



Novinky v kardiologii

Zaznělo na
XXIX. výročním sjezdu
České kardiologické společnosti

Obsah

- 3** Pro a předem prohraný souboj proti PCSK9 inhibitorům
- 9** Civilizační nemoci – daň za moderní způsob života
- 17** Nové pohledy na léčbu arytmií
- 24** Sedm otazníků v léčbě hypertenze

» TIRÁŽ

Novinky v kardiologii

Zaznělo na XXIX. výročním sjezdu České kardiologické společnosti

Na základě vybraných sdělení ze XXIX. výročního sjezdu České kardiologické společnosti zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová.

Vychází jako supplementum C časopisu Vnitřní lékařství

Vnitř Lék 2021; 67(Suppl C)

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Distribuce: SOLEN, s.r.o., 2021

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů textů či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na www.solen.cz

ISBN 978-80-7471-371-2



Novinky v kardiologii

Zaznělo na
XXIX. výročním sjezdu
České kardiologické společnosti

www.solen.cz | Suppl. C | ISBN 978-80-7471-371-2 | 2021

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Pro a předem prohraný souboj proti PCSK9 inhibitorům

Symposium společnosti Sanofi na XXIX. výročním sjezdu České kardiologické společnosti, které proběhlo 21. 5. 2021, bylo věnováno praktickému využití inhibitorů PCSK9 (PCSK9i) v léčbě dyslipidemie u pacientů s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem. Šest předních českých kardiologů rozebralo 3 kazuistiky, na kterých prezentovali přínos alirocumabu u pacienta s familiární hypercholesterolemií (FH), pacienta po akutním koronárním syndromu (AKS) a pacientky s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) bez možnosti revaskularizace, u nichž využili alirocumab k potřebnému výraznému snížení LDL cholesterolu k cílovým hladinám. Vysvětlili, že u pacientů s intenzivní statinovou léčbou, kteří mají stále více než dvojnásobek cílové hladiny LDL cholesterolu, je přidání PCSK9i jedinou cestou, jak požadovaného poklesu dosáhnout, protože přidání ezetimibu tak výrazný efekt nemá. Vzhledem k tomu, že úhradová kritéria tento postup umožňují, pokud je medicínsky odůvodněný, lze využít PCSK9i k příznivému ovlivnění prognózy nemocných doloženému významným snížením rizika KV příhod a celkové mortality.

Jak ovlivnit osud pacientů s vysokým KV rizikem?

Dnes máme po dlouhých letech k dispozici nástroje pro účinnou léčbu pacientů s vysokým KV rizikem v primární i sekundární prevenci. Aterosklerózu již můžeme považovat za v zásadě vyléčitelné onemocnění, a máme tak příležitost dále snižovat KV mortalitu. Jsme ale skutečně schopni zachytit a léčit většinu pacientů s vysokým KV rizikem, děláme pro to dostatek, využíváme mezioborové spolupráce a příznivých indikačních kritérií PCSK9i?

Jsou vzácné dyslipidemie v kardiologii opravdu vzácné?

Kazuistika 1: pacient s hereditární familiární hypercholesterolemií – úvod

prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.

(Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové)

47letý muž, povoláním zahradník, se v roce 2003 dostavil na vyšetření z důvodu příznaků námahové anginy pectoris. Pacient byl obézní, při vyšetření u něj byl zjištěn diabetes 2. typu, hladina celkového cholesterolu (TC) 9,95 mmol/l, LDL cholesterolu (LDL-c) 6,29 mmol/l, HDL cholesterolu (HDL-c) 1,08 mmol/l a triglyceridů (TG) 17,9 mmol/l. Uvedl, že se ve věku 15–25 let léčil pro hypercholesterolemii, ovšem po konfliktu s lékařem přestal léčbu užívat. Vzhledem ke koronarografickému nálezu, který ukázal postižení všech 3 tepen byla indikována implantace bypassu (CABG). Poté byl pacientovi nasazen simvastatin v dávce 40 mg denně. Lipidogram se mírně zlepšil: hladina TC činila 8,96 mmol/l, LDL-c 6,7 mmol/l a TG 2,97 mmol/l. Genetické vyšetření prokázalo mutaci S285X genu pro LDL receptor a byla potvrzena heterozygotní familiární hypercholesterolemie. Vzhledem k neuspokojivé kompenzaci dyslipidemie byla v roce 2005 léčba změněna na atorvastatin 80 mg denně. Dosažená úprava lipidogramu

