za časné markery účinnosti gliflozinů. Kontrola glomerulární filtrace po nasazení gliflozinů ale není nutná. Pacienti jsou zvaní na další pravidelnou kontrolu pro chronické onemocnění ledvin a jsou poučeni o efektu a potenciálních rizicích SGLT2i, jak je uvedeno výše.

SGLT2i mají řadu pleiotropních účinků. Efekty inhibice SGLT2i jsou komplexní a nejsou dosud zcela objasněny. Zahrnují účinky na ledviny, jako je zvýšení glykosurie, diurézy, natriurézy, urikosurie a pokles intraglomerulárního tlaku, dále kardiometabolické účinky, mezi něž patří zvýšení inzulinové senzitivity, zvýšené vychytávání volných mastných kyselin ve svalech, snížení tělesné hmotnosti, snížení množství viscerálního tuku, epikardiálního tuku, oxidativního stresu myokardu, srdečního preloadu a afterloadu, a v neposlední řadě účinky na krevní cévy, kam spadá zlepšení funkce endotelu, snížení krevního tlaku, arteriální tuhosti, oxidativního stresu a periferní cévní rezistence (16). Důkazů navíc stále přibývá.

Úloha diabetologa v diagnostice a léčbě srdečního selhání

Přednášel: MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

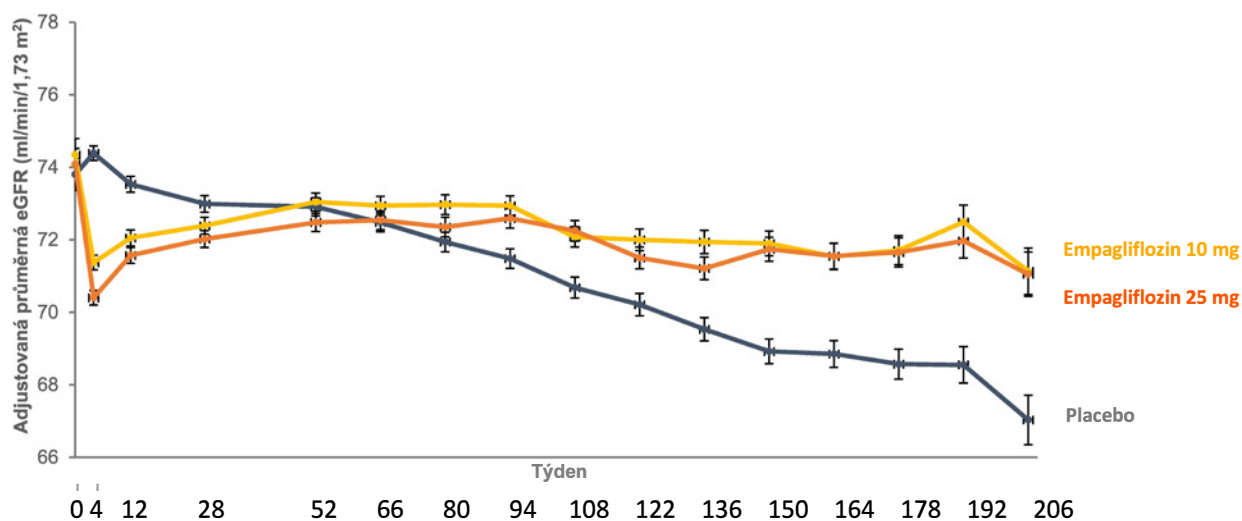
Dle definice WHO je diabetes skupina metabolických onemocnění, která jsou charakterizována hyperglykemií a vysokým rizikem rozvoje mikro- a makrovaskulárních komplikací. Diabetologové tak u svých pacientů často musí řešit chronické onemocnění ledvin a chronické srdeční selhání.

Uvítali by proto možnost podílet se na diagnostice srdečního selhání nejen prostřednictvím záchytu klinických projevů a EKG, ale také pomocí stanovení NT-proBNP.

Schéma Evropské kardiologické společnosti pro diagnózu chronického srdečního selhání předpokládá symptomatického pacienta (8). U vysoce rizikových pacientů, kam diabetici patří, může být srdeční selhání přítomno ještě před výskytem výraznějších příznaků. Toto schéma by proto mělo být u pacientů s diabetem upraveno. Diabetologové navrhuji zařadit vyšetření natriuretických peptidů do screeningu diabetických komplikací, protože srdeční selhání je chápáno jako komplexní komplikace diabetu. Americká diabetologická společnost ve spolupráci s Americkou kardiologickou společností v roce 2022 doporučily pravidelný každoroční screening NT-proBNP nebo vysoce senzitivního troponinu u pacientů s diabetem, podobně jako probíhá např. screening retinopatie nebo diabetického onemocnění ledvin. Takový screening u vysoce rizikových pacientů může pomoci odhalit asymptomatické nebo oligosymptomatické případy srdečního selhání.

V souvislosti s preskripcí SGLT2i v léčbě srdečního selhání nebo chronického onemocnění ledvin připravuje Česká diabetologická společnost doporučení pro mezioborovou spolupráci při zahájení léčby SGLT2i v jiné než diabetologické indikaci, na která se můžeme těšit v blízké době.

Obr. 4. Empagliflozin ve studii EMPA-REG Outcome stabilizoval u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin glomerulární filtraci (15)



Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448	171
Empa 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513	193
Empa 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524	216

SÍLA VE VAŠICH RUKOU

SÍLA Jardiance® (empagliflozin)

Léčba dospělých
se symptomatickým
chronickým srdečním
selháním bez ohledu
na ejekční frakci*1

Dospělí pacienti s chronickým srdečním selháním (NYHA třída II, III nebo IV) bez ohledu na ejekční frakci.

LVEF – ejekční frakce levé komory; **NYHA** – New York Heart Association.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku JARDIANCE. 2. Packer M, Anker Z, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced® Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424.

Zkrácená informace o léčivém přípravku – 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. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: 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. U pacientů s diabetem mellitem II. typu a s kardiovaskulárním onemocněním je možno zahájit léčbu dávkou 10 mg empagliflozinu až do eGFR 30 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 30 ml/min. Srdeční selhání: doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. V léčbě srdečního selhání u pacientů s diabetes mellitus II. typu nebo bez něj lze podávání empagliflozinu 10 mg zahájit nebo v něm pokračovat až do minimální hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 20 ml/min. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza 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. 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. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetes mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (zvané též Fournierova gangrénu). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. Srdeční selhání: Přípravek Jardiance se nedoporučuje u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². **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 na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem); dále vaginální moniliáza, 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. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance u 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 90x1 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 (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznáme 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.

Závěr

SGLT2i jsou unikátní lékovou skupinou, která přinesla revoluci do léčby srdečního selhání bez ohledu na přítomnost diabetu nebo hodnotu ejekční frakce levé komory. Vedle kardioprotekce přináší také nefroprotekci. Jejich výhodou je malé množství kontraindikací, absence nutnosti titrovat dávku a přijatelný profil nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581-590.
2. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1029-1030.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-2128.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
5. Butler J, Zannad F, Filippatos G, et al. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1991-1993.
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
7. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-2117.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

S významným přínosem je spojeno zejména časné nasazení SGLT2i, přičemž klinický efekt lze pozorovat již v horizontu několika týdnů. U pacientů s diabetem léčených inzulinem nebo s vysokým rizikem hypoglykemie je vhodné konzultovat nasazení SGLT2i v nediabetické indikaci s diabetologem.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

9. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*. 2021 Mar 2;143(9):875-877.
10. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jun;23(6):872-881.
11. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022 Jul 14;43(27):2573-2587.
12. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):121-128.
13. Verma S, Leiter LA, Zinman B, et al. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail*. 2021 Aug; 8(4):2603-2607.
14. Turgut F, Bolton WK. Potential new therapeutic agents for diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2010 May;55(5):928-940.
15. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov;29(11):2755-2769.
16. Muscoli S, Barilla F, Tajmir R, et al. The New Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of Heart Failure: Current Evidence and Future Perspective. *Pharmaceutics*. 2022 Aug 18;14(8):1730.

E-SHOP

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydáváme knihy oceňované odbornými lékařskými společnostmi

Prohlédněte si ukázky publikací dostupných v našem e-shopu na www.solen.cz

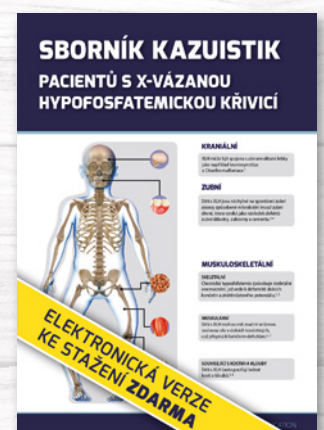


Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.



Cena České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017 a také 1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017 v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“.

Elektronické verze publikací ke stažení ZDARMA



AT1 blokátory nejen v léčbě hypertenze

Společnost Zentiva uspořádala na XXIX. kongresu ČIS sympozium věnované sartanům a jejich využití v různých indikacích. prof. MUDr. Zelinka nejprve připomněl důsledky non-adherence k preventivní kardiovaskulární léčbě, jako je zvýšení výskytu cévních mozkových příhod či celkové mortality. Ukázal možné příčiny nedodržování léčby a pro zvýšení adherence doporučil pravidelnou kontrolu užívání předepsané medikace, využívání fixních kombinací a přípravků s minimem nežádoucích účinků. Jak ukázal, z antihypertenziv vykazují nejnižší riziko vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků AT1 blokátory. Doc. Petrák upozornil na rozdílné charakteristiky jednotlivých AT1 blokátorů. Prezentoval některé výsledky jejich porovnání s ACEI, které ukazují, že AT1 blokátory nabízejí stejnou KV ochranu a účinné snížení krevního tlaku při nižším riziku přerušování léčby. Poukázal na postavení AT1 blokátorů v současných doporučeních pro léčbu hypertenze, kde patří mezi přípravky 1. volby bez ohledu na průvodní choroby pacientů, jako je chronické onemocnění ledvin, ICHS, srdeční selhání či fibrilace síní. Prof. Widimský se zaměřil na využití AT1 blokátorů u dalších onemocnění. Ukázal jejich přínos u pacientů se srdečním selháním se sníženou i zachovanou ejekční frakcí, v prevenci vzniku a recidivy fibrilace síní, u pacientů s hypertenzí a chronickou obstrukční plicní nemocí a u hypertoniků s chronickým onemocněním ledvin, kde vykazují dobrou antihypertenzi účinnost i renoprotektivitu. Upozornil na příznivé metabolické účinky telmisartanu u pacientů s diabetem 2. typu a metabolickým syndromem.

Non-adherence a kardiovaskulární onemocnění

Přednášel: prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

Hodnocení adherence pacientů k léčbě

Adherenci k léčbě lze definovat jako správné užití nejméně 80 % dávek předepsaného léku. Non-adherence zahrnuje vynechávání dávek, zařazování lékových prázdnin, občasné užívání nebo úplné neužívání léčiva. Dopad non-adherence je ovlivněn farmakokinetickými charakteristikami léčiva, mírou a typem non-adherence, ale často také jejím načasováním.

Hodnocení adherence lze provádět několika způsoby. Nejjednodušší je sledování účinnosti a výskytu nežádoucích příhod. Dále je možné využít rozhovor s pacientem, různé dotazníky, počítání nespotřebovaných tablet, elektronické pomůcky pro monitorování užití léku či nahlédnout do elektronického lékového záznamu. Nejjistější je stanovení hladiny léku nebo jeho metabolitů v krvi nebo moči (2).

Příčiny non-adherence

Non-adherence může být zapříčiněna samotnou léčbou, pacientem, nebo i zdravotníkem/zdravotním systémem. Pokud se týká samotné léčby, mohou k non-adherenci vést vedlejší účinky, složitost terapeutického režimu nebo vysoká cena. Příčiny na straně pacienta zahrnují nedostatečnou edukaci, pohlaví, socioekonomický stav, vzdělání, motivaci, kulturní a alternativní vlivy a duševní zdraví jedince. K non-adherenci může přispět i sám zdravotník, a to nedostatečnou komunikací s pacientem, nevhodnou preskripcí (polyfarmacie, předepisování nevhodných kombinací či drahých léků) či nedostatečnou kontrolou adherence, nebo zdravotní systém, např. při chybějící pod-

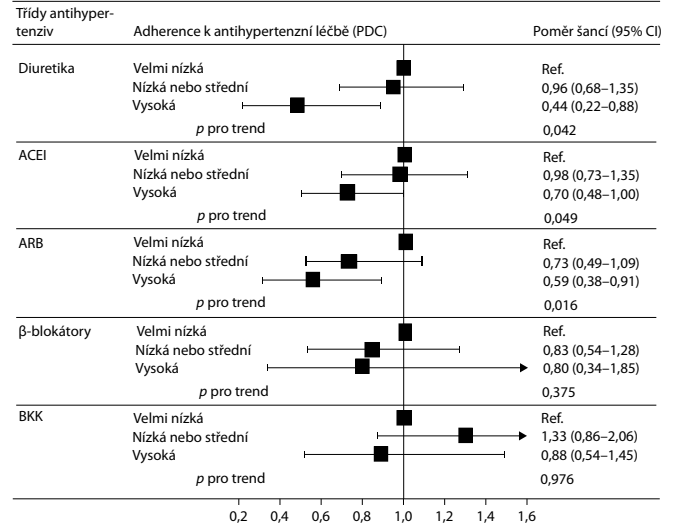
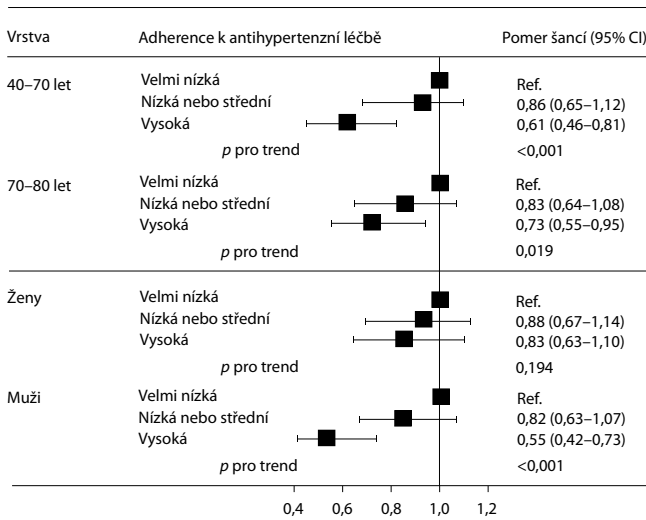
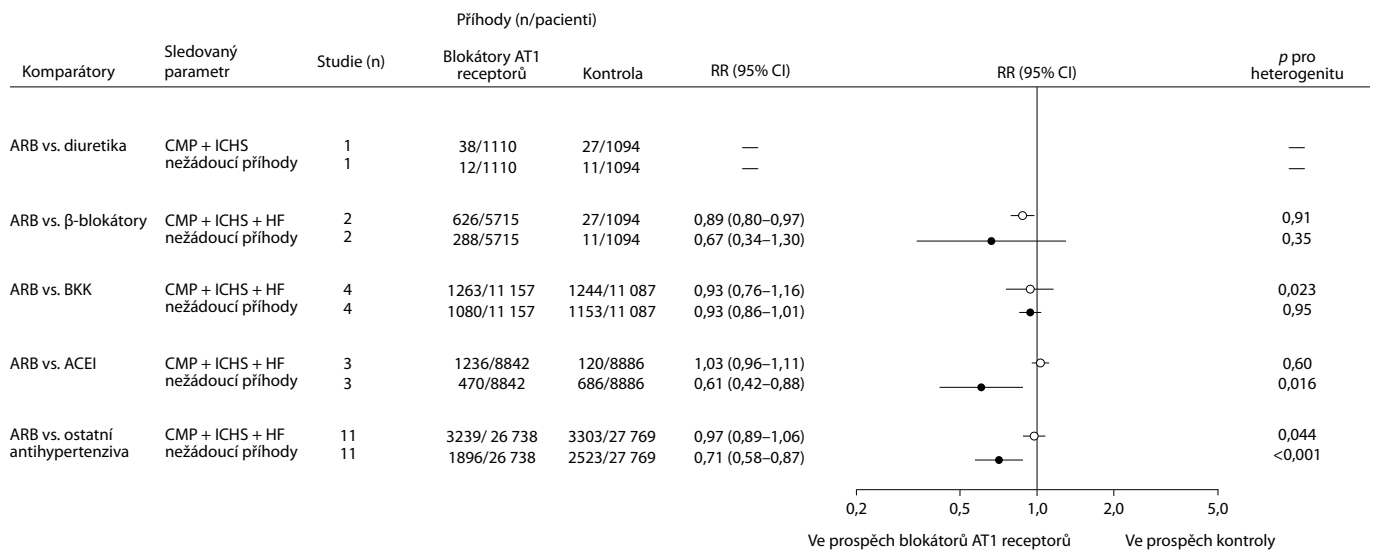
plňné infrastruktury (1, 3–6). Dobře známá je závislost adherence na počtu předepsaných tablet antihypertenziv, kdy s rostoucím počtem tablet adherence k léčbě klesá (4, 5). Jak ukazuje klinická praxe, těžko ovlivnitelnou skutečností je přesvědčení pacienta, že patologický nálezný při neužívání léčby pro něj může být prospěchem, např. v podobě nemocenské nebo invalidního důchodu (3).

Důsledky non-adherence

Dopad non-adherence k léčbě dobře ilustrují výsledky studie CHARISMA. Úplné vysazení clopidogrelu vedlo kromě zvýšeného výskytu krvácivých a ischemických příhod ke čtyřnásobnému zvýšení mortality. Důsledky non-adherence přesáhly dopad všech dalších ovlivnitelných parametrů, jako je srdeční frekvence, systolický krevní tlak, kouření, počet trombocytů, současné užívání antikoagulancií, statinů či antidiabetik (7). Non-adherence ke kombinované léčbě antihypertenziv a statiny je provázána významným zvýšením rizika cévní mozkové příhody (8). Výskyt srdečního selhání u mužů i žen ve věkové kategorii pod 70 let a nad 70 let v případě nízké adherence k léčbě jakýmkoliv antihypertenzivem odpovídá neléčeným pacientům s hypertenzí (Obr. 1) (9).

Možnosti dosažení vyšší adherence

Jednou z významných příčin vysazení léčby je výskyt nežádoucích účinků. Ke zvýšení adherence by tedy mohlo přispět podávání léčby s dobrou snášenlivostí. Pokud se týká antihypertenziv, metaanalýza kontrolovaných studií zahrnující téměř 150 000 pacientů ukázala, že riziko vysazení medikace z důvodu nežádoucích účinků je v porovnání s placebem zvýšené u všech tříd s výjimkou AT1 blokátorů. Porovnání sartanů se všemi ostatními antihypertenzivy a s ACEI ukázalo srovnatelný

Obr. 1. Dopad non-adherence k léčbě antihypertenzivy na výskyt srdečního selhání (9)**Obr. 2.** Riziko vysazení sartanů z důvodu nežádoucích účinků v porovnání s ostatními antihypertenzivy (10)

pokles rizika vzniku velkých kardiovaskulárních příhod, ovšem významně nižší pravděpodobnost vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků ve skupině se sartany (Obr. 2) (10).

Další cestou k dosažení lepší adherence k léčbě je podávání několika účinných látek ve fixních kombinacích v jediné tabletě. Nedávná metaanalýza 44 studií potvrdila, že preskripce fixních kombinací kardiovaskulárních (KV) léků v porovnání s volnými kombinacemi je spojena s lepší adherencí, dlouhodobým dodržováním léčby (tj. vyšší perzistencí na léčbě), ale také s vyšším podílem pacientů, kteří dosáhnou cílových hodnot krevního tlaku (11). Převedení léčby z volné kombinace antihypertenziv na fixní kombinaci se odrazí nejen ve vyšší adherenci, ale také ve zlepšení kompenzace krevního tlaku (5).

Závěr

V kardiovaskulární prevenci je non-adherence velmi častá. Na tento problém je třeba se zaměřit, protože adherence významně ovlivňuje prognózu pacientů s KV onemocněním nebo zvýšeným

rizikem. Bylo doloženo, že mezi významné faktory ovlivňující adherenci patří počet užívaných tablet a výskyt vedlejších účinků léčiv. Zlepšení adherence proto můžeme docílit předepisováním fixních kombinací účinných látek a používáním léčivých přípravků s minimálním výskytem nežádoucích účinků. Důležitou součástí snahy o dosažení vysoké adherence je její pravidelná kontrola v každodenní praxi.

AT1 blokátory v léčbě hypertenze

Přednášel: doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Účinky AT1 blokátorů

Sartany využíváme v klinické praxi již od roku 1994. Tato antihypertenziva ovlivňují systém renin-angiotenzin, kde bloádou AT1 receptoru působí proti vazokonstrikci, retenci sodíku, aktivaci sympatiku, prozánětlivým dějům a zvýšení aldosteronu. Ponechávají neblokovaný AT2

receptor, jehož prostřednictvím angiotenzin II navozuje vazodilataci, natriurézu, regeneraci tkání a protizánětlivý efekt.