(TC 7,98 mmol/l, LDL-c 5,26 mmol/l, TG 4,68 mmol/l) byla stále nedostačující. K terapii byla proto přidána LDL aferéza (extrakorporální eliminace LDL-c) a ezetimib v dávce 10 mg denně. Hladina TC klesla na 5,13 mmol/l, LDL-c na 3,56 mmol/l a TG na 2,03 mmol/l. HDL-c činil 1,07 mmol/l a pacient byl bez symptomů KV onemocnění. V té době se jednalo o maximální možnou terapii a dosažitelnou úpravu dyslipidemie.

Co znamenají PCSK9 inhibitory pro pacienty s familiární hypercholesterolemií?

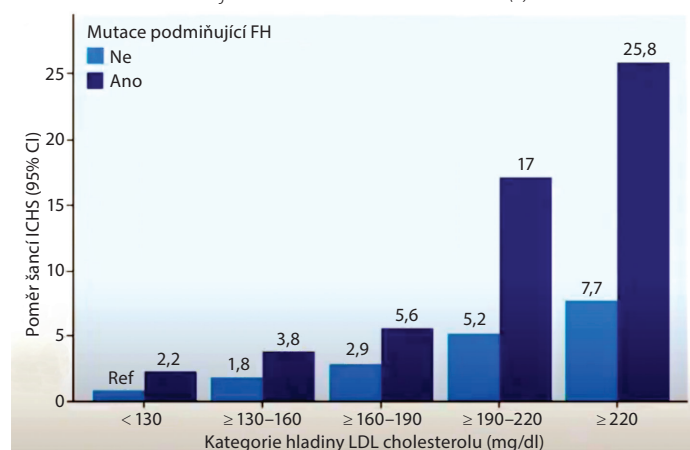
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Familiární hypercholesterolemie (FH) je primární monogenní porucha s autosomálně dominantní dědičností a frekvencí výskytu 1:200. Jde o nejčastější dědičné metabolické onemocnění, které se projevuje zvýšenou hladinou LDL-c, předčasnou manifestací aterosklerózy a šlachovými xantomy (1). Před zavedením PCSK9i nebylo možné u těchto pacientů dosáhnout cílových hodnot lipidů.

O přítomnosti FH je třeba uvažovat u osob s hladinou LDL-c >5 mmol/l zjištěnou nejméně při 2 měřeních. Hladiny HDL-c a TG bývají u FH obvykle v normě. Při klinickém vyšetření můžeme nalézt šlachové xantomy, arcus lipoides a xantelesmata, v rodinné anamnéze zjišťujeme ICHS nebo LDL-c > 5 mmol/l, v osobní anamnéze předčasnou ICHS, cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo jiné aterosklerotické onemocnění. Muži s FH mají již ve věku 50 let 45% pravděpodobnost ICHS a 25% pravděpodobnost infarktu myokardu (IM), u žen je 45% riziko ICHS a 15% riziko IM přítomno ve věku 60 let (2). Až 20% pacientů s FH utrpí IM do 35 let věku (3). Přítomnost mutace podmiňující FH znamená vždy násobně vyšší riziko ICHS v porovnání s osobami bez FH se stejnou hladinou LDL-c (obr. 1) (4). Tento jev je vysvětlitelný faktorem času, tedy dlouhodobým působením zvýšené hladiny LDL-c.

Obr. 1. Přítomnost mutace podmiňující familiární hypercholesterolemii (FH) znamená vždy násobně vyšší riziko ischemické choroby srdeční v porovnání s osobami bez FH se stejnou hladinou LDL cholesterolu (4)



Nemocní s FH spadají vždy do kategorie vysokého KV rizika, a pokud mají aterosklerotické KV onemocnění nebo další KV rizikový faktor, jedná se již o velmi vysoké KV riziko. Před dostupností PCSK9i dosahovalo v projektu PLANET (6) provedeném ve specializovaných centrech cílových hodnot LDL-c < 2,5 mmol/l pouze 15,4 % pacientů s FH. Při léčbě PCSK9i (evolocumabem i či alirocumabem) dosahují cílové hodnoty LDL-c < 1,8 mmol/l zhruba 2/3 pacientů (7, 8). A této cílové hodnoty LDL-c lze s PCSK9i dosáhnout i u nemocných s FH s nejtěžším lipoproteinovým fenotypem (9). Účelem léčby hypercholesterolemie ovšem není snížení hladiny LDL-c, ale zlepšení jejich prognózy. Alirocumab přidáný k intenzivní statinové terapii snížil v placebem kontrolované studii ODYSSEY OUTCOMES u pacientů po AKS celkovou mortalitu během 4 let o 15 % (HR = 0,85, 95% CI 0,73–0,98, p = 0,025), (obr. 2) (9).

Alirocumab (Praluent®, Sanofi) je dnes nově k dispozici nejen pro dávkování 75 a 150 mg 1x za 14 dní, ale také v předplněném peru s dávkou 300 mg, která se podává 1x za 4 týdny. Nedávno byly změněny podmínky úhrady pro alirocumab i evolocumab, které jsou nyní jednotně hrazeny u pacientů s adherencí k dietním opatřením a hypolipidemické léčbě s heterozygotní FH nebo nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém KV riziku s manifestním KV onemocněním, u nichž není stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba dostatečně účinná pro dosažení hladiny LDL-c ≤ 3,1 mmol/l u heterozygotní FH či ≤ 2,5 mmol/l v ostatních případech. Tato kritéria platí i u pacientů s prokazatelnou kontraindikací nebo intolerancí statinů.

Proč nedat PCSK9i nemocnému po akutním koronárním syndromu?

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

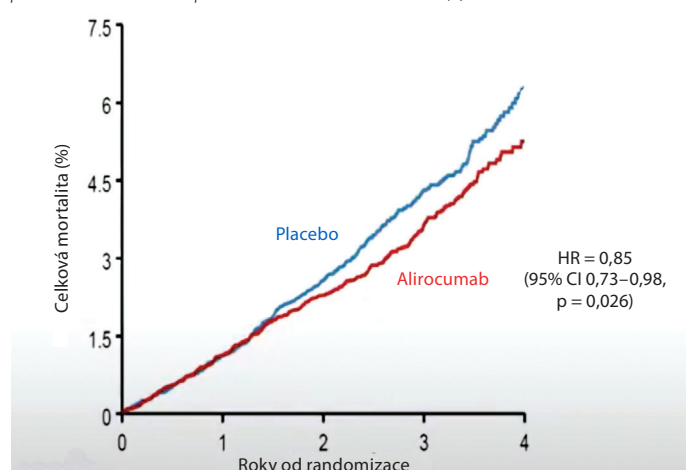
(Centrum preventivní kardiologie,

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

Odpověď na tuto otázku se nehledá snadno. Jedním z možných argumentů může být cena, ta ale nepřesahuje 100 000 Kč/rok a odpovídá zhruba ceně za moderní léčbu diabetu.

Dalším důvodem, proč léčbu PCSK9i lékaři nezvažují, může být omezení preskripce na specializovaná centra. Těchto center je ale v ČR přes 20 a jejich rozložení po republice je rovnoměrné.