Studie s AT1 blokátory zaměřené na morbiditu a mortalitu byly provedeny většinou v porovnání s aktivním komparátorem, nejčastěji s ACEI, s cílem doložení non-inferiority (12–23). Starší placebem kontrolované práce prokázaly, že AT1 blokátory snižují KV mortalitu, výskyt složeného parametru zahrnujícího KV mortalitu nebo hospitalizace pro srdeční selhání a také celkovou mortalitu (24, 25). V porovnání s atenololem bylo doloženo snížení rizika cévních mozkových příhod (CMP) (26).

Mezi AT1 blokátory existují rozdíly např. z hlediska plazmatického poločasu, lipofily, afinity k receptorům nebo selektivní aktivace PPAR γ , která je spojena s antidiabetogenními účinky. Ve všech těchto parametrech dosahuje nejvyšších hodnot telmisartan (27–34). Telmisartan patří spolu s erposartanem a valsartanem k AT1 blokátorům, které nejsou metabolizovány systémem CYP2C9, a jejich hladina proto není ovlivňována užíváním léků, které tento enzym inhibují (amiodaron, fluvastatin, lovastatin, trimethoprim, fluconazol), indukují (rifampicin) nebo jsou jeho substráty (diclofenac, ibuprofen, rosiglitazon, glipizid).

AT1 blokátory zasahují do všech fází KV kontinua počínaje potlačením hypertenze, aterosklerózy a hypertrofie levé komory (studie LIFE s losartanem a VALUE s valsartanem), přes snížení rizika infarktu myokardu a CMP či remodelace levé komory (telmisartan ve studii ONTARGET, PROfESS nebo TRANSCEND), po účinky proti dilataci levé komory, kognitivní dysfunkci, měštnavému srdečnímu selhání, recidivě CMP či úmrtí (valsartan ve studiích ValHeFT a VALIANT, candesartan ve studii CHARM) (35–37).

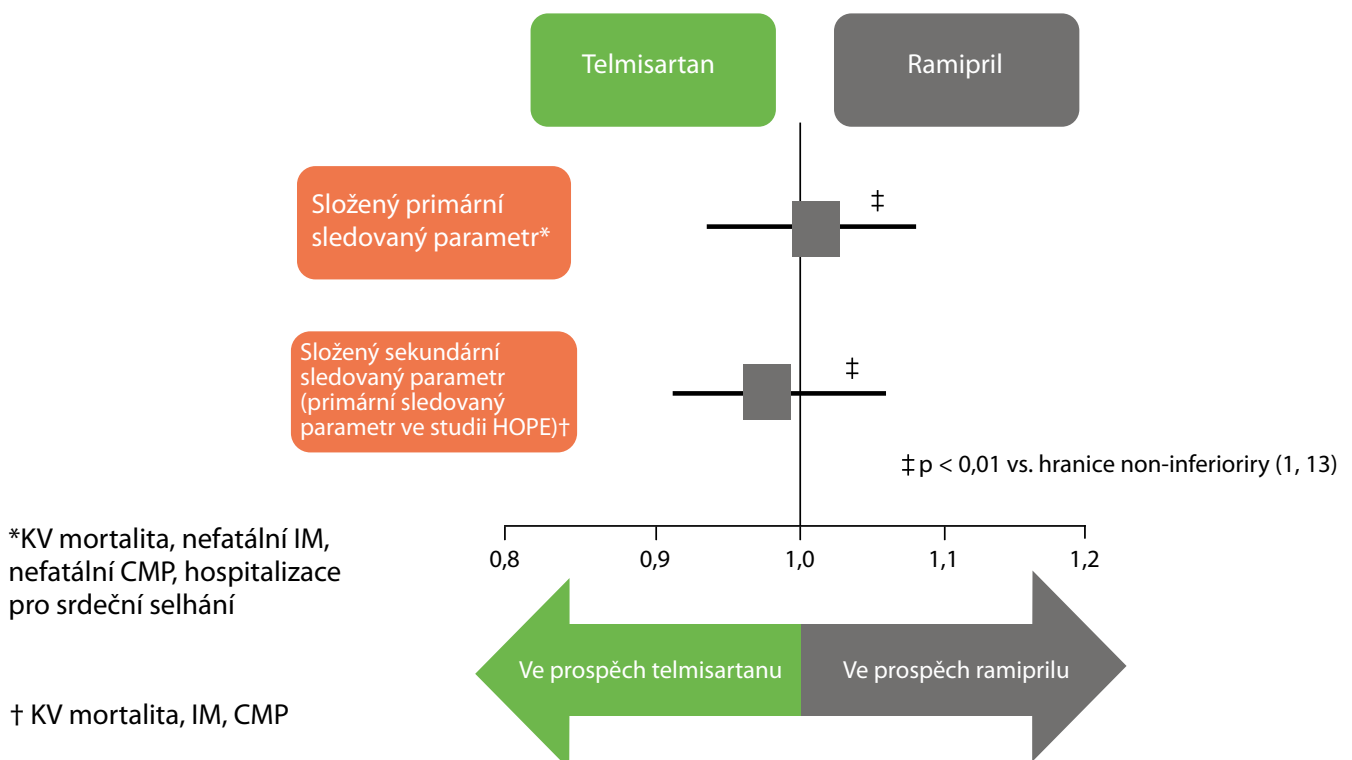
Porovnání AT1 blokátorů a ACE inhibitorů

Antihypertenzní účinnost AT1 blokátorů doložila metaanalýza placebem kontrolovaných studií s ambulantním monitorováním krevního tlaku (38). Porovnání AT1 blokátorů s ACEI nabízí např. studie ONTARGET. Hodnotila telmisartan a ramipril v sekundární KV prevenci a ukázala srovnatelné snížení výskytu složeného sledovaného parametru zahrnujícího KV mortalitu, nefatální infarkt myokardu (IM), hospitalizace pro srdeční selhání a nefatální CMP. Významný a srovnatelný pokles byl zjištěn také u sekundárního složeného sledovaného parametru, který zahrnoval KV mortalitu, IM, a CMP (Obr. 3) (39). Nejčastějším důvodem vysazení ramiprilu byl suchý dráždivý kašel (> 35 % pacientů) a angioedém (0,1–0,7 % pacientů). Mezi další nežádoucí účinky ACEI patří nauzea, zvracení, průjem, bolesti svalů, bolest hlavy či vyrážka. Tyto nežádoucí příhody jsou při podávání AT1 blokátorů méně časté nebo vzácné.

AT1 blokátory a ACEI porovnávala také metaanalýza výsledků léčby u více než čtvrt milionu pacientů s hypertenzí bez srdečního selhání. Obě třídy antihypertenziv vykázaly srovnatelný účinek na snížení celkové mortality, KV mortality, rizika IM, CMP, anginy pectoris, srdečního selhání, nutnosti revaskularizace, nově vzniklého diabetu či zhoršení funkce ledvin. Léčba AT1 blokátory byla ale provázena významně nižším výskytem nežádoucích účinků (40). Přehled četnosti nežádoucích účinků AT1 blokátorů a ACEI dle SPC ukazuje Tab. 1.

AT1 blokátory i ACEI tedy poskytují stejnou KV ochranu, účinně snižují krevní tlak a jedná se o nejlépe tolerované třídy antihypertenziv. Již od roku 2008 je ale doloženo, že relativní riziko přerušení léčby během 1 roku po nasazení je vyšší u ACEI než u sartanů (41).

Obr. 3. Telmisartan vykázal ve studii ONTARGET podobnou účinnost jako ramipril při snížení rizika KV příhod (39)



Tab. 1. Četnost nežádoucích účinků AT1 blokátorů a ACEI dle SPC

Nežádoucí účinek	Sartan		ACE inhibitor			
	candesartan	telmisartan	ramipril	perindopril	trandolapril	lisinopril
kašel	velmi vzácné	méně časté	časté	časté	časté	časté
nausea	velmi vzácné	vzácné	časté	časté	méně časté	méně časté
průjem	není známo	méně časté	časté	časté	méně časté	časté
zvracení	nezaznamenáno	méně časté	časté	časté	vzácné	časté
myalgie	velmi vzácné	méně časté	časté	méně časté	není známo	není známo
bolest hlavy, závrať	časté	není známo	časté	časté	časté	časté
vyrážka	velmi vzácné	méně časté	časté	časté	méně časté	méně časté
bolesti břicha	nezaznamenáno	méně časté	méně časté	časté	vzácné	méně časté
angioedém	velmi vzácné	vzácné	méně časté	méně časté	vzácné	vzácné
artralgie	velmi vzácné	vzácné	méně časté	méně časté	vzácné	není známo

Doporučení pro léčbu hypertenze

ACEI nebo AT1 blokátory představují podle stávajících doporučení pro léčbu hypertenze terapii 1. volby bez ohledu na průvodní choroby, jako je chronické onemocnění ledvin, ICHS, srdeční selhání, fibrilace síní (42).

Cílem léčby hypertenze je snížení výskytu KV příhod. Doporučena je cílová hodnota TK naměřeného v ordinaci <140/90 mm Hg, optimální je rozmezí 120–130/70–80 mm Hg, u jedinců starších 65 let a při nefropatii pak 130–140/70–80 mm Hg. Těchto hodnot by mělo být dosaženo do 3 měsíců od zahájení léčby. Proto je již v době stanovení diagnózy hypertenze vhodné zvážit nasazení dvojkombinace antihypertenziv. Není třeba se bát ani fixních kombinací v iniciální léčbě, a to z důvodu větší antihypertenzní účinnosti v porovnání s monoterapií, minimalizace výskytu hypotenze, rychlejšího dosažení kompenzace krevního tlaku, lepší adherence k léčbě i prevence terapeutické inercie ze strany lékaře. V prvním kroku jsou doporučeny ACEI nebo AT1 blokátory v kombinaci s blokátorem kalciového kanálu (BKK) nebo diuretikem. Kombinace ACEI/AT1 blokátoru + BKK je doporučena volba s nejširším použitím, zejména u pacientů s vysokým KV rizikem spojeným s manifestní aterosklerózou, diabetem či nefropatií. Druhou doporučenou volbou v 1. kroku léčby hypertenze je kombinace ACEI/AT1 blokátoru + saluretika. Je vhodná zejména u starších nemocných a diabetiků. Ve 2. kroku léčby přistupujeme k trojkombinaci. Zde by nemělo chybět diuretikum, přičemž jeho dávka by měla být v případě rezistence titrována na nejvyšší tolerovanou. Ve 3. kroku se k ACEI/AT + blokátoru + BKK + diuretikum přidává spironolakton, α -blokátor nebo β -blokátor. Beta-blokátory by měly být navíc zváženy u pacientů se srdečním selháním, po IM nebo s fibrilací síní.

Při výběru AT1 blokátoru lze vycházet z klinických charakteristik jednotlivých přípravků. Užívání losartanu je spojeno s nižším rizikem výskytu dny, protože snižuje hladinu kyseliny močové v séru o 20–25 %. Telmisartan má doložený vliv na PPAR- γ receptory a díky tomu vykazuje pozitivní vliv na metabolické parametry (hladinu LDL

cholesterolu, triglyceridů, glykovaného hemoglobinu). Candesartan se váže pevněji na AT1 receptor a setrvává na receptoru po delší dobu než ostatní sartany. Valsartan je spojen s významně nižším rizikem vzniku diabetu než amlodipin.

Závěr

AT1 blokátory patří mezi třídy antihypertenziv s širokým indikačním spektrem doporučené již od 1. kroku léčby. Poskytují stejně účinnou KV ochranu jako ACEI při nižším riziku vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků. Nabízejí dostatečně velký výběr molekul s mírně odlišnými vlastnostmi, což umožňuje individualizaci léčby. Doporučeny jsou jejich kombinace s BKK či diuretiky.

AT1 blokátory v léčbě dalších kardiovaskulárních onemocnění

Přednášel: prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Kromě antihypertenzní účinnosti ovlivňují AT1 blokátory prostřednictvím svého mechanismu účinku také endoteliální buňky, hladké svalové buňky cév, lipidy, koagulaci a monocytů. Díky tomu příznivě působí proti dysfunkci endotelu, tvorbě aterosklerotických plátů, jejich rupturám a následnému vzniku trombózy (43). Pomáhají také chránit funkce plic a mozku. Pandemie covidu-19 ukázala, že AT1 blokátory a ACEI mají neutrální nebo dokonce příznivý vliv na riziko těžkého průběhu infekce SARS-CoV-2 nebo úmrtí na toto onemocnění (44).

AT1 blokátory u pacientů se srdečním selháním

Hypertenze je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání. Ve Framingham Heart Study mělo 92 % pacientů se srdečním selháním hypertenzi (45). Rozlišujeme srdeční selhání se sníženou, hraniční a zachovanou ejekční frakcí. Bylo však doloženo, že 5letá mortalita pacientů je nezávislá na hodnotě ejekční frakce (46). Farmakoterapie

používaná u pacientů se sníženou ejekční frakcí by tedy měla být podávána i u nemocných se zachovanou ejekční frakcí (47).

Spojitost mezi hypertenzí a srdečním selháním dokládá také fakt, že všechny léky používané v léčbě srdečního selhání snižují krevní tlak (diuretika, ACEI, AT1 blokátory, ARNI, β -blokátory, antagonisté aldosteronu, inhibitory SGLT2). Ve studii CHARM vedl candesartan k hraničně statisticky významnému snížení rizika úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání v porovnání s placebem. Když byly ale do primárního složeného sledovaného parametru zahrnuty nejen první, ale i následné hospitalizace pro srdeční selhání, bylo snížení rizika při podávání candesartanu již statisticky významné (HR = 0,75, CI 0,62–0,91, p = 0,003) (48). Ve studii I-PRESERVE nebyl zjištěn statisticky významný přínos irbesartanu v porovnání s placebem na celkovou mortalitu nebo riziko hospitalizace z KV příčin (549). Nedávno provedená reanalýza této studie ale ukázala, že po zohlednění prognostických faktorů přítomných při zahájení léčby irbesartan statisticky významně snižuje jak výše uvedený primární sledovaný parametr (HR = 0,89, 95% CI 0,80–0,99, p = 0,033), tak složený parametr zahrnující KV mortalitu a riziko hospitalizace z KV příčin (HR = 0,87, 95% CI 0,77–0,99, p = 0,039) (50).

Podle nových doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2021 jsou i u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí jako iniciační terapie hypertenze vhodné AT1 blokátory nebo ACEI.

AT1 blokátory a fibrilace síní

Vzhledem k doloženému snížení rizika vzniku fibrilace síní jsou ACEI a AT1 blokátory preferovány v prevenci tohoto onemocnění. Bylo prokázáno, že u léčených hypertoniků snižuje telmisartan riziko recidivy fibrilace síní v průběhu 1 roku více než amlodipin nebo ramipril (Obr. 4) (51). Metaanalýza 4 studií, které hodnotily vliv telmisartanu na riziko recidivy fibrilace síní u pacientů s hypertenzí v porovnání s amlodipinem, ramiprilem, nifedipinem a carvedilolem, ukázala statisticky významný přínos telmisartanu (HR = 0,54, 95% CI 0,34–0,86) (52).

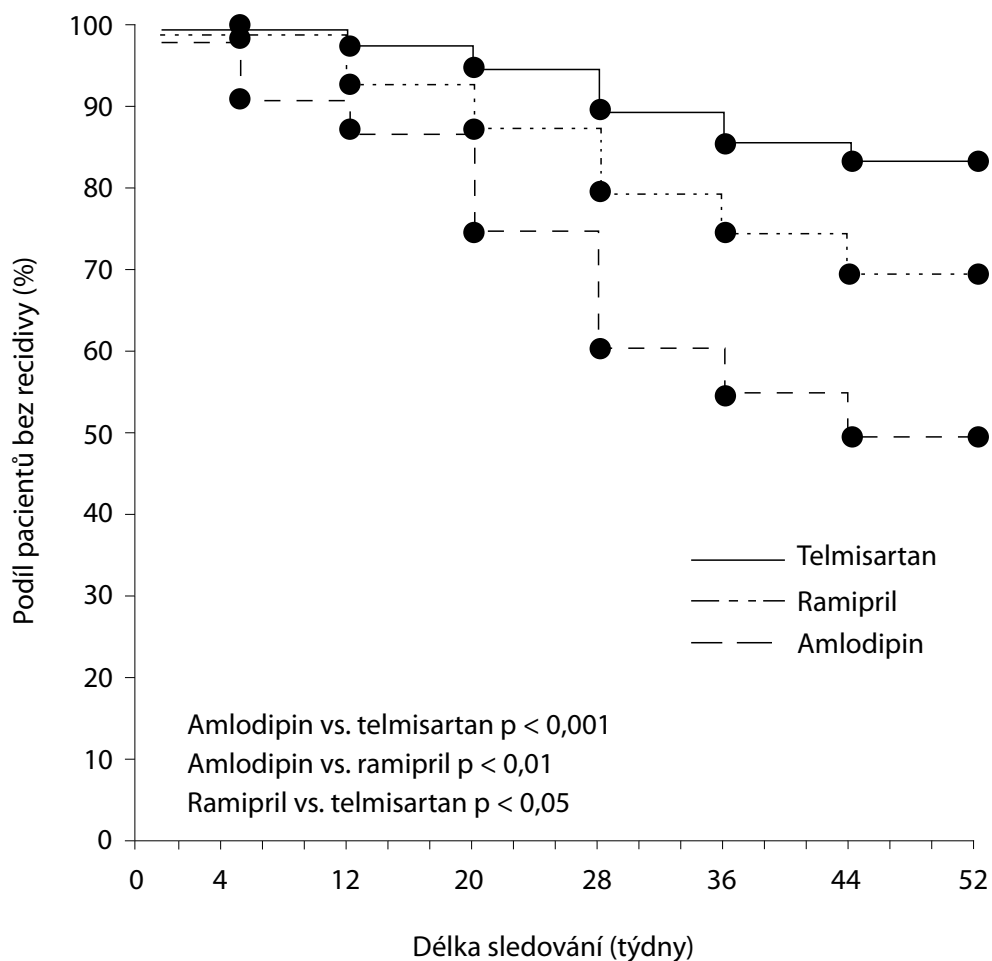
AT1 blokátory u pacientů s CHOPN

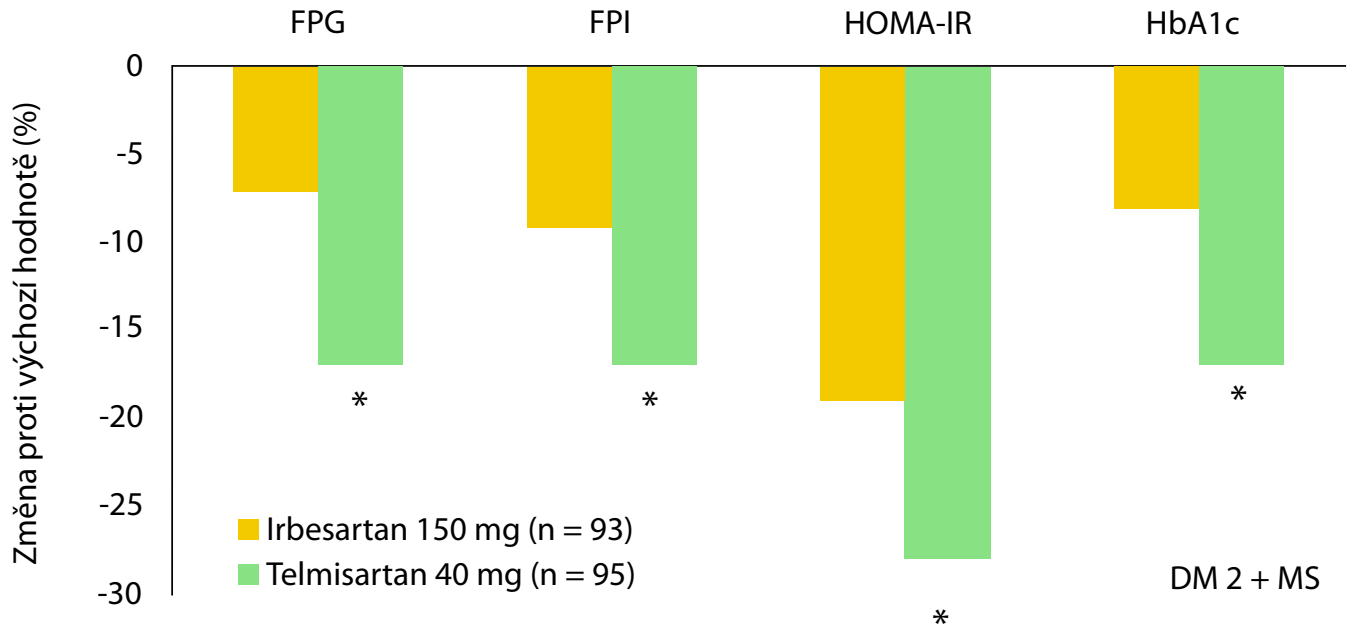
Hypertenze je nejčastější komorbiditou pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). U těchto nemocných je doporučeno snížení krevního tlaku na hodnoty < 130/80 mm Hg (ve vyšším věku na < 140/80 mm Hg). Léčba hypertenze by u nich měla zahrnovat AT1 blokátor + BKK anebo diuretikum, přičemž u pacientů s ICHS nebo srdečním selháním by mělo být zváženo podávání β -blokátorů (53).

AT1 blokátory a renální funkce

AT1 blokátory prokázaly v porovnání s BKK potenciální nefroprotektivní účinky v podobě významného snížení rizika vzniku proteinurie. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) bývá hypertenze často rezistentní

Obr. 4. Snížení rizika recidivy fibrilace síní během 1 roku léčby telmisartanem, ramiprilem nebo amlodipinem (51)



Obr. 5. Zlepšení metabolismu glukózy u pacientů s diabetem 2. typu a metabolickým syndromem při léčbě telmisartanem díky aktivaci PPAR γ receptorů (59)

a těžko terapeuticky ovlivnitelná. Metaanalýza studií, které hodnotily anti-hypertenzní účinnost AT1 blokátorů u pacientů s CKD, doložila významné snížení krevního tlaku, kterého bylo dosaženo při jejich podávání v mono-terapii i v kombinaci. Pozorován byl i příznivý vliv na proteinurii (54).

Metabolické účinky AT1 blokátorů

Telmisartan je jediný AT1 blokátor, který aktivuje PPAR γ receptory. Tím dosahuje snížení inzulínové rezistence a zlepšení metabolismu cukrů a tuků (55). Zlepšení metabolismu glukózy prokázal telmisartan u pacientů s diabetem a metabolickým syndromem ve 12měsíční studii v porovnání s irbesartanem, ve které vedl k většímu snížení glykémie nalačno, inzulínové rezistence a glykovaného hemoglobinu (Obr. 5) (56). Tyto příznivé metabolické účinky telmisartanu se mohly promítnout i do výsledků studie ONTARGET, ve které vedl telmisartan ke srovnatelnému

snížení rizika KV příhod jako ramipril, a to u populace pacientů s vysokým KV rizikem s hypertenzí i bez hypertenze (39).

Závěr

Blokátory AT1 receptorů jsou vhodné k léčbě všech typů hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství. Doporučeny jsou již v 1. kroku léčby. Vykazují nejlepší toleranci ze všech tříd antihypertenziv s nejnižším rizikem vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků. Zvláště vhodné jsou u pacientů s diabetickou i nediabetickou nefropatií, s diabetem, hypertrofií levé komory, systolickou dysfunkcí levé komory, se srdečním selháním či po infarktu myokardu. Jejich podávání by mělo být zvaženo u pacientů s fibrilací síní, s kašlem při užívání ACEI nebo s CHOPN. Kontraindikovány jsou v těhotenství, u hyperkalemie a bilaterální stenózy renálních tepen.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014 Dec 7; 35(46): 3267-3276.
- Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29; 124(7): 1124-1140.
- Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the anti-hypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*. 2013 Dec; 31(12): 2455-2461.
- Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, et al. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2020 Jun; 38(6): 1165-1173.
- Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017 Jun; 69(6): 1113-1120.
- Rea F, Mella M, Monzio Compagnoni M, et al. Women discontinue antihypertensive drug therapy more than men. Evidence from an Italian population-based study. *J Hypertens*. 2020 Jan; 38(1): 142-149.
- Collet JP, Montalescot G, Steg PG, et al. Clinical outcomes according to permanent discontinuation of clopidogrel or placebo in the CHARISMA trial. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009 Jun-Jul; 102(6-7): 485-496.
- Herttua K, Martikainen P, Batty GD, Kivimäki M. Poor Adherence to Statin and Antihypertensive Therapies as Risk Factors for Fatal Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 5; 67(13): 1507-1515.
- Corrao G, Rea F, Ghirardi A, et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension*. 2015 Oct; 66(4): 742-749.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016 Oct; 34(10): 1921-1932.
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Feb; 77(2): 692-705.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005 Jun; 36(6): 1218-1226.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20; 345(12): 870-878.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20; 345(12): 851-860.
- Carson P, Massie BM, McKelvie R, et al; I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail*. 2005 Oct; 11(8): 576-585.

 **Carzap**[®]
candesartan cilexetil

 **CARAMLO**[®]
candesartan cilexetil - amlodipini besilas

 **Tezefort**[®]
TELMISARTAN + AMLODIPINE

 **TEZEO**[®]
telmisartan



**SARTANY JSOU ANTIHYPERTENZIVA,
KTERÁ JSOU SROVNATELNÁ S INHIBITORY ACE
Z HLEDISKA ÚČINNOSTI A VLIVU NA:**



- ♥ **Celkovou mortalitu**
- ♥ **KV mortalitu**
- ♥ **KV příhody¹**

**SARTANY ALE MAJÍ MÉNĚ
NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ
A TO V POROVNÁNÍ NEJEN
S INHIBITORY ACE, ALE SE VŠEMI
TŘÍDAMI ANTIHYPERTENZIV!²**

zENTIVA

16. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al; Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15; 44(6): 1175-1180.
17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20; 345(12): 861-869.
18. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6; 355(9215): 1582-1587.
19. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002 Sep 7; 360(9335): 752-760.
20. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23; 359(9311): 995-1003.
21. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6; 345(23): 1667-1675.
22. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13; 349(20): 1893-906.
23. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004 Jun 19; 363(9426): 2022-2031.
24. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(23): 1667-1675.
25. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 777-781.
26. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311): 995-1003.
27. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000 Feb 19; 355(9204): 637-645.
28. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens*. 2002 May; 16 Suppl 2: S13-S16.
29. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2005; 25(1): 41-46.
30. Wiene W, Huel N, Van Meel JC, et al. Pharmacological characterization of the novel non-peptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol*. 1993 Sep; 110(1): 245-252.
31. Song JC, White M. Olmesartan medoxomil (CS-866) : An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary*. 2001 July; 36 (7): 487-499.
32. Asmar R. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. *Int J Clin Pract*. 2006 Mar; 60(3): 315-320.
33. Israilli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000 Apr; 14 Suppl 1: S73-S86.
34. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*. 2004 May; 43(5): 993-1002.
35. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006 Dec 19; 114(25): 2850-2570.
36. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991 Apr; 121(4 Pt 1): 1244-1263.
37. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17; 364(9438): 937-952.
38. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2007 Jul; 25(7): 1327-1336.
39. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10; 358(15): 1547-1559.
40. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jan; 91(1): 51-60.
41. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008; 26: 819-824.
42. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct; 36(10): 1953-2041.
43. Volpe M, Savoia C, De Paolis P, et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Nov; 13 Suppl 3: S173-S178.
44. Štrauch B. Blokátory reninangiotenzinového systému a COVID19. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*. 2021;11(1):4-7.
45. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996 May 22-29; 275(20): 1557-1562.
46. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14; 70(20): 2476-2486.
47. Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, et al. Medical Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*. 2020 Jan; 75(1): 23-32.
48. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan; 16(1): 33-40.
49. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4; 359(23): 2456-2467.
50. Ferreira JP, Dewan P, Jhund PS, et al. Covariate adjusted reanalysis of the I-Preserve trial. *Clinical Research in Cardiology* 2020; 109: 1358-65
51. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012 Mar; 17(1): 34-43.
52. Pan G, Zhou X, Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2014 Aug; 32(4): 184-188.
53. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020 Jun; 38(6): 982-1004.
54. Burnier M, Lin S, Ruilope L, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on blood pressure and renal function in patients with concomitant hypertension and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Press*. 2019 Dec; 28(6): 358-374.
55. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*. 2004 May; 43(5): 993-1002.
56. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res*. 2006 Nov; 29(11): 849-856.

Co by měl vědět každý internista o fibrilaci síní

Dalším sdělením týkajícím se problematiky léčby kardiovaskulárních onemocnění bylo téma léčby fibrilace síní, které na XXIX. kongresu ČIS odpřednášel docent MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.

Fibrilace síní je nejrozšířenější supraventrikulární arytmie v dospělé populaci – zvláště u lidí nad 60 let věku. Její incidence i prevalence se neustále zvyšuje. Každý třetí Evropan, který je nyní ve věku 55 let, bude s největší pravděpodobností trpět fibrilací síní.

Význam fibrilace síní je značný, neboť přímo negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů a vede k velkému výskytu rizika komplikací, z nichž nejzávažnější je ischemická cévní mozková příhoda.

Rizikové faktory pro vznik fibrilace síní jsou velmi podobné obecným rizikovým faktorům pro vznik kardiovaskulárních chorob. Zejména pak strukturální poškození srdce, které je u těchto pacientů tolik časté, je jedním z největších rizikových faktorů pro vznik této arytmie.

Základní postupy léčby u pacientů s fibrilací síní jsou:

- prevence tromboembolických komplikací – léčbu volíme s ohledem na CHA₂DS₂VASc skóre a HAS-BLED skóre,
- kontrola symptomů (kontrola rytmu a frekvence – rhythm control a rate control),
- ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů a komorbidit.

Kauzální léčbou fibrilace síní je pak katetrizační ablace, která se však obvykle užívá u mladších pacientů bez významnějších kardiovaskulárních komorbidit.

Obecně u pacientů s fibrilací síní je velmi žádoucí ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů a komorbidit.

Z betablokátorů užívaných ke kontrole tepové frekvence u fibrilace síní je výhodný bisoprolol, který dobře působí na pokles krevního tlaku i tepové frekvence. Na rozdíl od nebivololu či carvedilolu má lepší bradykardizující i antihypertenzivní efekt. Výhodou bisoprololu je rovněž jeho kardioselektivita a metabolická neutralita.







Výhodná je fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu, zejména u lehké a středně těžké arteriální hypertenze.

I v současné době máme velmi široké pole působnosti pro zlepšování péče o pacienty s fibrilací síní, a to zejména díky screeningu s použitím moderních technologií a výpočetní techniky, která je schopna měření tepové frekvence a krevního tlaku na dálku.

Nutné je pamatovat také na velmi nedostatečnou compliance u pacientů při užívání chronické medikace. Dle provedených studií

Obr. 1. Význam fibrilace síní a komorbidity, které způsobuje

Význam fibrilace síní SYMPTOMY & PROGNOZA

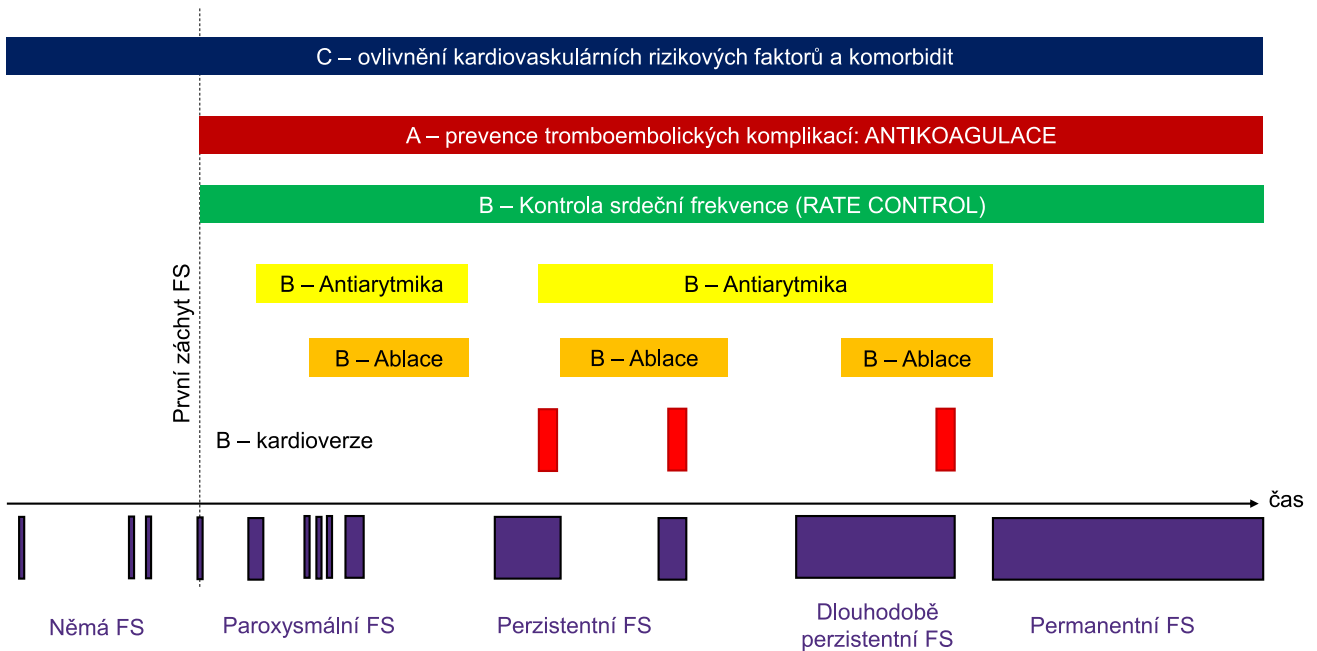
Mortalita 	HR 1,5–3,5	Srdeční selhání Komorbidity CMP/SE	Demence/ kognitivní deficit 	HR 1,6/1,4	Léze v bílé hmotě Hypoperfuze Mikroembolizace
CMP 	20–30 % ischem. CMP spojení s FS	Kardioembolizace Ateroskleróza	Deprese 	16–20 %	Symptomy + ↓ QoL NÚ léků
Dysfunkce LK / srdeční selhání 	20–30 % pacientů s FS	Rychlá komorová odpověď Nepravidelná kontrakce komor Komorbidity	Snížená kvalita života 	> 60 %	Symptomy Komorbidity Medikace
			Hospitalizace 	10–40 % ročně	Léčba FS Léčba komplikací

CMP – cévní mozková příhoda; SE – systémová embolizace; HR – poměr rizik; LK – levá komora; FS – fibrilace síní; QoL – kvalita života; NÚ – nežádoucí účinek

ESC AFIB guidelines. European Heart Journal (2020) 00, 1–125

Obr. 2. Strategie terapeutického přístupu u pacientů s fibrilací síní

Postup léčby u nemocných s FS



Obr. 3. Rizikové faktory ovlivňující úspěch katetrační ablace fibrilace síní



ESC AFIB guidelines. European Heart Journal (2020) 00, 1-125

je noncompliance pacientů velmi významným rizikovým faktorem. Např. pouze 10 % pacientů se srdečním selháním plně dodržuje předepsanou léčbu. 20 % hospitalizací a 64 % opakovaných hospitalizací pro srdeční selhání je způsobeno špatnou adhezencí k farmakoterapii. Dle studie EUROASPIRE V až 60 % pacientů po infarktu myokardu nemá v České republice kontrolovaný krevní tlak.

Čím více léků pacient užívá, tím je vyšší riziko horší adherence k léčbě. Špatná adherence k terapii je spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Fixní lékové kombinace zvyšují compliance až o 54 % a zlepšují tím i prognózu pacienta.

Obr. 4. Compliance pacientů léčených pro fibrilaci síní

Léčba symptomů nemusí být problém

- Limitace: nežádoucí účinky antiarytmik

Adherence k léčbě rizikových faktorů a komorbidit

- „Co nebolí, to se neléčí“ (hypertenze, dyslipidemie...)
- Polypragmatie
- Větší množství užívaných tablet

Adherence k režimovým opatřením

- Udržení abstinence alkoholu
- Redukce hmotnosti a její udržení

Adherence k antikoagulační léčbě u NOAC

- Některé dvě dávky denně (více než warfarin)
- Omezená možnost objektivizace užívání NOACs (srovnání s INR u warfarinu)

Motivace pacientů

Vysvětlení problematiky

Programy pro rizikové pacienty

Optimalizace léčby

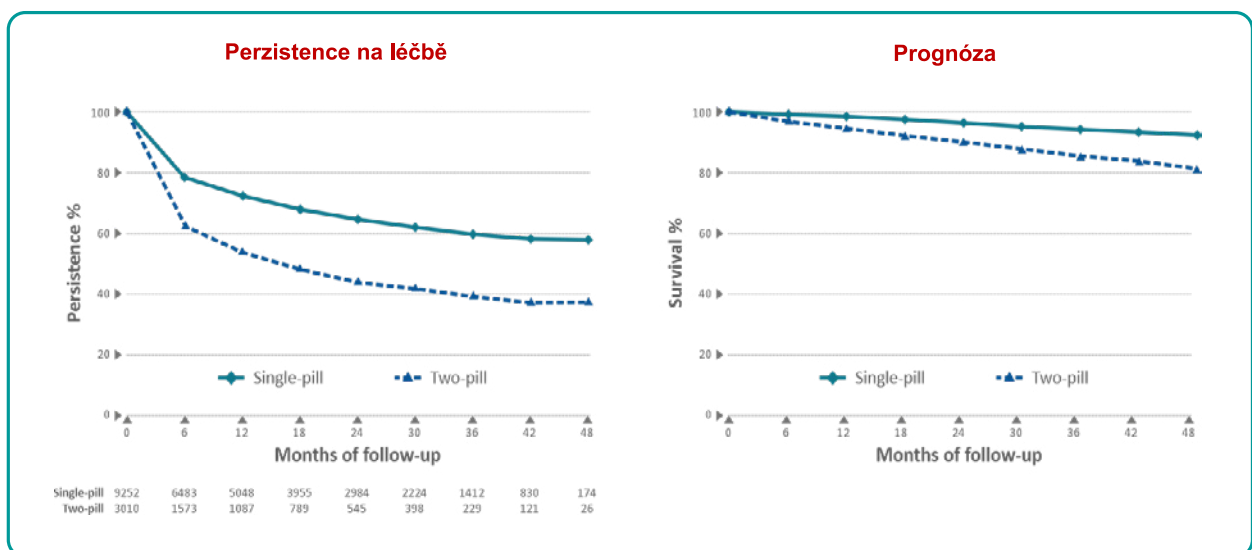
Fixní kombinace léků

Názor prezentujícího

Obr. 5. Vliv fixních kombinací léčiv na compliance pacientů k léčbě

Fixní kombinace zvyšuje compliance o 54 % a zlepšuje prognózu

Srovnání fixní kombinace vs. volná kombinace



Simons LA, et al. Current Medical Research and Opinion 2017, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1367275>.

Závěr

Problematika fibrilace síní je komplexní – v terapii užíváme ABC přístup. Jedná se o heterogenní a multifaktoriální onemocnění s řadou komplikací (od symptomů arytmiie přes ischemickou CMP po kognitivní dysfunkci). Základními kroky v léčbě jsou: antikoagulace, kontrola frekvence a rytmu a intervence rizikových faktorů a komorbidit. Významným

krokem ke zlepšení péče o pacienty s fibrilací síní je screening fibrilace síní u rizikové populace. Dále je důležité pracovat na zlepšení adherence nemocných k léčbě, přičemž v tomto ohledu lze s výhodou využívat fixní lékové kombinace. Důležitá, ale u pacientů nejméně oblíbená, je rovněž nefarmakologická intervence.

Zpracovala: MUDr. Růžena Ševčíčová

Obézní hypertonik a jeho kardiovaskulární riziko – výzva nejen pro primární péči

Jednou z dalších přednášek, které zazněly na XXIX. kongresu ČIS, bylo téma léčby kardiovaskulárních onemocnění. Sdělení týkající se problematiky obézních hypertoniků a jejich kardiovaskulárního rizika přednesl MUDr. Jaromír Ožana.

Arteriální hypertenze a obezita jsou dvě onemocnění, která vídáme u pacientů velmi často souběžně. Značná část pacientů totiž splňuje rovněž kritéria metabolického syndromu, kam arteriální hypertenze i obezita abdominálního typu patří. Obezita samotná je pak rizikovým faktorem pro vznik arteriální hypertenze. Téměř každý hypertonik má další metabolické rizikové faktory – obezita je jedním z nejčastějších (týká se až 75 % hypertoniků).

I pacient s nižším stupněm arteriální hypertenze se nachází ve vyšším stupni kardiovaskulárního rizika, pokud současně trpí obezitou. Souběh rizikových faktorů zvyšuje riziko orgánového poškození a vzniku kardiovaskulárních příhod. Prevalence arteriální hypertenze a obezity v české populaci je značně vysoká. Arteriální hypertenzí trpí 50 % mužů a 25 % žen. Obezitou trpí 22 % mužů a 25 % žen.