Obr. 2. Alirocumab přidáný k intenzivní statinové léčbě snižuje u pacientů po akutní koronární příhodě celkovou mortalitu (9)



Váhání s léčbou PCSK9i může být dáno možnými obavami vyplývajícími z pozorované spojitosti nádorových onemocnění a nízké hladiny cholesterolu. V rámci této souvislosti ale není hypocholesterolemie příčinou, ale důsledkem nádorového onemocnění vznikajícím z důvodu katabolických procesů a kachektizace.

Rovněž při pozorované souvislosti mezi nízkou hladinou cholesterolu a těžším průběhem infekce covid-19 je hypocholesterolemie důsledkem, nikoliv příčinou těžké infekce. Cholesterol v buněčných membránách je (kromě interakce s ACE2 receptorem) nezbytný pro proniknutí SARS-CoV-2 do buněk. V reakci na infekci buňka snižuje produkci cholesterolu, což je klinicky známý efekt. Bylo zjištěno, že pacienti léčení statiny mají nižší riziko těžkého průběhu covidu-19 a nižší mortalitu na toto onemocnění (10, 11). To může být dáno protizánětlivým působením statinů nebo přímým ochranným účinkem hypocholesterolemie. Snížení LDL-c lze považovat za ochranu proti průniku infekce do buněk. U pacientů s covidem-19 je proto doporučeno pokračovat v podávání PCSK9i ve stejném dávkovacím intervalu. Změna dávkovacího intervalu této léčby není na místě ani při očkování proti covidu-19, pouze platí, že by se PCSK9i neměl aplikovat v den vakcinace a do stejné oblasti.

Dalším důvodem nepodávání PCSK9i může být samozřejmě nesplnění indikačních kritérií. Indikační kritéria již byla uvedena výše. Je třeba ovšem připomenout, že pokud je pacient s FH současně pacientem v sekundární KV prevenci, platí indikační kritéria pro sekundární prevenci.

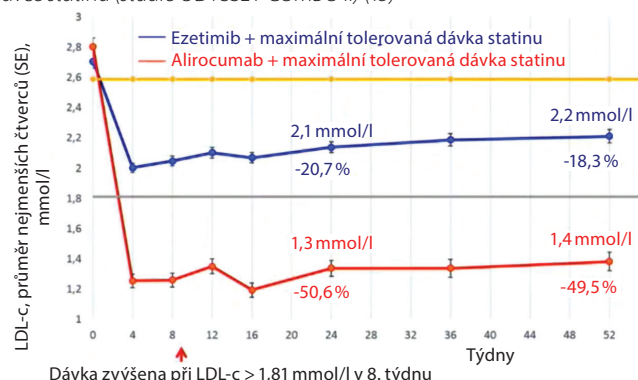
Kazuistika 2: pacient s akutním koronárním syndromem – úvod

MUDr. Jiří Veselý

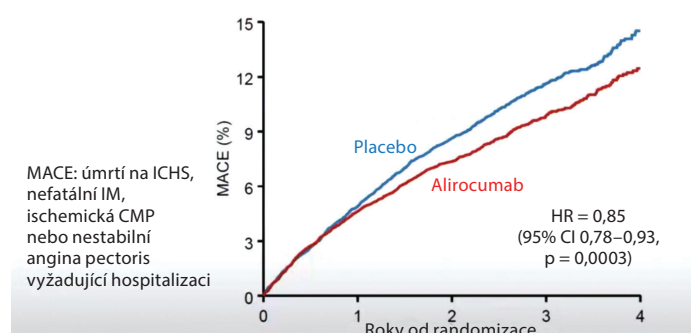
Kardiologická ambulance Edumed

V dubnu 2021 byl na vlastní žádost přijat do kardiologické péče 55letý muž po propuštění z nemocnice pro IM. Jeho otec zemřel v 59 letech na svůj druhý IM. Pacient v mládí kouřil, ale ve 27 letech přestal po smrti svého otce. Již 5 let je léčen pro hypertenzi perindopilem v dávce 5 mg/den s dobrou kompenzací (dle domácího měření 135–140/90 mm Hg) a 2 roky pro dyslipidemii atorvastatinem v dávce 10 mg/den. Věnuje se rekreačnímu sportu.