Pokud pacient hypertonik trpí zároveň obezitou (zejména abdominální – typ „jablko“), je u něj mnohem náročnější kontrola hodnot krevního tlaku. Dále má tento pacient mnohem vyšší riziko pro vznik kardiovaskulárních příhod a renálních komplikací. Dochází u něj častěji k retenci tekutin a soli. Rovněž je vyšší tendence k otokům dolních končetin.

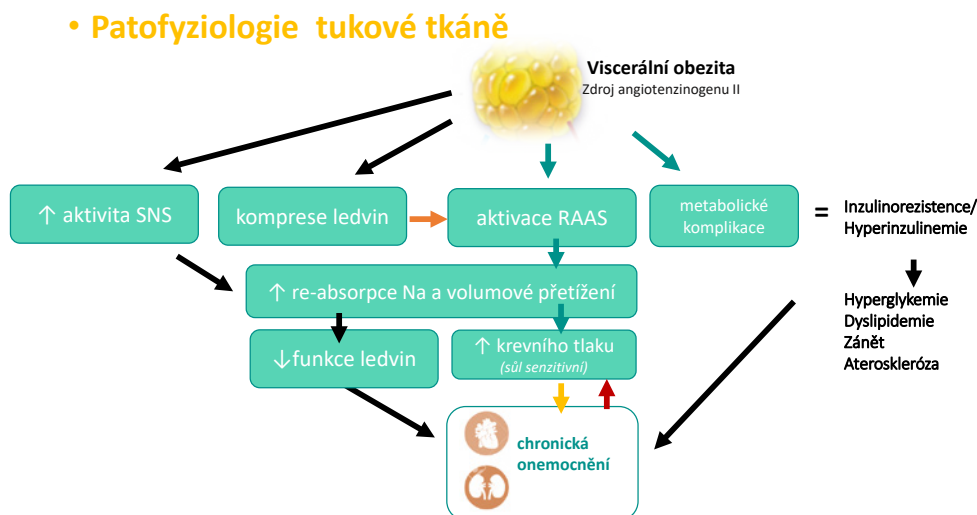
Nezanedbatelnou komplikací je také problematické měření hodnot krevního tlaku. Při měření krevního tlaku u obézního pacienta je zapotřebí velké manžety s větším obvodem i průměrem, ale i přesto se často setkáváme s nepřesnostmi při měření.

Potíže obézních hypertoniků často plynou z nezdravého životního stylu – tito pacienti mají často nadměrný denní příjem soli a nedostatek pohybové aktivity. Rovněž trpí závažnými komorbiditami, např. syndromem obstrukční spánkové apnoe. Dále může u těchto pacientů docházet pro množství komorbidit k polypragmazií a hypertenze bývá v těchto případech často rezistentní na terapii.

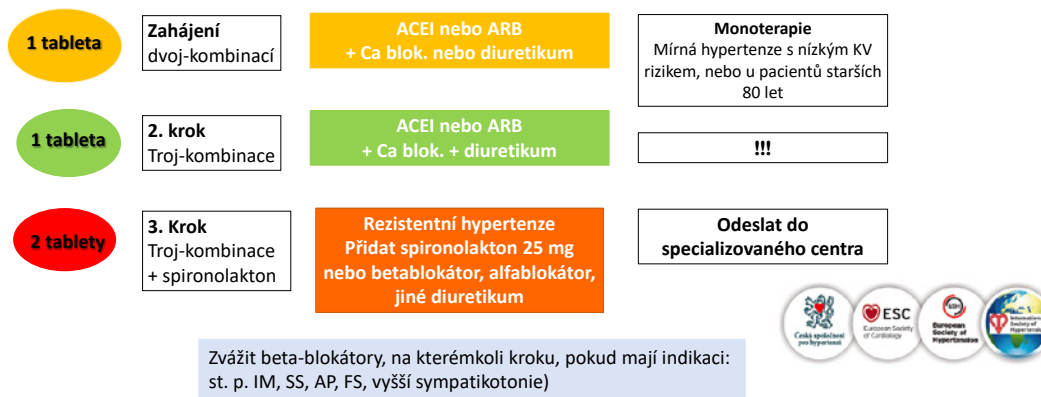
Další problémy u obézních pacientů, které nelze opomenout, bývají s metabolismem léků. Při terapii se setkáváme s problémem velkého distribučního objemu. Časté jsou také poruchy jaterních funkcí, a z toho plynoucí poruchy metabolismu podávaných léčiv – obézní pacienti totiž velmi často trpí rovněž nealkoholickým ztukováním jater. Další potíže pak působí poruchy renálních funkcí.

Samotná tuková tkáň je pak metabolicky aktivním „orgánem“ a její působení na metabolismus vede k řadě komplikací – ke vzniku hyperlipidemie, inzulinové rezistence, ateroskleróze atd. Tímto patofyziologickým

Obr. 1. Patofyziologický mechanismus vlivu tukové tkáně na rozvoj metabolického syndromu (včetně arteriální hypertenze)



Zdroj: da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. *Can J Cardiol* 2020;36:671-682.
Wakako Kawarazaki et al. *Amer J Hypert* 2016;29:415.

Obř. 2. Poslední evropská doporučení pro léčbu hypertenze z roku 2018**Cílové hodnoty:**

- do 65 let věku pod 130/80 ne pod 120/70
- U starších STK 130–139

Dosažení cílových hodnot TK je třeba do 3 měsíců!

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.

Tab. 1. Léčba hypertenze u obézního pacienta – souhrn

Farmakoterapie:
1. Fixní dvojkombinace: Inhibitor ACE (sartan) + BKK nebo I-ACE + indapamid
2. Fixní trojkombinace : I-ACE + BKK + diuretikum
3. A) Fixní trojkombinace + spironolakton (eplerenon) – při nesnášenlivosti: B) IACE + BKK + amilorid
4. Ke čtyřkombinaci A nebo B + moxonidin

Beta-blokátor – individuálně: při větší tachykardii, v sekundární prevenci KVO u srdečního selhání

mechanismem pak dochází k jakémusi začarovanému kruhu s dalším poškozováním orgánů.

Kombinace srdečních, renálních a metabolických poruch se pak navzájem potencují a působí negativně na progresi onemocnění.

Rizika kombinace obezity a arteriální hypertenze jsou značná.

Tito pacienti mají vysoké kardiovaskulární, metabolické i renální riziko. Častěji u nich dochází ke vzniku diabetu 2. typu a makrovaskulárním i mikrovaskulárním komplikacím. Dále se pacienti potýkají se srdečním a renálním selháním. Rovněž dochází k častějšímu výskytu maligních nádorů a časnějšímu nástupu demence.

Zajímavou skutečností je, že v guidelines pro terapii arteriální hypertenze není uvedena žádná specifická antihypertenzní léčba u obézních hypertoniků.

Terapeutické aspekty u obézních hypertoniků

- Nefarmakologické:
 - racionální stravovací návyky,
 - dostatečná pohybová aktivita,
 - chirurgické metody (bariatrické operace).
- Farmakologické:
 - farmakoterapie obezity: antiobezitika,
 - farmakoterapie hypertenze: antihypertenziva.

Principy léčby arteriální hypertenze u obézních pacientů vyplývají z patofyziologických mechanismů zvyšování krevního tlaku u obézních jedinců. Jednak dochází k retenci soli a expanzi krevního objemu, což vede ke zvýšení srdečního výkonu. Dále pak bílá tuková tkáň působí

zvýšení činnosti systému renin-angiotensin-aldosteron, ale i zvýšení tonu sympatického nervového systému. Z těchto důvodů jsou léky první volby u obézních hypertoniků ACE-inhibitory.

Blokátory systému renin-angiotensin-aldosteron jsou základní léčkovou skupinou, která je zvláště výhodná pro obézní pacienty. Mají výhodný metabolický profil. Působí svým mechanismem účinku na klíčový patofyziologický mechanismus zvýšení krevního tlaku u obézního pacienta. Rovněž působí vazodilatačně.

Betablokátorů či diuretika snižují volumové přetížení. V kombinaci s blokátory renin-angiotensin-aldosteronového systému potencují jejich antihypertenzivní účinek. Obézní pacienti mají rovněž zvýšenou tendenci k otokům dolních končetin. Diuretika jsou výhodná pro snížení retence sodných iontů. Dle klinických doporučených postupů pro léčbu arteriální hypertenze jsou u obézních hypertoniků léky první volby indapamid a chlorthalidon (thiazidům podobná diuretika) díky jejich delší době působení a vlivu na snížení kardiovaskulárního rizika.

Efektivní je fixní dvojkombinace antihypertenziv perindopril-indapamid, kterou prokázala recentní studie FORSAGE. Tato dvojkombinace vedla ke snížení krevního tlaku již po dvou týdnech terapie. Do tří měsíců od zahájení léčby měly hodnoty krevního tlaku pod kontrolou již tři čtvrtiny pacientů s BMI nad 25 kg/m². U pacientů s historií cerebrovaskulárních onemocnění došlo během léčby založené na perindoprilu a indapamidu ke snížení celkového rizika hlavních vaskulárních příhod o 26 %. Pacienti s vyšším BMI (BMI ≥ 28) měli z léčby založené na perindoprilu a indapamidu větší benefit – došlo u nich ke snížení celkového kardiovaskulárního rizika o 31 %.

Při rezistentní arteriální hypertenzi u obézních pacientů lze do terapie přidat:

- spironolakton – dobrá odpověď u abdominální obezity a hypertenze,
- eplerenon,
- amilorid,
- moxonidin.

Zpracovala: MUDr. Růžena Ševčovičová

Tři úhrady dapagliflozinu v rukou internistů

Za podpory společnosti ASTRA ZENECA vzniklo sympozium o problematice úhrad dapagliflozinu v praxích internistů. Prvním přednášejícím byl MUDr. Škrha, který představil mechanismus účinku dapagliflozinu a popsal jeho úhrady zdravotními pojišťovnami v roce 2022.

Dalším sdělením týkajícím se dapagliflozinu bylo téma příznivého vlivu tohoto léku na renoprotekci, o čemž hovořil profesor Viklický.

Tři úhrady dapagliflozinu z pohledu internisty

Přednášel: MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF a VFN, Praha

Účinky dapagliflozinu

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT-2 receptoru. Jeho mechanismem účinku je snížení reabsorpce glukózy v proximálním tubulu ledvin. U osob s diabetem snižuje dapagliflozin glykovaný hemoglobin o 0,5–0,8 procentních bodů dle DCCT ve srovnání s placebem a jeho účinek je nezávislý na přítomnosti inzulínu. Dapagliflozin rovněž snižuje tělesnou hmotnost, obvod pasu, objem viscerálního i podkožního tuku. Dále také mírně snižuje hodnoty systolického krevního tlaku. V listopadu 2012 byl dapagliflozin jakožto první SGLT-2 inhibitor registrován pro terapii pacientů s diabetem 2. typu pod názvem Forxiga. Základní terapeutická dávka je 10 mg dapagliflozinu denně. Nicméně dapagliflozin disponuje i velmi významnými

neglykemickými účinky, proto jej s výhodou užíváme i u pacientů s onemocněním ledvin či u pacientů se srdečním selháváním.

Účinky dapagliflozinu jsou značné:

1) Kompenzace diabetes mellitus

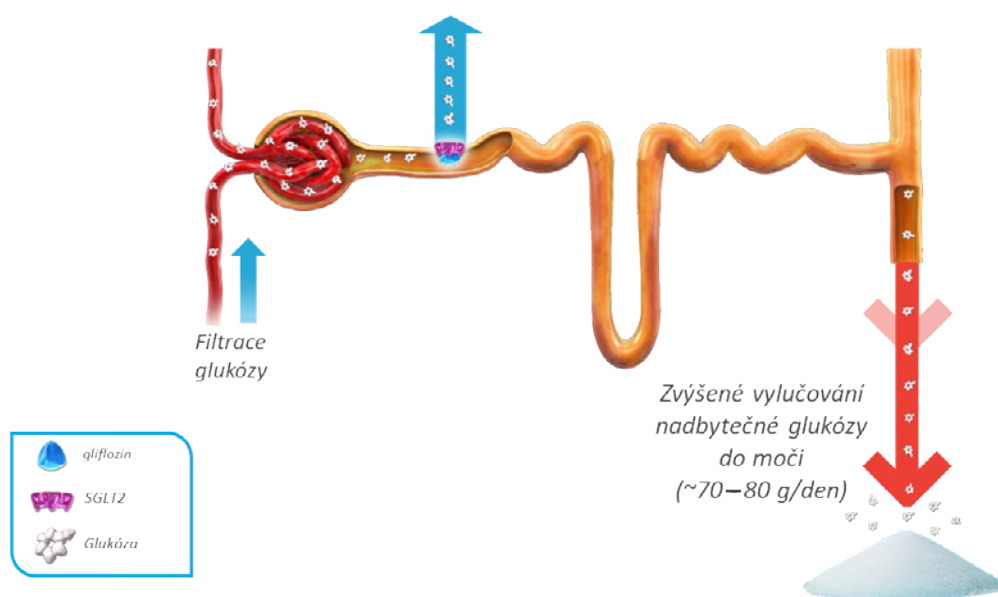
Účinkuje nezávisle na funkci β -buněk pankreatu, a je tedy nezávislý na sekreci inzulínu. Svým působením na ledviny vede k poklesu hodnot HbA1c (glykovaný hemoglobin). Velkou výhodou u diabetických pacientů je fakt, že nezvyšuje riziko hypoglykemie.

2) Redukce tělesné hmotnosti

Užívání dapagliflozinu vede k vylučování ~ 70 g glukózy/den, což odpovídá ztrátě 280 kcal/den (1 g glukózy = ~ 4 kcal). Dochází tedy k redukci tělesné hmotnosti, což je zejména u diabetické populace obvykle velice výhodné vzhledem k tomu, že značná část pacientů s diabetes mellitus 2. typu trpí rovněž obezitou.

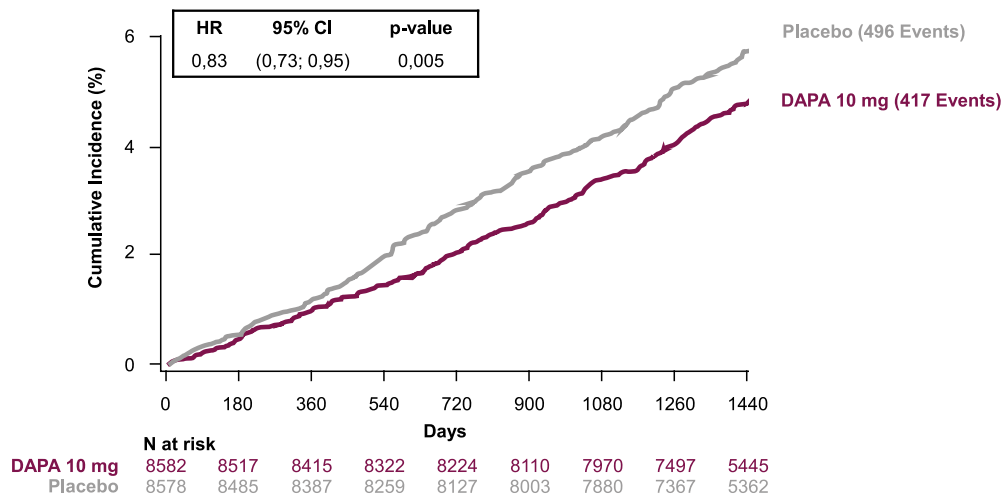
Obr. 1. Mechanismus účinku gliflozinů na ledviny

Dapagliflozin



Obr. 2. Výsledky studie DECLARE

DECLARE – primární cíl (kompozit hHF a KV úmrtí)



Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med.* 2018.

3) Snížení hodnot krevního tlaku

Dapagliflozin svým účinkem na ledviny zvyšuje diurézu a vede tím k významnému snížení systolického krevního tlaku.

u pacientů v sekundární, ale i v primární prevenci kardiovaskulárních komplikací a výrazné snížení rizika srdečního selhání. To vedlo k zařazení dapagliflozinu do úhrad nejen pro pacienty s diabetem, ale i pro pacienty se srdečním selháváním.

Studie DECLARE-TIMI 58

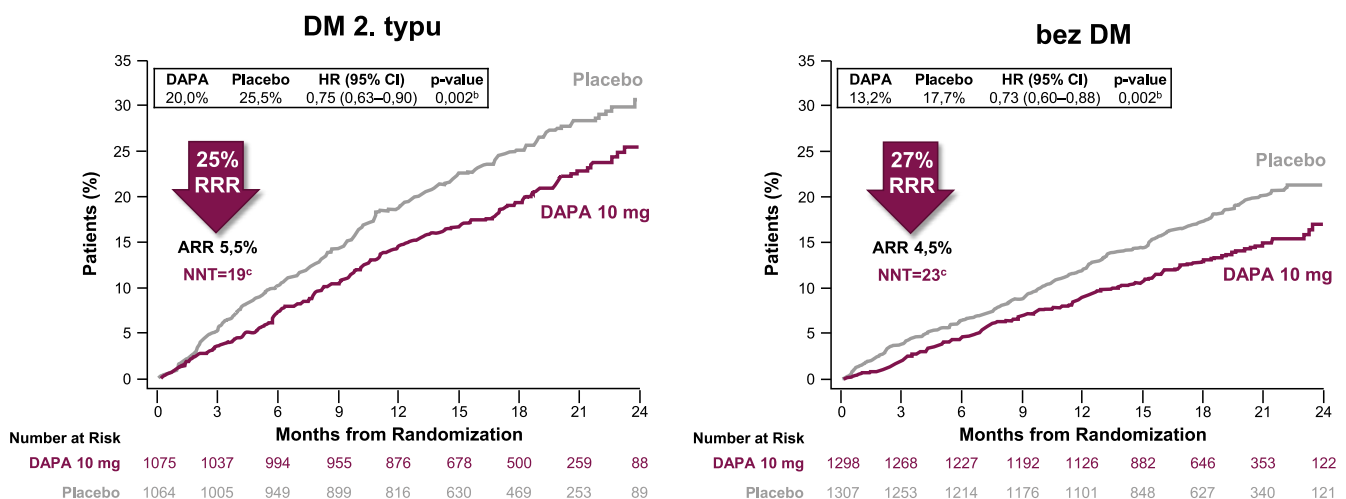
V roce 2018 proběhla jedna z nejrozsáhlejších studií týkající se pacientů s kardiovaskulárními chorobami a účinku dapagliflozinu u těchto pacientů. Tato randomizovaná, dlouhodobá, prospektivní studie s názvem DECLARE-TIMI 58 prokázala kardiovaskulární bezpečnost nejen

Studie DAPA-HF

v roce 2019 byla prezentována studie DAPA-HF. Jedná se o první studii zaměřenou na pacienty s HFrEF (srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí) bez ohledu na současnou přítomnost diabetu.

Obr. 3. Výsledky studie DAPA-HF

DAPA-HF: primární cíl (KV úmrtí n. hHF n. urgentní vyšetření HF)



Zdroj: McMurrayJJV, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008; 2. Packer, et al. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424.

Studie screenovala 8 134 nemocných a randomizovala 4 744 pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (< 40 %) na dapagliflozinu 10 mg (2 373 nemocných) a placebo (2 371 nemocných), přidáním ke standardní léčbě srdečního selhávání (ACE-inhibitory, All-antagonisté či sacubitril/valsartanem, beta-blokátory a blokátory mineralokortikoidních receptorů). Primárním cílovým ukazatelem bylo zhoršení srdečního selhávání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Polovina pacientů (58 %) neměla diabetes mellitus. Překvapivý je fakt, že nebyl zaznamenán rozdíl u nemocných s diabetes mellitus 2. typu či bez diabetu. Pro velmi příznivý vliv dapagliflozinu u pacientů se srdečním selháváním byly tyto léky zařazeny do úhrad právě i u pacientů se srdečním selháváním, a to bez ohledu na to, zda tito pacienti rovněž mají diabetes.

Studie DAPA-CKD

V roce 2020 byla prezentována studie DAPA-CKD, první studie s SGLT2 inhibitory zaměřená na sledování renálních funkcí u pacientů bez diabetu.

Studie DAPA-CKD splnila primární cíl. Prokázala, že dapagliflozin vede ke zlepšení renálních parametrů a snížení celkové mortality u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, nezávisle na přítomnosti diabetu.

Hlavním výsledkem studie je skutečnost, že dapagliflozin snižuje riziko selhání ledvin, úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhávání a také úmrtnost ze všech příčin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetem 2. typu nebo bez něj.

Studie DAPA-CKD testovala hypotézu, že léčba dapagliflozinem je účinnější než placebo při snižování rizika renálních a kardiovaskulárních

příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s diabetem 2. typu nebo bez něj). Jedná se o pacienty, kteří již dostávají jako základní terapii stabilní dávku buď inhibitoru enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE), nebo blokátoru receptorů pro angiotenzin (ARB).

Pacienti byli randomizováni do skupiny s 10 mg dapagliflozinu, respektive do skupiny s placebem, přičemž obě látky byly podávány jednou denně jako doplněk ke standardní léčbě (tj. k ACE-inhibitoru nebo ARB). Celkem 67,5 % pacientů zařazených do studie mělo zároveň diabetes 2. typu.

Dapagliflozin snížil oproti placebu všechny tři sekundární cílové parametry:

- 1) zhoršení funkce ledvin nebo úmrtí na selhání ledvin,
- 2) hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí,
- 3) úmrtnost ze všech příčin.

Výsledky studie potvrzují, že dapagliflozin je přínosný při léčbě pacientů s chronickým onemocněním ledvin, a to bez ohledu na současnou přítomnost diabetu 2. typu.

Úhrady dapagliflozinou zdravotními pojišťovnami v roce 2022

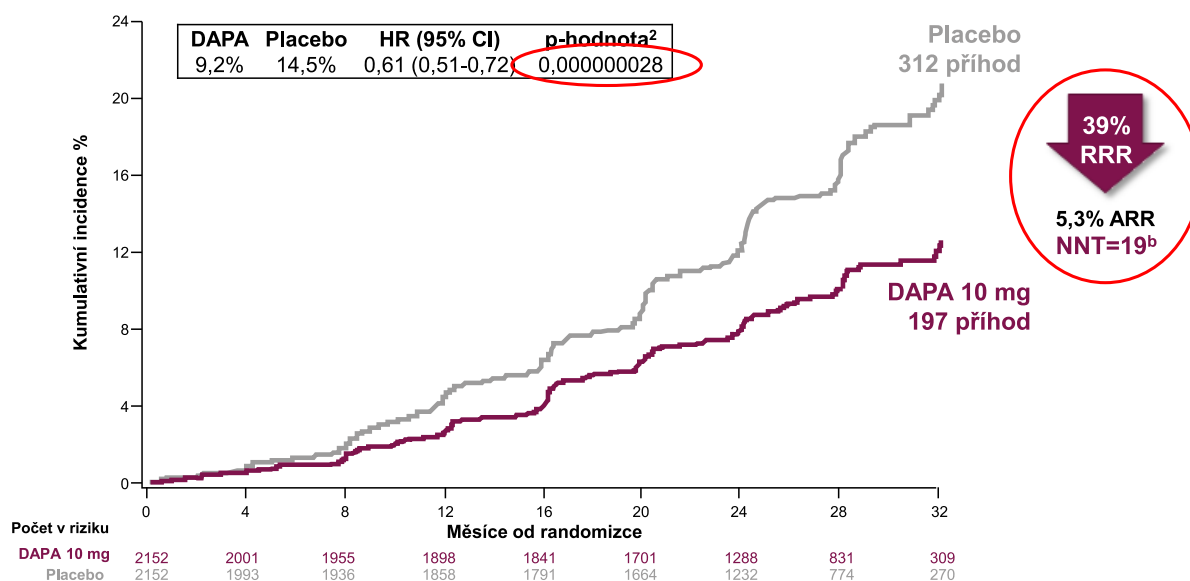
V roce 2022 lze dapagliflozin již předepsat pacientům, kteří splňují jeho indikační kritéria v těchto 3 oblastech:

1) Diabetes mellitus 2. typu:

- při hodnotách HbA1c > 60 mmol/mol,
- ordinující specializace: diabetologie, endokrinologie, vnitřní lékařství,
- balení: 30 a 90 tbl.

Obr. 4. Výsledky studie DAPA-CKD

DAPA-CKD: primární cíl (≥50% setrvalé snížení eGFR, ESKD, renální nebo KV úmrtí)



1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med*. 2020; 383:1436-1446; 2. Heerspink HJL. Presented at: ESC Congress – The Digital Experience; August 29 – September 1, 2020; 3. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274–282.

2) Srdeční selhání:

- srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí do 40 % (HF rEF s EF < 40 %) a léčba alespoň jedním inhibítorem ACE nebo inhibítorem AT1 receptoru nebo inhibítorem receptoru angiotenzinu a neprylisinu a zároveň beta-blokátorem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru,
- ordinující specializace: kardiologie, vnitřní lékařství,
- balení: 28 a 98 tbl.

3) Chronické onemocnění ledvin:

- chronické onemocnění ledvin s eGFR 0,4–1,25 ml/s (25–75 ml/min) + ACR 22–565 mg/mmol (200–5 000 mg/g),
- možno nasadit do eGFR > 0,4 ml/s (25 ml/min), hranice pro vysazení není,
- ordinující specializace: nefrologie, diabetologie, endokrinologie, vnitřní lékařství,
- balení: 30 a 90 tbl.

Závěr

Dle studií z recentní doby došlo k rozšíření úhrad dapagliflozinu. Indikace k jeho preskripci se rozšířily kromě diabetes mellitus 2. typu i na pacienty s chronickým srdečním selháním a pacienty s chronickým onemocněním ledvin bez současné přítomnosti diabetu. U všech těchto pacientů má dapagliflozin dle provedených studií významný vliv na zlepšení prognózy. Internisté mohou tento lék předepisovat ve všech třech zmíněných indikacích. Pouze je nutno dbát na počet tablet v balení při preskripci v každé konkrétní indikaci.

Dapagliflozin – nový nástroj renoprotekce

Přednášel: prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie a Transplantcentrum, IKEM, Praha

Chronické onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako abnormality ledvinné struktury nebo funkce přítomné po více než 3 měsíce a ovlivňující zdraví pacienta.

Obr. 5. Kategorie chronického onemocnění ledvin dle hodnot glomerulární filtrace a albuminurie podle KDIGO

Kategorie GFR chronických onemocnění ledvin (CKD)

Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	Popis a rozsah		
	G1	G2	G3a
	Normální nebo vysoká	> 90	
	Lehce snížená	60–89	
	Lehce až středně snížená	45–59	
	Středně a těžce snížená	30–44	
	Těžce snížená	15–29	
	Selhání ledvin	< 15	

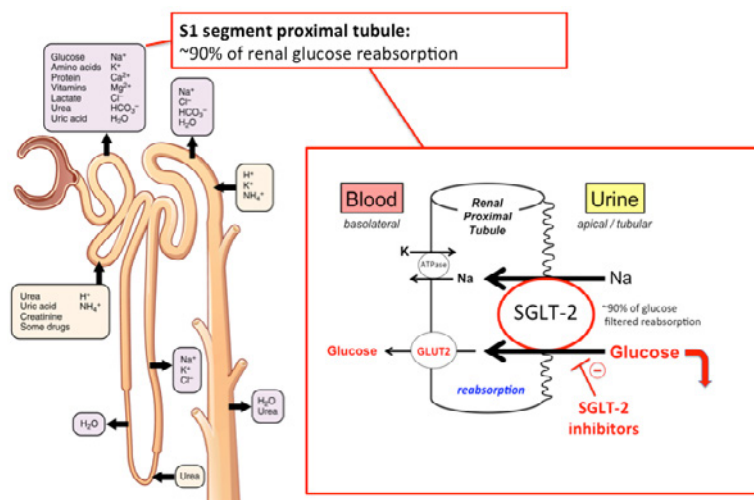
Kategorie albuminurie CKD

Kategorie	AER mg/24hod	ACR		Popis
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30	< 3	< 30	Normální až lehce zvýšená
A2	30–300	3–30	30–300	Středně zvýšená
A3	> 300	> 30	> 300	Těžce zvýšená

KDIGO 2012 Kidney Int Supplement 2013;3,19-62



KDIGO 2012 Kidney Int Supplement 2013;3,19-62

**Obr. 6.** Mechanismus účinku SGLT2 inhibitorů na ledvinný tubulus**Mechanismus účinku SGLT2 inhibitorů****Mechanism of action**

- Inhibits SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2) in the proximal tubule, blocking reabsorption of filtered glucose (leading to osmotic diuresis)



Dle hodnot glomerulární filtrace a albuminurie zařazujeme chronické onemocnění ledvin do několika kategorií: G1–G5 a A1–A3.

Prevalence CKD je celosvětově velmi vysoká a týká se asi 850 milionů lidí. Odhadem tedy 11–13 % lidí v obecné populaci. Nejčastější pak je kategorie CKD 3 (7,6 % lidí). Prevalence CKD se navíc neustále zvyšuje. Je to dáno stárnutím populace, rostoucím výskytem diabetu a hypertenze, přičemž tato onemocnění k CKD vedou. V ČR je léčeno pro CKD kategorie 5 až 11 000 pacientů. Léčba těchto pacientů je pak pro zdravotní pojišťovny obrovskou zátěží. Např. 1 rok léčby pacienta závislého na dialýze stojí až 800 000 Kč.

Mezi terapeutická opatření zpomalující progresi CKD řadíme tato:

- blokátoři systému RAAS (renin-angiotensin-aldosteron),
- léčba hyperlipidemie u pacientů v riziku kardiovaskulárních komplikací,
- důsledná kontrola glykemie,
- dieta s omezením bílkovin (0,6–0,8 g/kg) a soli (do 5 g/den),
- stop kouření,
- adekvátní pohybová aktivita,
- SGLT2 inhibitory.

Mechanismus účinku SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2) inhibitorů spočívá v blokáde profiltrované glukózy v proximálním tubulu ledviny, což vede k osmotické diuréze.

Studie EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG OUTCOME je první prospektivní randomizovaná studie, která u nemocných s diabetes mellitus 2. typu prokázala pozitivní vliv anti-diabetické léčby na snížení rizika srdečního selhání.

Této studii se účastnilo 11 531 diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Během sledování došlo u pacientů léčených empagliflozinem k signifikantní redukci nutnosti hospitalizace pro srdeční selhání a snížení počtu kardiovaskulárních úmrtí.

Mechanismus účinku, kterým empagliflozin snižuje riziko srdečního selhání, není dosud zcela objasněn. Jsou však známy některé jeho pozitivní účinky na kardiovaskulární systém.

Studie CANVAS

Další studie zaměřená na pacienty s CKD zaznamenala zlepšení renálního kompozitního endpointu při léčbě canagliflozinem.

Studie DECLARE-TIMI 58

Studie DECLARE-TIMI 58 je nejrozsáhlejší kardiovaskulární KV studie v rámci SGLT2 inhibitorů s největším zastoupením pacientů v primární kardiovaskulární prevenci. Tato randomizovaná, dlouhodobá, prospektivní studie prokázala kardiovaskulární bezpečnost nejen u pacientů v sekundární, ale i v primární prevenci kardiovaskulárních komplikací a výrazné snížení rizika srdečního selhání.

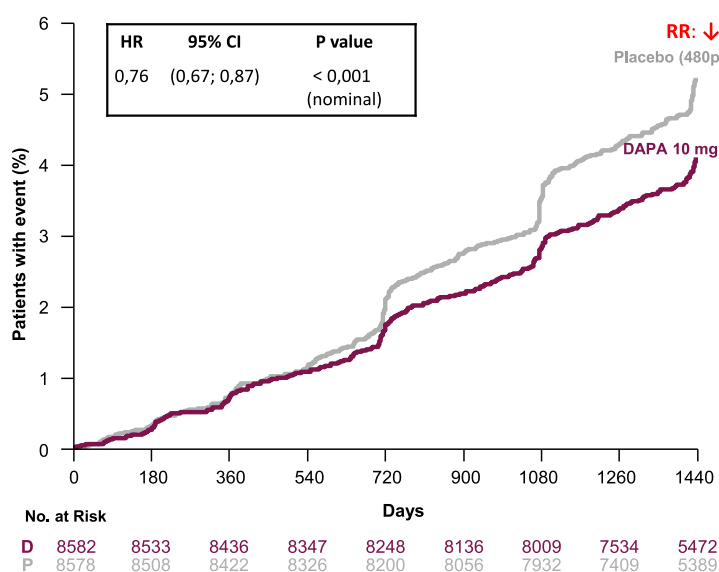
Sekundární renální cíl studie byl následující:

- potvrzený setrvalý pokles $\geq 40\%$ eGFR k eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/nebo,
- konečné stadium renálního onemocnění (ESRD), tzn. dialýza ≥ 90 dnů nebo transplantace ledvin, potvrzená hodnota eGFR < 15 ml/min/1,73 m² trvale a/nebo,
- úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin.

Ze studie jasně vyplývá příznivý vliv dapagliflozinu na renoprotekci.

Obr. 7. Výsledky studie DECLARE-TIMI

Studie DECLARE-TIMI: ověřená renoprotekce dapagliflozinu

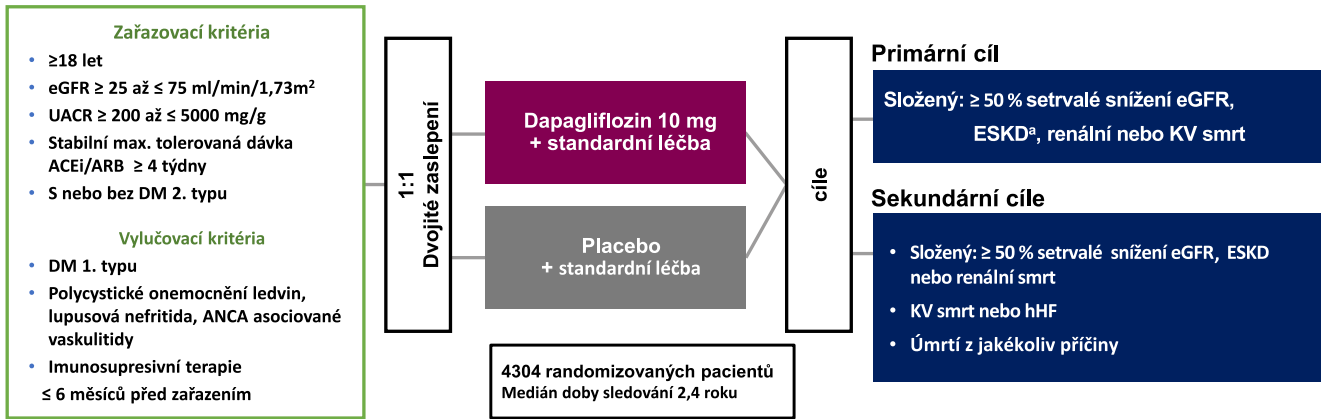


Wiviott SD et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357;

Obr. 8. Kritéria a cíle studie DAPA-CKD

Studie DAPA-CKD: Dapagliflozin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Cíl: Zhodnotit efekt léčby dapagliflozinem vs. placebo na snížení rizika renálních a KV příhod u pacientů s CKD (s nebo bez DM2), kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB)



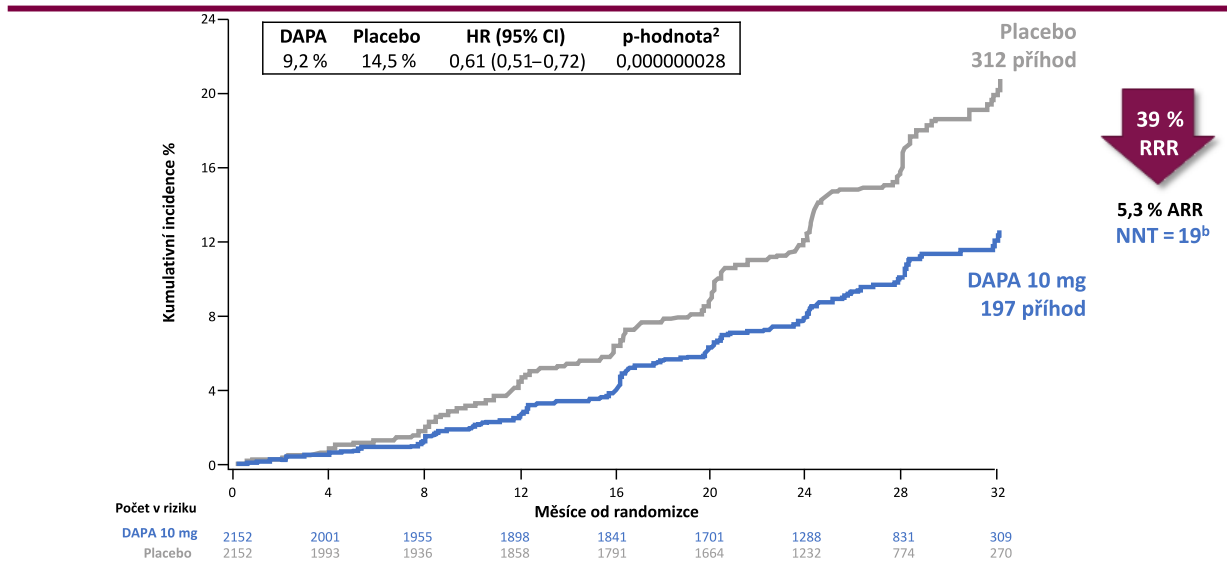
ESKD – definovaná jako potřeba udržovací dialýzy (peritoneální nebo hemodialýza) po dobu delší než 28 dní transplantace ledvin nebo trvalá eGFR < 15ml/min/1,73m² alespoň 28 dní
hHF – hospitalizace pro srdeční selhání ACEi = inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu; ANCA = antineutrofilní cytoplazmatická protilátka; ARB = blokátor receptoru pro angiotenzin; KV = kardiovaskulární;
eGFR = odhadovaná glomerulární filtrační rychlost; ESKD = konečné stadium onemocnění ledvin; hHF = hospitalizace pro srdeční selhání; UACR = poměr albumin/kreatinin v moči.

1. Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282; 2. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446.



Obr. 9. Výsledky studie DAPA-CKD

Studie DAPA-CKD: primární složený cíl: ≥ 50 % setrvalé snížení eGFR, ESKD, renální nebo KV smrt



Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446; Heerspink HJL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274–282.



Mechanismus renoprotektivního účinku SGLT2 inhibitorů

Mechanismus účinku SGLT2 inhibitorů spočívá v tom, že částečně zablokují zpětnou reabsorpci glukózy a sodíku, čímž se zvýší koncentrace glukózy a sodíku v primární moči.

Na zvýšenou koncentraci sodíku v primární moči zareaguje macula densa a navodí obnovení tubulární glomerulární filtrace, následkem čehož dojde k vazokonstrikci dilatované přívodné tepénky a následně

ke snížení intraglomerulárního tlaku – tím se glomerulární filtrace vrací do normálu a sníží se proteinurie.

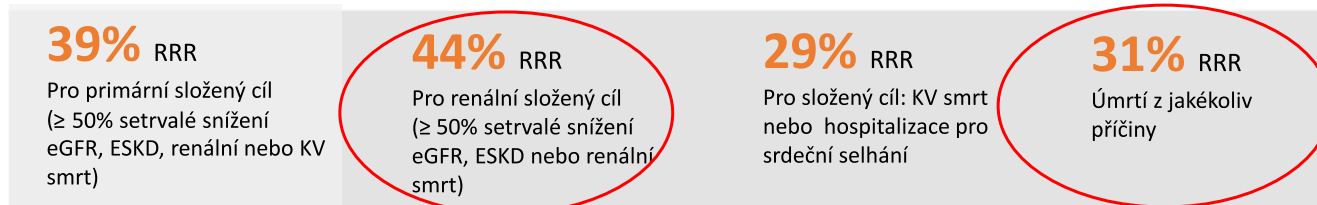
Studie DAPA-CKD

V roce 2020 byla uskutečněna studie DAPA-CKD, první studie s SGLT2 inhibitory zaměřená na sledování renálních funkcí u pacientů bez ohledu na přítomnost diabetu mellitu.

Obř. 10. Shrnutí výhod dapagliflozinu vyplývajících ze studie DAPA-CKD

Shrnutí výhod dapagliflozinu ze studie DAPA-CKD

- **DAPA-CKD¹**, první studie speciálně zaměřená na renální výsledky, hodnotící účinnost a bezpečnost dapagliflozinu u pacientů s **CKD s nebo bez DM 2. typu**, která **prokázala:**



- Konzistentní léčebný účinek u pacientů s CKD napříč hlavními podskupinami včetně pacientů **s nebo bez DM 2. typu** a podle základních kategorií eGFR a UACR.
- Dapagliflozin byl dobře tolerován při léčbě CKD (u pacientů s i bez DM 2. typu) a údaje potvrzují jeho již dříve známý bezpečnostní profil.
- **DAPA-CKD** navazuje na důkazy pro dapagliflozin v prevenci hospitalizace HF a zhoršení renálního onemocnění ze studie **DELARE²** a snížení rizika zhoršeného HF a KV úmrtí ze studie **DAPA-HF³**.

CKD = chronické onemocnění ledvin; KV = kardiovaskulární; eGFR = odhadovaná glomerulární filtrační rychlost; ESKD = konečné stádium onemocnění ledvin; HF = srdeční selhání; hHF = hospitalizace pro srdeční selhání; RRR = redukce relativního rizika; UACR = poměr albumin/ kreatinin v moči..

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446. 2. Wiviott SD. et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357. 3. McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.



Studie DAPA-CKD splnila primární cíl. Prokázala, že dapagliflozin vede ke zlepšení renálních parametrů a snížení celkové mortality u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, nezávisle na přítomnosti diabetu.

Hlavním výsledkem studie je skutečnost, že dapagliflozin snižuje riziko selhání ledvin, úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání a také úmrtí ze všech příčin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetem 2. typu nebo bez něj.

Studie DAPA-CKD testovala hypotézu, že léčba dapagliflozinem je účinnější než placebo při snižování rizika renálních a kardiovaskulárních příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s diabetem 2. typu nebo bez něj). Jedná se o pacienty, kteří již dostávají jako základní terapii stabilní dávku buď inhibitoru enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE), nebo blokátoru receptorů pro angiotenzin (ARB).

Pacienti byli randomizováni do skupiny s 10 mg dapagliflozinu, respektive do skupiny s placebem, přičemž obě látky byly podávány jednou denně jako doplněk ke standardní léčbě (tj. k ACE-inhibitoru nebo ARB). Celkem 67,5 % pacientů zařazených do studie trpělo zároveň diabetem 2. typu.

Dapagliflozin snížil oproti placebo všechny tři sekundární cílové parametry:

- 1) zhoršení funkce ledvin nebo úmrtí na selhání ledvin

- 2) hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární smrt
- 3) úmrtí ze všech příčin

DAPA-CKD, první studie speciálně zaměřená na renální výsledky, hodnotící účinnost a bezpečnost dapagliflozinu u pacientů s CKD s nebo bez diabetes mellitus 2. typu, prokázala:

- Konzistentní léčebný účinek u pacientů s CKD napříč hlavními podskupinami včetně pacientů s nebo bez diabetes mellitus 2. typu a podle základních kategorií eGFR a UACR.
- Dapagliflozin byl dobře tolerován při léčbě CKD (u pacientů s i bez diabetes mellitus 2. typu) a údaje potvrzují jeho již dříve známý bezpečnostní profil.
- DAPA-CKD navazuje na důkazy pro dapagliflozin v prevenci hospitalizace pro srdeční selhání a zhoršení renálního onemocnění ze studie DELARE2 a snížení rizika zhoršeného srdečního selhání a kardiovaskulárních úmrtí ze studie DAPA-HF3.

Dapagliflozin již tedy není „pouze antidiabetikum“. Terapeutické indikace dapagliflozinu byly díky studiím potvrzujícím jeho účinky rovněž rozšířeny pro pacienty s chronickým srdečním selháním a chronickou renální insuficiencí.

Zpracovala: MUDr. Růžena Ševčovičová

FORXIGA - průlom v léčbě CKD¹⁻⁴


forxiga.
(dapagliflozin)

**ZASÁHNĚTE
HNED**

a darujte svým pacientům
VÍCE ČASU

Forxiga snižuje o

39 % (5,3 % ARR)
RRR riziko progresu CKD
nebo KV smrti⁵

vs placebo + SoC

(HR 0,61; 95% CI: 0,51-0,72; p<0,001)

Od 1. 8. 2022 nově hrazeno v indikaci CKD⁶

CKD - chronické onemocnění ledvin; LP - léčivý přípravek; RRR - relativní snížení rizika; ARR - absolutní snížení rizika; HR - hazard ratio; CI - konfidenční interval; SoC - standardní terapie; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrační rychlost. LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR ≥ 25 ml/min. U pacientů s diabetem je účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy redukována, pokud je rychlost glomerulární filtrace (eGFR) < 45 ml/min, pokud tedy eGFR klesne pod 45 ml/min, je třeba u těchto pacientů zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie.

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. Breyer MD et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(8):568-588. 3. Tuttle KR. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):3-5. 4. Nowicki Renal Disease and Transplantation Forum. 2022, vol. 15m no.1, 23-29. 5. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. 6. SUKL, www.sukl.cz.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinu 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. SS, CKD - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravků SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji*. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácné DKA (při použití u DM2), velmi vzácné angioedém a tubulointersticiální nefritida*. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** A1/A1 blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/112/795/007-008, EU/112/795/009-010. **Datum revize textu:** 15. 7. 2022.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2022. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 15072022API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-3521 | Datum přípravy: 8/2022

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 

Klinické využití fixní kombinace telmisartanu a indapamidu z pohledu 3 specializací

Za podpory společnosti PRO.MED.CS bylo na XXIX. kongresu ČIS uspořádáno sympozium na téma klinického využití fixní kombinace telmisartanu a indapamidu z pohledu 3 různých interních specializací. Autorem první přednášky týkající se této problematiky byl profesor Martin Prázný, který hovořil o pohledu diabetologa na klinické využití této fixní kombinace. Následovalo sdělení z perspektivy nefrologa, kterým byl profesor Vladimír Tesař. Poslední sdělení hodnotící fixní kombinaci telmisartanu a indapamidu, tentokrát z pohledu kardiovaskulární prevence, odpřednášel profesor Michal Vrablík.

Klinické využití fixní kombinace telmisartanu a indapamidu z pohledu diabetologa

Přednášel: prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF a VFN, Praha

Ze statistických údajů je zřejmý znepokojivý trend růstu počtu diabetiků v české populaci. Prakticky lze říci, že již každý 10. občan České republiky trpí diabetem 2. typu. Dalších 200 000–300 000 lidí má již prediabetes. Do roku 2030 pak odhady počítají, že bude v České republice až 1,3 milionu obyvatel s tímto onemocněním.

Velmi důležitou skutečností je, že až 64 % diabetiků trpí rovněž arteriální hypertenzí. Tyto dvě choroby pak navzájem potencují vznik kardiovaskulárních komplikací, zejména aterosklerózy a jednou z jejích nejčastějších komplikací, kterou je ischemická choroba srdeční. Znepokojivé pak je, že rizikové faktory pro vznik kardiovaskulárních chorob se nesčítají, ale násobí. Incidence komorbidit u pacientů s diabetem roste s věkem. Proto je velmi důležité sledování diabetologických pacientů nejen v ambulancích diabetologů, ale i v ambulancích jiných interních, ale i neinterních specializací.

U diabetické populace je, mimo jiné, velmi důležitý management kontroly vysokého krevního tlaku.

Otázkou, která vystává, je, kdo bude tuto velmi početnou diabetickou populaci řádně dispenzarizovat, ať již stran korekce arteriální hypertenze, tak i prevence a léčby dalších komorbidit, kterými diabetici často trpí. Je zřejmé, že velkou roli hraje a bude hrát široká mezioborová spolupráce, a to ze strany všeobecných praktických lékařů, kteří mohou zajistit důsledné kontroly hodnot krevního tlaku. Půjde tedy o jakési „sdílení pacienta“, čímž by však nemělo docházet k tříštění péče o pacienta.

Dle klinických doporučených postupů jsou oba léky, telmisartan i indapamid, léčiva první volby při managementu arteriální hypertenze. Zejména pak u diabetické populace často musíme sáhnout po dvojkombinaci anti hypertenziv. S výhodou lze tedy zvolit právě onu fixní kombinaci telmisartan-indapamid. Tato kombinace je stran mechanismu účinku velmi výhodná. Telmisartan ovlivňuje systém renin-angiotensin-aldosteron a dle nových studií má dokonce vliv na zlepšení inzulinové senzitivity. Indapamid coby thiazidům podobné diuretikum má výhodný metabolický profil. Nové studie pak potvrzují,

Obr. 1. Četnost komorbidit u pacientů trpících diabetem mellitem 2. typu

Komorbidity u pacientů s DM – dle věku

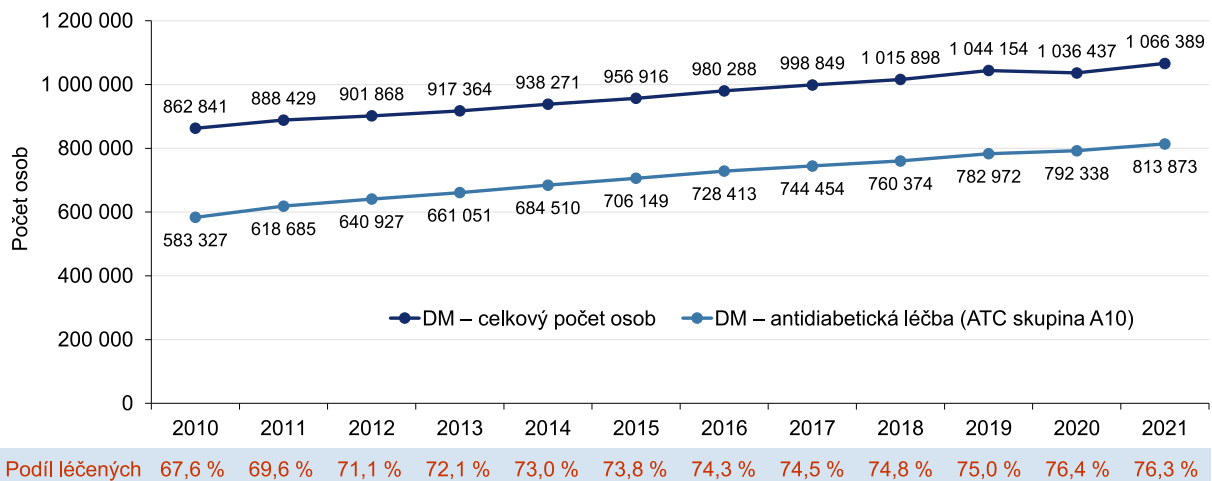
Zdroj: NRHVS 2010–2021

Relativní četnost výskytu komorbidit u pacientů, kteří byli v roce 2021 léčeni antidiabetiky (ATC skupina A10):

	Celkem	< 40 let	40–49 let	50–59 let	60–69 let	70–79 let	80+ let
Počet pacientů (2021)	813 873	27 054	50 319	114 391	223 549	282 426	116 134
Poruchy metabolismu lipoproteinů	73,0 %	21,6 %	55,3 %	69,2 %	77,5 %	79,8 %	71,0 %
Hypertenze	64,0 %	14,0 %	42,2 %	55,2 %	64,7 %	71,8 %	73,5 %
Ischemická choroba srdeční	21,8 %	1,5 %	5,8 %	11,1 %	18,0 %	27,1 %	38,5 %
Srdeční selhání	8,4 %	0,6 %	1,9 %	3,3 %	5,8 %	10,1 %	19,1 %
Chronické onemocnění ledvin	7,1 %	2,7 %	2,9 %	3,6 %	5,1 %	8,8 %	13,3 %

Obr. 2. Prevalence diabetes mellitus 2. typu v české populaci

Zdroj: NRHVS 2010–2021



Celkový počet diabetiků zahrnuje všechny osoby, které na základě vykázaných dat v daném roce splnily definiční kritérium pro DM.

Za léčené diabetiky považujeme pacienty, kteří mají v daném roce záznam o léčbě inzulinem a/nebo perorálními antidiabetiky (léčiva z ATC skupiny A10A a/nebo A10B). Osoby, u kterých není dostupný žádný záznam o antidiabetické léčbě, mohou být léčeny pouze dietou a/nebo se jedná o prediabetes.

že thiazidům podobná diuretika účinkují i u pacientů s pokročilou renální insuficiencí.

Klinické využití fixní kombinace telmisartanu a indapamidu z pohledu nefrologa

Přednášel: prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Hlavním cílem renoprotektivní léčby je zpomalení rychlosti ztráty glomerulární filtrace, což pacientům prodlužuje život bez nutnosti dialýzy. Např. léčba ACE-inhibitory vede ke zpomalení ztráty hodnot glomerulární filtrace o 30 %, což ve svém důsledku ušetří pacientovi až 5 let života bez nutnosti dialýzy. Zpomalení progresy renální insufi-

ciencie vede rovněž nepřímou ke kardioprotektivě u daného pacienta. Se snižující se glomerulární filtrací totiž exponenciálně stoupá kardiovaskulární morbidita a mortalita. Čím dříve je léčba ovlivňující systém renin-angiotensin-aldosteron zahájena, tím lepšího klinického výsledku u pacienta dosáhneme. Navíc dle studií tato léčba příznivě ovlivňuje renální funkce již od minimálních změn glomerulů až po výrazně pokročilá stadia renální insuficience. Tyto léky proto nevysazujeme až do stadia náhrady funkce ledvin.

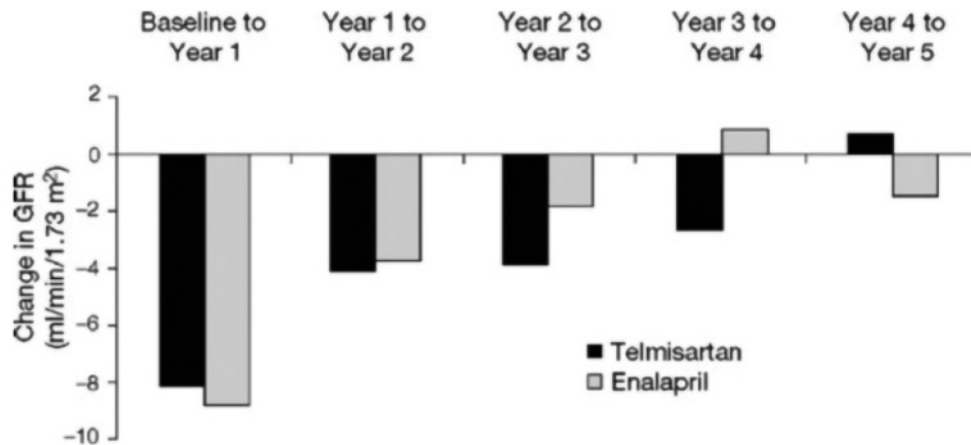
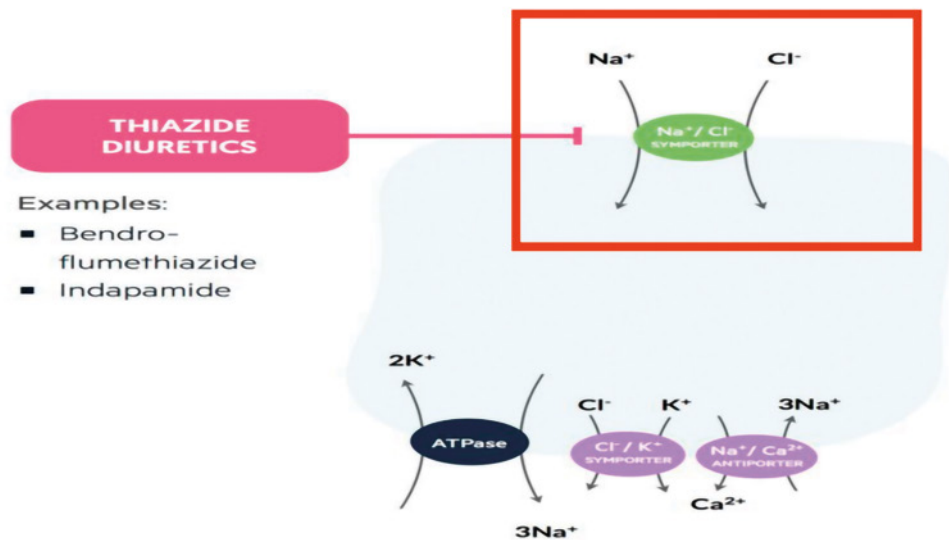
Dle recentních dat se zdá, že účinnost ACE-inhibitorů i blokátorů receptoru pro angiotensin II (sartanů) je víceméně stejná. Léčba těmito přípravky má být zahájena co nejdříve a má být dlouhodobá. Rovněž by tato léčiva neměla být vysazována, a to ani ve velmi pokročilých stadiích renální insuficience.

Obr. 3. Mechanismus účinku ACE-inhibitorů a sartanů na zpomalení progresy chronické renální insuficience

Inhibitory ACE nebo ARB zpomalují progresi CKD

- 1. Progrese z normoalbuminurie do mikroalbuminurie**
trandolapril (BENEDICT)
- 2. Progrese z mikroalbuminurie do proteinurie**
irbesartan (IRMA), olmesartan (ROADMAP)
- 3. Zpomalení rychlosti ztráty eGF v časných i pokročilých fázích CKD**
losartan (RENAAL), irbesartan (IDNT), benazepril (AIPRI), ramipril (REIN)
- 4. Účinnost ACEI a ARB je srovnatelná**
Telmisartan vs. enalapril (DETAIL)
- 5. Léčba má být zahájena co nejdříve a má být dlouhodobá**

Zdroj: Prezentace prof. MUDr. Vladimíra Tesaře, DrSc., MBA, FASN

Obr. 4. Srovnání telmisartanu a enalaprilu na rychlost ztráty glomerulární filtrace**Preventing Renal Complications in Type 2 Diabetes: Results of the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Trial**Anthony Barnett
J Am Soc Nephrol 17: S132–S135, 2006.**Rychlost ztráty GF se u pacientů léčených telmisartanem postupně snižovala, po více než 3 letech již GF významně neklesala**Zdroj: Anthony Barnett *J Am Soc Nephrol*. 17, S132-135, 2006.**Obr. 5.** Mechanismus účinku thiazidových diuretik**Thiazidová diuretika inhibují sodíko-chloridový kontraspporter v distálním tubulu**

Zdroj: Prezentace prof. MUDr. Vladimíra Tesaře, DrSc., MBA, FASN

Samotný telmisartan má oproti jiným sartanům velkou výhodu, která spočívá v jeho velmi dlouhém biologickém poločase, vysoké afinitě k AT1-receptoru a rovněž skutečnosti, že není vylučován ledvinami. Úvahy o redukci dávky jsou proto zbytečné.

Ve studii srovnávající telmisartan a losartan vyplývá, že telmisartan má výrazně lepší efekt na proteinurii než losartan. Toto je dáno biologickým poločasem eliminace telmisartanu, který přesahuje 24 hodin.

Z jiných studií pak vyplývá, že telmisartan je svým protektivním účinkem na renální funkce zcela srovnatelný s ramipilem a enalapilem.

Zajímavostí je skutečnost, že u pacientů léčených telmisartanem na rozdíl od pacientů léčených enalapilem se účinnost telmisartanu s dobou užívání zlepšovala, a pokud byli pacienti léčeni dostatečně dlouho (cca 3 roky a více), tak glomerulární filtrace již vůbec neklesala. Dlouhodobější léčba telmisartanem má tedy výraznější a lepší vliv na renoprotekci.

Mechanismus účinku indapamidu, který se řadí mezi thiazidům podobná diuretika, spočívá v inhibici zpětného transportu sodíkových a chloridových iontů v distálním tubulu.

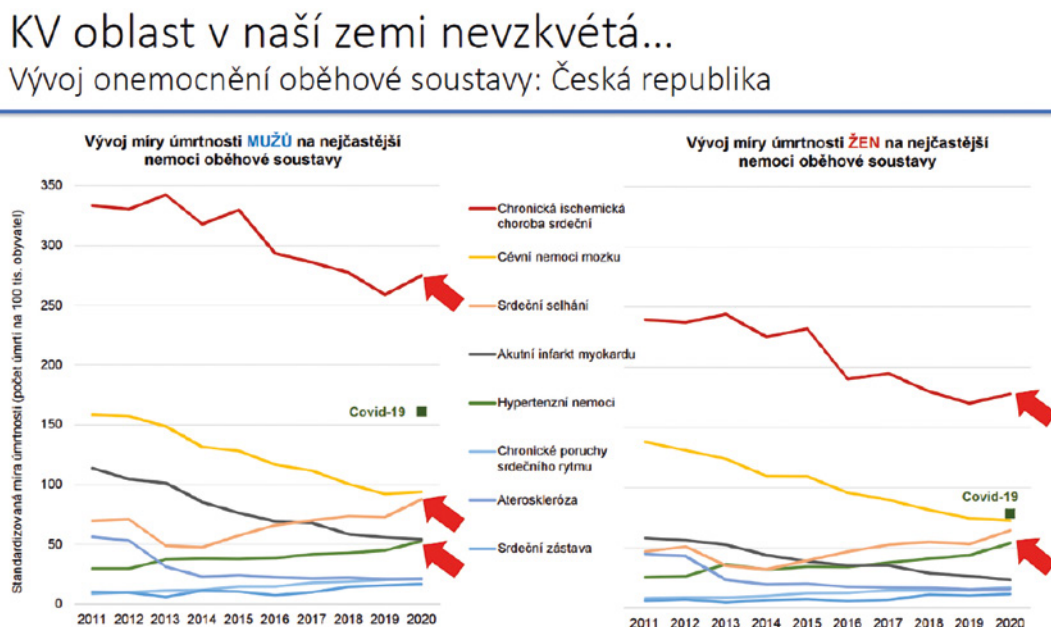
Dle studie srovnávající pacienty léčené indapamidem či enalaprilem měli tito pacienti srovnatelný pokles krevního tlaku i proteinurie. Asi před rokem vyšel článek s názvem „Zapomenuté antiproteinurické účinky diuretik“, který potvrzuje tento velmi výhodný účinek diuretik. Tento efekt diuretik je zřejmě způsoben zlepšením kontroly krevního tlaku, nicméně se uvažují i jiné, dosud neznámé příčiny snížení proteinurie pomocí diuretik.

V rámci diuretik pak existují poměrně velké rozdíly. Indapamid má např. mnohem lepší výsledky ve stabilizaci renálních funkcí než hydrochlorothiazid.

Fixní kombinace telmisartan/indapamid z pohledu nefrologa je velmi výhodná. Telmisartan vede k poklesu intraglomerulárního tlaku a zvyšuje natriurézu a diurézu. Indapamid rovněž zvyšuje natriurézu a diurézu, rovněž i kaliurézu.

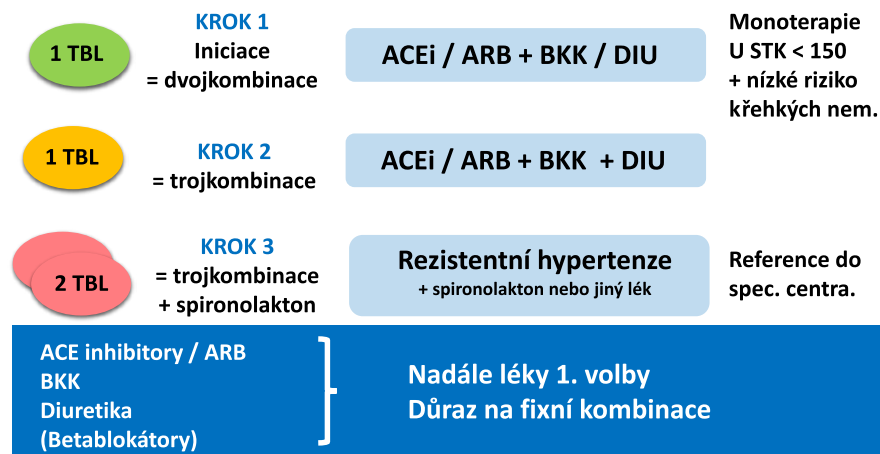
Protokol léčby pacientů dle studie SPRINT doporučuje zahájit léčbu arteriální hypertenze kombinací inhibitoru renin-angiotensin-aldosteron s diuretikem, která je výhodná právě u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, u nichž doporučené postupy navrhuji začít při léčbě arteriální hypertenze rovnou dvojkombinací antihypertenziv.

Obr. 6. Vývoj míry úmrtnosti mužů a žen na nemoci oběhové soustavy



Obr. 7. Doporučený postup farmakoterapie arteriální hypertenze

Doporučený léčebný postup pro management HT

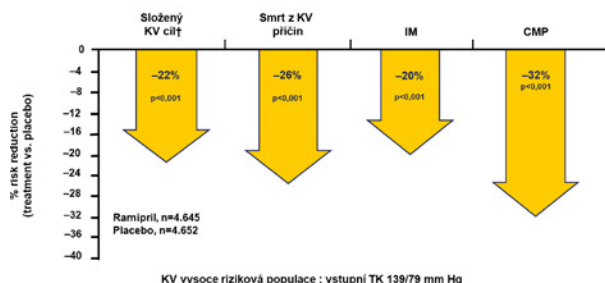


Williams B et al. European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104.

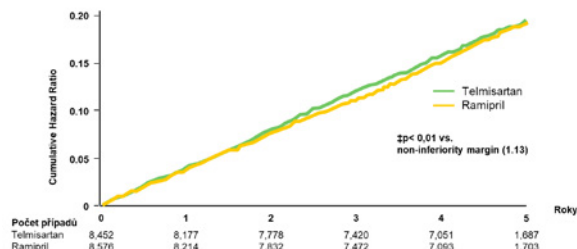
Obr. 8. Výsledky studie HOPE a ONTARGET prováděné s ramipilem a telmisartanem

Inhibice aktivity RAAS jako základ

- HOPE studie: jasný důkaz významu tlumení RAAS osy
- ONTARGET: telmisartan je právě tak účinný jako ramipril



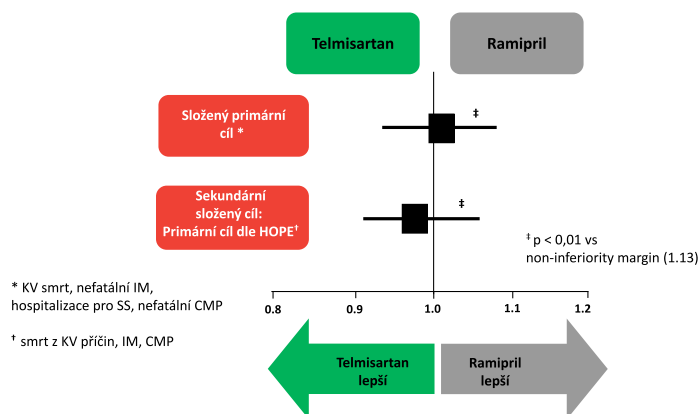
Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. HOPE Study Investigators. Lancet. 2000 Jan 22;355(9200):253-9. Erratum in: Lancet 2000 Sep 2;356(9232):860. PMID: 10675071.



The ONTARGET Investigators. N Engl J Med 2008;358:1547-1559

Obr. 9. Závěr studie ONTARGET srovnávající ramipril a telmisartan

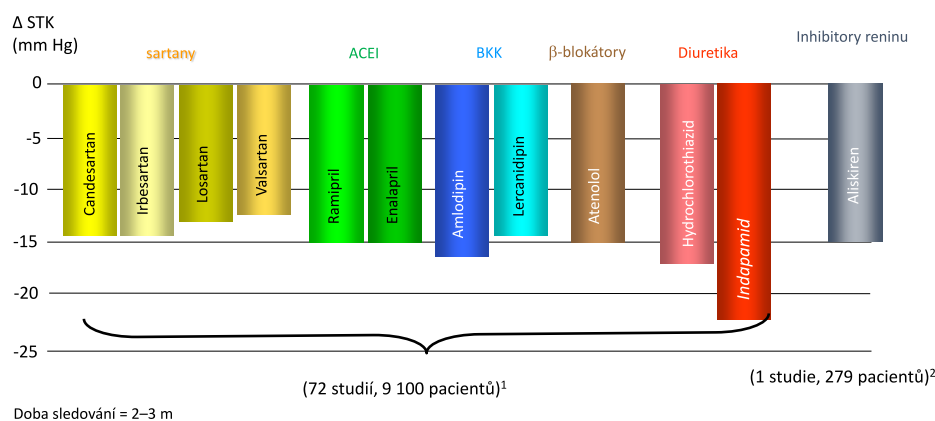
Telmisartan je podobně účinný jako ramipril v prevenci KV příhod /ONTARGET/



The ONTARGET Investigators. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.

Obr. 10. Souhrn výsledků studií srovnávajících jednotlivá antihypertenziva

Indapamid a ti druzí...



1) Baguet. Am J Cardiovasc Drugs. 2005;5:131-140. 2) Uresin Y. et al J Hypertens 2006;24 (suppl 4):S82.

STK: systolický krevní tlak

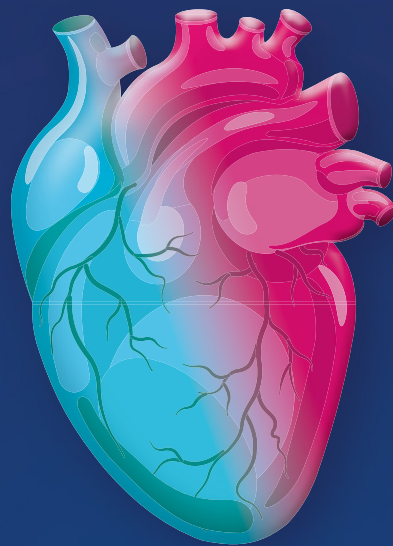
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater, nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. **Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství.** Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. **Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).** **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závratě, bolest hlavy, parestézie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). *Kombinace, které nejsou doporučeny:* Podání s draslík šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. *Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:* Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současném léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. *Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:* Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojená s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoko rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit předchodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosyncratickou reakci vedoucí k chorioidální efuzi s defektem zorného pole, předchodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámete v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,2}



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



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: **1.** SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. **2.** Grassi G, et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66-74. **3.** Battershill A.J, et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51-83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. **4.** Widimský J. jr, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Suppl 7: 1-19. **5.** Leonetti G, et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59-64. **6.** Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529-532.

PRO.MED.CS Praha a.s.

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

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Závěr

Kombinace telmisartan/indapamid je pro nefrologické pacienty s chronickou renální insuficiencí podle mnoha studií velmi výhodná. Telmisartan působí renoprotektivně, má dlouhý biologický poločas a zlepšuje glukózovou toleranci. Indapamid má antiproteinurický účinek a může přispět stabilizaci renální funkce. Proto je tato kombinace tolik příznivá a lze ji užít jako vstupní léčbu arteriální hypertenze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s cílem dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku.

Klinické využití fixní kombinace telmisartanu a indapamidu z pohledu kardiiovaskulární prevence

Přednášel: prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF a VFN, Praha

Úmrtnost na kardiiovaskulární onemocnění v České republice bohužel neustále vzrůstá. Jedná se o výsledek trendu, který pozorujeme již po delší dobu v souvislosti s nárůstem četnosti rizikových faktorů kardiiovaskulárních chorob. Právě arteriální hypertenze je jedním z nich.

Nejnovější klinické doporučené postupy již zohledňují možnost začínat při terapii arteriální hypertenze rovnou kombinací dvou anti-hypertenziv. S výhodou pak můžeme využívat fixních kombinací, kdy jsou dvě účinné látky obsaženy v jedné tabletě. Prakticky vždy, pokud

není kontraindikace, užíváme látky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron. S těmito látkami máme velmi dobré zkušenosti, neboť jednak velmi dobře fungují při dosahování normotenze, ale rovněž i v prevenci komplikací. Obecně pak platí, že čím dříve s terapií (a to nejen arteriální hypertenze) začneme, tím více z ní bude pacient profitovat. Naší snahou totiž musí být eliminace rizikových faktorů vedoucích k nevratným poškozením orgánů, ať už se jedná o arteriální hypertenzi či jiné rizikové faktory kardiiovaskulárních chorob (hyperglykemie, hyperlipidemie apod.).

Konkrétně telmisartan má dle provedených klinických studií srovnatelné účinky jako ramipril a jeho účinky přesahují rámec pouhého snížení hladiny krevního tlaku.

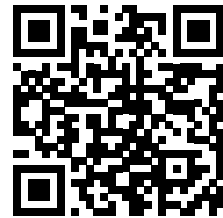
Indapamid má ve srovnání s jinými diuretiky řadu výhod. Jednak je to dobrá kontrola krevního tlaku, ale i dostatečná délka biologického poločasu a příznivé metabolické působení.

Rovněž morbiditně-mortalitní studie doporučují užívání thiazidových i thiazidům podobných diuretik. V České republice užíváme dominantně právě indapamid.

V prevenci kardiiovaskulárních chorob obecně je velmi důležité včasné zahájení intervence s cílem prevence působení rizikových faktorů vedoucích k nevratným změnám orgánů. Časnou intervencí jsme schopni pacientům umožnit delší období bez větších zdravotních komplikací.

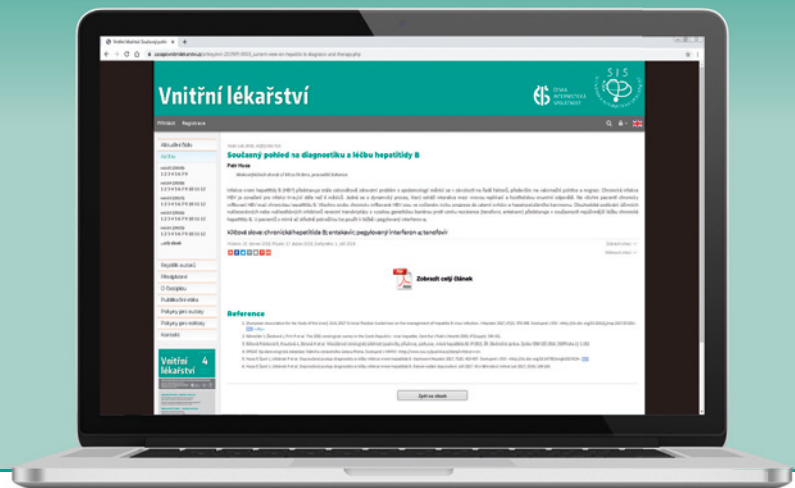
Zpracovala: MUDr. Růžena Ševčovičová

Navštivte web Vnitřního lékařství



www.casopisvitrnilekarstvi.cz

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



Multidisciplinární zkušenost s perorální léčbou nedostatku vitamínu B12

Jedním z bloků na kongresu ČIS bylo dále sympozium společnosti Wörwag Pharma na téma perorální suplementace vitamínem B12. Prvním přednášejícím byl profesor Richard Češka, který hovořil o úloze vitamínů obecně a o postavení vitamínu B12 a projevech jeho deficitu v organismu.

Následovalo téma perorální suplementace vitamínem B12 u pacientů s Crohnovou nemocí autorů profesor Milana Lukáše a MUDr. Kristýny Kaštylové.

Poslední sdělení se týkalo problematiky nedostatku vitamínu B12 u pacientů trpících diabetes mellitus. Téma zpracoval a odpřednášel profesor Milan Kvapil.

Vitamin B12 perorálně

Přednášel: prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

1. lékařská fakulta UK a VFN, Praha

Úvod do problematiky vitamínů

Vitamíny jsou nízkomolekulární látky nezbytné pro život. Slouží jako katalyzátory biochemických reakcí. Podílejí se rovněž na metabolismu bílkovin, tuků a cukrů.

Existuje 13 základních typů vitamínů.

Lidský organismus nedokáže, až na některé výjimky, vitamíny sám syntetizovat, a proto je musí získávat prostřednictvím stravy.

Vitamin B12 (kobalamin)

Vitamin B12 (kobalamin) je souhrnný název pro několik sloučenin, které mají v centru svého porfyrinového skeletu prvek kobalt. Jedná se o látku s řadou biologických funkcí – hraje důležitou úlohu v krvetvorbě, je nezbytný pro vývoj centrální nervové soustavy v dětském věku, podílí se na tvorbě nukleových kyselin, transmetylačních pochodech, působí rovněž anabolicky. Deficit vitamínu B12 může způsobit makrocytární anémii, postižení zadních a postranních provazců míšních, periferních nervů i demenci či depresi. Nedostatek vitamínu B12 také sekundárně ovlivňuje folátový cyklus s následnou poruchou syntézy purinů a pyrimidinů nezbytných pro tvorbu DNA a RNA.

Klinické projevy deficitu vitamínu B12

Do ordinací lékařů přichází mnoho pacientů, jejichž příznaky jsou často velmi nespecifické, hovoříme pak neřídka o jakýchsi polymorfních stescích. Ty mohou zahrnovat např. únavu a slabost, dušnost při námaze, subdepresivní apatie, poruchy paměti až demence, dyspepsie, parestázie (především dolních končetin), poruchy chůze.

Tyto příznaky mohou být způsobeny právě nedostatkem vitamínu B12. Problémem však je, že na tuto příčinu oněch polymorfních stesků není často vůbec pomýšleno.

Pacienti, u nichž lze předpokládat deficit vitamínu B12:

- Lidé starší 60 let: narušení metabolismu vitamínu B12.
- Pacienti trpící maldigescí /malabsorpcí vitamínu B12:
 - starší lidé: ↓konzumace masa/jídla obecně,
 - mladí lidé: přírodní životní styl, veganství/vegetariánství,
 - celiakie (0,5–1 % celkové populace),
 - chirurgické zákroky na GIT,
 - atrofická gastritida,
 - perniciózní anémie,
 - neuropatie: nutriční karence B12,
 - léky: dlouhodobá léčba PPI, metformin, deriváty aminosalicilátů, metyldopa,
 - onemocnění snižující resorpci vitamínu B12:
 - choroby GIT,
 - chronická gastritida,
 - pankreatická insuficience,
 - redukováná absorpce,
 - redukováné vychytávání komplexu haptokorin-B12,
 - celiakie,
 - morbus Crohn,
 - žaludeční resekce:
 - diabetes mellitus (vlastní choroba i léčba),
 - onemocnění jater,
 - Zollinger-Ellisonův syndrom,
 - autoimunní onemocnění.

Laboratorní diagnostika deficitu vitamínu B12

Měření sérové hladiny vitamínu B12 lze provádět několika způsoby:

- a) dle hladiny sérového kobalaminu,
- b) dle hladiny homocysteinu (nespecifický),
- c) dle hladiny kyseliny metylmalonové,
- d) dle hladiny holotranskobalaminu – vyšetření s nejvyšší senzitivitou a specificitou pro stanovení deficiencie B12.

Obr. 1. Orientační schéma p.o. léčby nedostatku B12

Zahájení (doba saturace) 1.–8. týden
1 000 µg p.o. 1× denně

Pokračovat v léčbě 9. – 52. týden
1 000 µg nebo 2 000 µg p.o. 1× týdně*

***Typ pacienta se sérovými hodnotami z doby saturace (1. – 8. týden)**

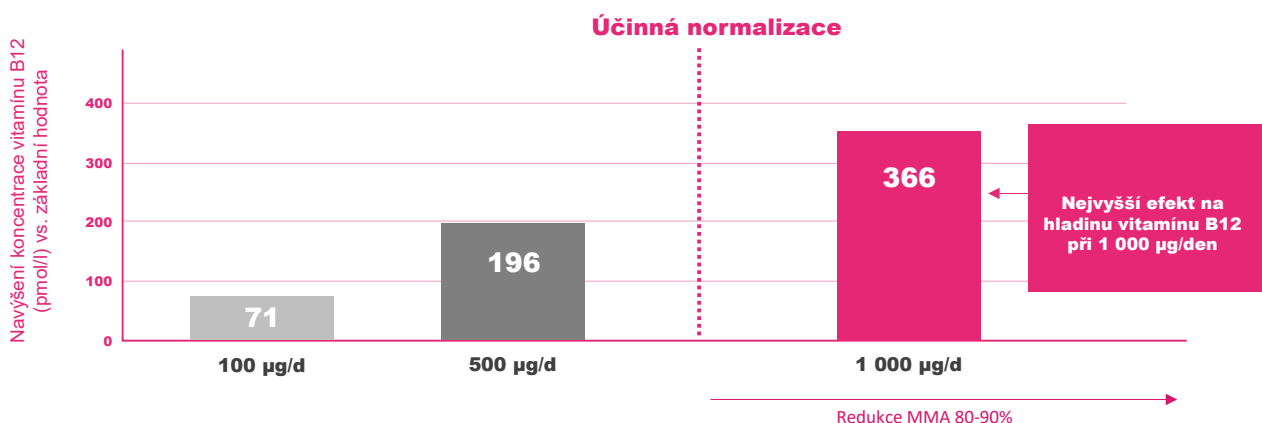
Pacient s hodnotami 211–281 pg/ml 2 000 µg p.o. 1× týdně

Pacient s hodnotami 281–380 pg/ml 2 000 µg p.o. 1× týdně a v době do 26. týdne
 verifikovat hodnoty

Každý pacient, který dosáhne hodnoty 380 pg/ml 1 000 µg p.o. 1× týdně

pg/ml=ng/l

Sanz-Cuesta T, et al.: Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open* 2020;10(8).

Obr. 2. Srovnání sérových koncentrací vit. B12 po 16 týdnech perorálního podání v různých denních dávkách

Ve smyslu účinné léčby nedostatku vitamínu B12 by měla být zvolena vysokodávková perorální léčba

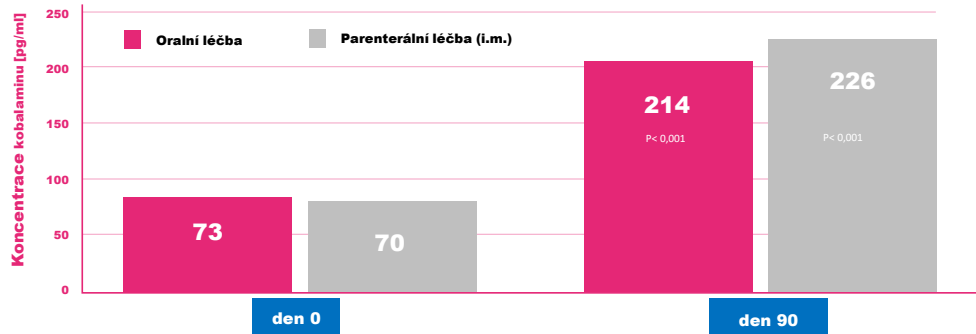
Zdroj : Eussen et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose finding trial. *Arch Intern Med* (2005);165:1167-1172.

Obr. 3. Vitamin B12: Léčba

➤ 1.000 µg cyanocobalamin* p.o. (roztok) nebo i.m. – 90 denní surveillance 60 pacientů s megaloblastickou anémií nad 16 let: 26 v p.o. skupině, 34 v i.m. skupině

Schéma dávkování u obou skupin (p.o. / i.m.):

- 1× denně 1 000 µg po dobu 10 dnů;
- následně 1× týdně po dobu 4 týdnů,
- následně pak 1× měsíčně

Efekt perorální vysokodávkové terapie deficitu vitamínu B12 a parenterální léčby

Zdroj: Bolaman et al. Clinical Therapeutics Vol. 25, No. 12, 2003

*Trademark: Cyanocobalamin® (Dotex, Deva, Turkey)

Možnosti terapie deficitu vitamínu B12

Možnosti léčby deficitu vitamínu B12 jsou v zásadě dvě – intramuskulární suplementace či perorální léčba. Obě tyto formy mají své zastánce i odpůrce pro své benefity, ale i nedostatky.

Při srovnání sérových koncentrací vitamínu B12 po 16 týdnech perorálně podávaného B12 v různých denních dávkách jednoznačně vyplývá, že nejlepšího efektu pro suplementaci vitamínu B12 je dosaženo při dávce 1000 µg za den.

Ze studie srovnávající intramuskulární a perorální formu suplementace vitamínem B12 je zřejmé, že obě tyto formy jsou, co se týče dosažení výsledné sérové koncentrace vitamínu B12, srovnatelné. Studie zahrnovala 60 pacientů trpících megaloblastickou anémií. 26 z nich dostávalo perorální formu substituce, 34 pacientů intramuskulární formu. Oběma skupinám pacientů byla podávána stejná dávka vitamínu B12 po dobu 90 dní.

Shrnutí

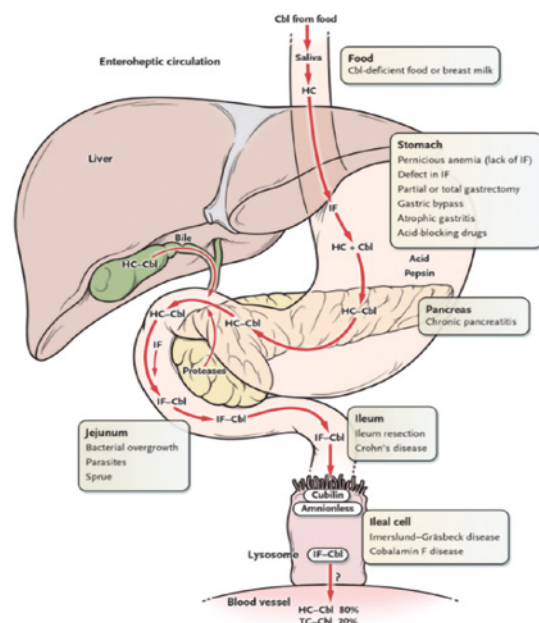
Nepodceňujeme možnost deficitu vitamínu B12, a to zejména u pacientů udávajících nespecifické symptomy či polymorfní stesky. Rovněž u těchto pacientů aktivně vyšetřujeme koncentraci vitamínu B12. Substituce je možná jak parenterální, tak i perorální. Vstřebávání vitamínu B12 je možné i tzv. difúzí (tzn. bez přítomnosti vnitřního faktoru). Difúze však vyžaduje dostatečnou dávku vitamínu B12, proto vybíráme pouze ověřené přípravky. Nebojme se perorální formy léčby deficitu vitamínu B12, která má srovnatelné výsledky jako intramuskulární substituce.

Perorální suplementace vitamínem B12 u pacientů s Crohnovou nemocí

Přednášel: prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., MUDr. Kristýna Kaštylová
1. lékařská fakulta UK a VFN, Praha

Vstřebávání vitamínu B12 a jeho entero-hepatální cirkulace

Vitamin B12 se vstřebává v tenkém střevě, pouze pokud v žaludku vytvoří komplex s vnitřním faktorem, tvořeným žaludeční sliznicí. Kobalamin s vnitřním faktorem se v distálním ileu váže na specifický receptor cubilin, a tento komplex pak vstupuje endocytózou do enterocyty. Uvnitř enterocyty se kobalamin váže na další přenašeče a pře-

Obr. 4. Entero-hepatální oběh vitamínu B12

Zdroj: Stobler SBP: N Engl J Med 2013;368(2):140-157

stupuje do plazmy. Do buněk dalších orgánů vstupuje pouze vitamin B12 navázaný na transkobalamin II po navázání na specifický receptor prostřednictvím endocytózy. V buňce se kobalamin přeměňuje na aktivní metabolity, které slouží jako kofaktory enzymů.

Denní doporučená dávka vitamínu B12 pro dospělého člověka je 3 µg.

Nedostatek vitamínu B12 je běžnou, ale mnohdy opomíjenou komplikací, zejména u pacientů s IBD (inflammatory bowel disease) zahrnující Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu.

Projevy nedostatku vitamínu B12 mohou být nespecifické (únava, pocity brnění či pálení končetin, změny nálad, deprese), ale i porucha koordinace pohybů, makrocytární anémie s vyjádřeným anemickým syndromem, rovněž také častější záněty dutiny ústní a mnoho dalších méně či více specifických příznaků.

Nespecifičnost a heterogenost klinických symptomů deficitu vitamínu B12 může vést ke stanovení špatné diagnózy se všemi důsledky, např. nadužívání antidepresiv aj.

Cílem studie perorální suplementace vitamínem B12 u pacientů s Crohnovou nemocí bylo ověřit efektivitu a toleranci perorální suplementace vitamínem B12 u nemocných s Crohnovou chorobou po resekcí terminálního ilea.

Do studie bylo zařazeno celkem 42 účastníků.

Suplementace vitamínem B12 probíhala dle následujícího schématu:

- Suplementace:
 - 1. týden 2 × 1 tbl/den vitamin B12 gamma 1000 mg nalačno,
 - 2. týden – 4. týden/8. týden 1 × 1 tbl/den vitamin B12 gamma 1000 mg.
- Dispenzarizace:
 - 0. den, zahájení studie + zahájení suplementace, odběr: vitamin B12 celkový + aktivní
 - 15. den studie: suplementace dle rozpisu, kontrolní laboratorní odběr: vitamin B12 celkový/aktivní,
 - 31. den studie: kontrolní laboratorní odběr: vitamin B12 celkový/aktivní, kohorta A ukončení suplementace, kohorta B pokračování v suplementaci,
 - 61. den studie: kontrolní laboratorní odběr: vitamin B12 celkový/aktivní u obou kohort, kohorta B ukončení suplementace.

Dle pravidelného měření sérových hladin forem vitamínu B12 pak byla stanovena dynamika vitamínu B12 v kohortách dle délky trvání suplementace.

Z výsledků studie vyplývají následující závěry při rozdílné formě suplementace vit. B12:

- i.m./s.c. forma suplementace:
 - aplikace bolestivá,
 - problém s aplikací při poruchách ředění krve či anti-koagulační terapii,
 - problém u malnutričních pacientů,
 - udržovací dávka 1x/3 měsíce mnohdy nedostatečná,
- per os forma suplementace:
 - aplikace nebolestivá,

- řešení pro pacienty s poruchami ředění krve a anti-koagulační terapií,
- účinná,
- rychlý nástup účinku (klinický efekt + laboratorní),
- klinický efekt – 2/3 pacientů udává efekt stran snížení únavy,
- tolerance výborná (předčasné ukončení studie – pouze 1 pacient),
- při pravidelném užívání 1000 µg/den udržení normální koncentrace vit. B12.

Deficit vitamínu B12 u pacientů s diabetes mellitus

Přednášel: prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Deficit vitamínu B12 postihuje velké množství pacientů trpících nej-různějšími chorobami. Za vysoce rizikovou skupinu lze pak považovat zejména starší pacienty. Např. v populaci lidí nad 60 let trpí nedostatkem vitamínu B12 10–50 % osob, přičemž nejčastější příčinou je v této věkové kategorii snížená produkce vnitřního faktoru. Vnitřní faktor je glykoprotein produkováný parietálními buňkami žaludeční sliznice. Je nezbytný pro vstřebávání vitamínu B12 v terminálním ileu. Jeho produkce bývá snižena rovněž při chronickém užívání inhibitorů protonové pumpy, které je v naší populaci velice časté.

Dalšími důvody pro deficit vitamínu B12 mohou být maldigestce či malabsorpce, a to např. při sníženém příjmu vitamínu B12 ve stravě či při atrofické gastritidě, která postihuje až 40 % pacientů starších 80 let.

Klinické příznaky nedostatku vitamínu B12 u pacientů staršího věku jsou často neurologické a rovněž psychiatrické (apatie, spavost, emoční nestálost, dezorientace, zmatenost, demence a v některých případech až depresivní psychóza). Častým příznakem bývá rovněž megaloblastická anémie.

Další početnou skupinou pacientů, trpících nedostatkem vitamínu B12, je diabetická populace.

Incidence i prevalence diabetes mellitus 2. typu v ČR neustále narůstá, proto v této souvislosti narůstá i procento pacientů trpících deficitem vitamínu B12.

Etiologie deficitu vitamínu B12 u diabetiků je zejména povšechné narušení metabolismu vitamínů, dále pak terapie metforminem. Se stoupající dávkou (nad 1000 mg/den) a délkou léčby metforminem (nad 4 roky) riziko nedostatku vitamínu B12 stoupá.

Klinické příznaky deficitu vitamínu B12 jsou četné. Populaci diabetiků pak nejvíce trápí zejména polyneuropatie, která je způsobena jednak onemocněním samotným, a jednak ji výrazně zhoršuje právě deficit vitamínu B12.

Pro lékaře je pak obtížné určit, zda se jedná etiologicky čistě o projev diabetické polyneuropatie, či zda příznaky odpovídají rovněž deficitu vitamínu B12, který je v diabetické populaci velice častý. U mnoha pacientů se pak samozřejmě může jednat o kombinaci těchto dvou příčin polyneuropatie.

Vyvstává proto otázka: Máme každého diabetika léčeného metforminem, který je starší 60 let, dodržuje dietu, užívá PPI (protože

Léčba nedostatku vitamínu B12

JEDNODUŠE, EFEKTIVNĚ



NOVÝ LÉK
tablety

Lék Vitamin B12 gamma® obsahuje
1000 mikrogramů kyanokobalaminu v jedné tabletě
Je vysoce účinný a snadno se užívá



Vysoká dávka:
1000 µg v 1 tbl.



Snadné užití,
tablety



Pouze
1x denně

Zkrácená informace o léčivém přípravku Vitamin B12 gamma 1000 mikrogramů obalené tablety:

Složení: Jedna obalená tableta obsahuje cyanocobalaminu (vitamin B12) 1000 mikrogramů. **Terapeutické indikace:** Léčba nedostatku vitamínu B12 u pacientů s nutričním nedostatkem vitamínu B12; kteří trpí malabsorpcí vitamínu B12; kterým byla diagnostikována perniciózní anémie; kterým byla diagnostikována atrofická gastritida; kteří trpí celiakií. Doplnková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, inhibitorů protonové pumpy a metforminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. **Dávkování a způsob podání:** Dávkování je vždy třeba přizpůsobit individuálním potřebám a stavu pacienta. Denní doporučená dávka je 1000 mikrogramů kyanokobalaminu (1 tableta přípravku Vitamin B12 gamma). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek Vitamin B12 gamma se nesmí podávat pacientům, kteří potřebují detoxikaci kyanidů (např. pacienti s tabákovou amblyopií nebo retrobulbární neuritidou při perniciózní anémii). V této situaci je nutno podat jiné deriváty kobalaminu. Jedinci s nedostatkem vitamínu B12, kteří jsou ohroženi Leberovou atrofií zrakového nervu, nesmějí k léčbě nedostatku vitamínu B12 používat kyanokobalamin. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vzhledem k tomu, že nadbytečný kyanokobalamin se vylučuje ledvinami, vitamin B12 se může potenciálně akumulovat, zejména u pacientů s terminálním onemocněním ledvin. Přípravek obsahuje laktózu, sacharózu. **Nežádoucí účinky:** Ve vědecké literatuře byly hlášeny ojedinělé případy nežádoucích účinků při perorální suplementaci v dávkách až 1000 mikrogramů denně. Nežádoucí účinky byly hlášeny převážně po parenterálním podání. **Interakce:** Absorpce vitamínu B12 může být narušena inhibitory protonové pumpy, antagonisty H₂-receptorů, kyselinou aminosalicylovou, kolchicinem a neomycinem. Hladiny vitamínu B12 v séru mohou být sníženy perorální antikoncepcí a metforminem. Účinky vitamínu B12 při anémii může oslabit chloramfenikol. Více v úplném souhrnu údajů o přípravku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou známy žádné škodlivé účinky kyanokobalaminu na lidskou fertilitu. Při suplementaci vitamínu B12 bylo pozorováno zlepšení kvality spermatu. Důkazy naznačují, že suplementace vitamínu B12 během těhotenství a kojení přináší matce a kojenci minimální riziko. Důkazy svědčí o tom, že podávání kyanokobalaminu je slučitelné s kojením. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vitamin B12 gamma nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Velikost balení:** PVC/PVDC/Al blistry s 50 obalenými tabletami a se 100 obalenými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Flugfeld-Allee 24, 71034 Böblingen, Německo **Registrační číslo:** 86/1027/16-C. **Datum první registrace:** 23.10.2019 **Datum revize textu:** 18.10.2021. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Upozornění:** Dříve než léčivý přípravek předepíšete, prosím, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku (SPC), která je dostupná na www.sukl.cz nebo na adrese: www.woerwagpharma.cz.

Wörwag Pharma Česko s.r.o., Bucharova 2657/12 Stodůlky, 158 00 Praha 5, info@woerwagpharma.cz, www.woerwagpharma.cz



Tab. 1. Typické příznaky nedostatku vitamínu B12

Vnitřní příznaky	Anémie – laboratoř: hyperchromní, makrocytická Předčasné fyzické vyčerpání, apatie, úvana Zvýšení tepové frekvence, nesnášenlivost cvičení Částečně hladký, červený jazyk, pálivý jazyk Gastrointestinální potíže (bolest žaludku, obstipace)
Neuropsychiatrické příznaky	Nerušená paměť, obtíže při soustředění (kognitivní funkce) Zmatení, narušené uvažování Deprese, neklid, demence Apatie, psychotické stavy
Neurologické příznaky	Parestézie (mravenčení v rukou, případně i nohou) Narušená citlivost (zncitlivění, brnění) Nestabilní chůze, např. chůze „po pěně“ Tendence k zakopnutí či pádu ve tmě Ochrnutí

je svědomitý, užívá i doporučení ASA) a udává parestezie, vyšetřovat s podezřením na nedostatek B12? Nebo jenom myslet na nedostatek B12 jako etiologický faktor? Další samostatnou otázkou je potom, jakou formu případné substituce vitamínem B12 zvolit,

zda intramuskulární aplikaci nebo perorální formu. Jisté však je, že každý pacient je originální a vyžaduje vždy individuální diagnostický i terapeutický přístup.

Zpracovala: MUDr. Růžena Ševčovičová



ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

KONGRESY | KONFERENCE | WORKSHOPY | VZDĚLÁVACÍ CYKLY | E-LEARNING



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



Ing. Jana Tajovská
jednatelka a ředitelka firmy
tajovska@solen.cz / 777 577 423



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

20letá zkušenost s organizací
spolehlivé technické zázemí
web akce na míru
včetně on-line registrace
zajištění všech tiskovin
a propagace ...

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



Ing. Aleš Darebník
vedoucí kongresového oddělení
darebnik@solen.cz / 777 714 671

COSYREL[®]

bisoprolol fumarát + perindopril arginin

Spojení silných molekul pro kardioprotekci vašich pacientů

Zkrácená informace o přípravku COSYREL®: SLOŽENÍ*: Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, potahované tablety, obsahují 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. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB POKLÁNÍ*:** 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 iniciační 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: 1/2 tablety; Cl_{Cr} < 30: přípravek není vhodný; doporučená titrace dávky za použití jednotlivých složek samostatně, 5 mg/10 mg: Cl_{Cr} ≥ 60: 1/2 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. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena, použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAIKACE**:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku nebo na jiné inhibitory angiotenzin-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 pacemakera); sick sinus syndrom; sinoatriální blokáda; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc; závažné formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudova syndromu; neléčený feochromocytom (viz bod Upozornění**); metabolická acidóza; anamnézní angioedém; současné užívání inhibitorů ACE; dýchací nebo idiopatický angioedém; edém; 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění**). **Těhotenství a kojení**:** současně užívání s přípravky obsahujícími aiskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF ≤ 60 ml/min/1,73 m²) (viz body Upozornění**); současně užívání se sakubitrilem/valsartanem. Cosyrel nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu** (viz bod Upozornění** a Interakce*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se zapoměným povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Upozornění**). **UPOZORNĚNÍ**:** Hypotenze: u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní, s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivé monitorování. Náhlá hypotenze odpovídá není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Hypersenzitivita/angioedém/intestální angioedém:** vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Léčba betablockátorem musí pokračovat. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsrolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsrolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Selhání jater:** vzácně 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. **Cemošská populace:** perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedémů 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 současně užívání draslík-šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli s obsahem draslíku, léčebných přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotenzinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátoru receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin**. **Kombinace s lithium, s draslík-šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami soli obsahujícími draslík, kalciemými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy:** se obecně nedoporučuje. **Dvojitá blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): současně užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aiskirenu zvyšuje** riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Dvojitá blokáda RAAS se proto nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátoru 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 snížováno 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 pocítuje symptomy související s bradykardií, dávka má být snížována 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. **Prizmatelová angina:** betablockátory mohou zvýšit počet s délkou 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 renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání (viz bod Kontraindikace). Léčba diuretiky může být přispívající faktorem. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Transplantace ledvin, srdeční selhání s inzulin dependentním diabetem mellitem (typ 1), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restriktivní kardiomyopatie, vrozeným srdečním onemocněním, hemodynamicky signifikantním orgánickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících:** nejsou zkušenosti s podáváním. **Analytická reakce během alerzie nízkodenních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu:** vzácně se vyskytl život ohrožující analytická reakce. Ize předejít dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou. **Analytická reakce během desenzibilizace:** dočasně vysadit léky před vyšetřeními. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergenům i závažnost analytických reakcí. **Neutropenie/agranulocytóza/thrombocytenie/anemie:** extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunopresivní léčbou, léčbou aluminolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Bronchospasmus (bronchiální astma, abstrukční onemocnění dýchacích cest):** souběžně podávání bronchodilatační terapie. **Anestezie:** pokud je nutné betablockátor vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestezii. **Psonáza:** podání po zvážení přínosu a rizika. **Fechromocytom:** podávání bisoprololu vždy s blokátoem alfa-receptorů. **Tyrebutoxizol:** symptomy mohou být maskovány. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství:** zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. **Pomocné látky:** bez sodíku. **INTERAKCE**:** Léky vyvolávající hyperkalemii: aiskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan. **Nedoporučuje se současně užívat:** centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (metildopa, moxonidin, rilmenidin); antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, lidokain, fenytin, flekainid, propafenon); antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře diliazemu; aiskiren a blokátoru receptorů pro angiotenzin II; estramustin, heparin, imunopresivna jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)**. **TEHOTENSTVÍ 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, bolest hlavy, závrať, vertigo, dyspnoe, parostezie, 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, dyspnoe, vyrážka, pruritus, svrab, křeče, astenie, únava. Méně časté: eosinofilie, hypoglykemie, hyperkalemie, hyponatremie, zvláštní náladu, poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpitace, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka, fotosenzitivní reakce, permidóza, hyperhidróza, svrab, svědění, artralgie, myalgie, renální insuficience, eréktivní dysfunkce, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácně:** nitrida, noční můry, halucinace, snížená tvorba slz, poruchy sluchu, hepatitida cytolytické nebo cholestatické, hypersenzitivní reakce (svědění, zčervánění, vyrážka), zhoršení porážky, poruchy potence, vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů, syndrom nepřiměřené sekrece antiduretického hormonu (SIADH)**. **akutní renální selhání** - anurie/oligurie**, zčervánění**, **Velmi vzácně:** agranulocytóza, pancypenie, leukopenie, neutropenie, trombotyocytóza, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, možná sekundární k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, pankreatitida, erythema multiforme, alopecie, betablockátory mohou způsobit nebo zhoršit porážku nebo způsobit vyrážku připomínající psonázu, snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit. **Není známo:** Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ** - VLASTNOSTI**:** Bisoprolol je vysoce beta-1-selektivní blokátor adrenergoceptorů bez vnitřní sympatomimetické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II (ACE). **BALení**:** Balení 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování ani zacházení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** 568/563-566/15-C. **Dotaz poslední revize textu:** 3. 1. 2022. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách a jsou na lékařský předpis. Přípravky jsou časověně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčebných přípravků: <http://www.usul.cz/sul/seznam-lecu-a-pzih-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****