Obr. 3. Pokles hladiny LDL cholesterolu (LDL-c) u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a nedostatečně kompenzovanou hypercholesterolemií při přidání ezetimibu v porovnání s přidáním aliocumabu k maximální tolerované dávce statinu (studie ODYSSEY COMBO II) (15)



Obr. 4. Alirocumab přidáný k intenzivní statinové léčbě snižuje u pacientů po akutním koronárním syndromu riziko velkých kardiovaskulárních příhod (MACE) (26)



Na přelomu února a března 2021 prodělal pacient infekci covid-19 s lehkým průběhem a na konci března se u něj po návratu do zaměstnání poprvé v životě objevila bolest na hrudi, která byla klidová a výrazná. Rychlá záchraná služba jej převezla do kardiocentra, kde byl zjištěn IM přední stěny s elevací úseku ST a provedena perkutánní koronární intervence (PCI) ramus interventricularis anterior. Pacient byl po 5 dnech hospitalizace propuštěn s předepsanou duální antiagregační léčbou, léčbou β -blokátorem, ACEI a atorvastatinem ve zvýšené dávce 80 mg.

První ambulantní kontrola v dubnu 2021 ukázala normální krevní tlak (129/77 mm Hg), puls (64/min) i EKG nález s ejekční frakcí levé komory 66%. Podle stávajících doporučení je třeba zkontrolovat lipidogram za 4–6 týdnů po IM (12). Na 2. ambulantní kontrole v květnu 2021 byla zjištěna hladina LDL-c 2,61 mmol/l s dobrou tolerancí statinu. Současná doporučení uvádějí jako cílovou hladinu LDL-c u pacientů v sekundární prevenci s velmi vysokým KV rizikem < 1,4 mmol/l a snížení nejméně o 50% (5). U tohoto pacienta vedla v roce 2019 léčba atorvastatinem v dávce 10 mg ke snížení LDL-c z 5,16 na 3,55 mmol/l a léčba atorvastatinem v dávce 80 mg po IM k poklesu ze 3,22 na 2,61 mmol/l. Jelikož nedosahoval cílového poklesu, bylo podle doporučení indikováno přidání ezetimibu. Při vysoce intenzivní statinové léčbě + léčbě ezetimibem by bylo možné dosáhnout poklesu LDL-c zhruba na 2,1 mmol/l. Ani tato kombinace by tedy k cílové hladině nevedla. Naopak při přidání PCSK9i by bylo u tohoto nemocného možné dosáhnout hladiny 1,3 mmol/l a při kombinaci vysoce intenzivní statinové léčby + ezetimibu + PCSK9i hladiny 0,8 mmol/l. Podle společného stanoviska odborných společností k podávání PCSK9i je možné u pacientů

s hladinou LDL-c o > 50% vyšší, než je cílová hodnota, nevyužít ezetimibu a pacienta přímo indikovat k podávání PCSK9i (14). Pokud je nevyužití ezetimibu medicínsky zdůvodněno, jsou úhradová kritéria pro PCSK9i splněna.

Nyní je tedy třeba rozhodnout, zda pacienta odeslat do specializovaného centra k léčbě PCSK9i nebo zda nasadit ezetimib.

Je vhodné přidat k maximální statinové terapii PCSK9i bez využití ezetimibu?

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

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

Snížením hladiny LDL-c u pacientů s vysokým KV rizikem a nedostatečně kompenzovanou hypercholesterolemií při přidání ezetimibu v porovnání s přidáním aliocumabu k maximální tolerované dávce statinu se zabývala studie ODYSSEY COMBO II. Po 6 měsících léčby bylo u pacientů v rameni s přidáním ezetimibu dosaženo poklesu LDL-c průměrně o 20,7%, tj. hladiny 2,1 mmol/l, zatímco u pacientů v rameni s přidáním PCSK9i klesl LDL-c průměrně o 50,6% a jeho hladina činila 1,3 mmol/l. Tento efekt přetrvával i po 1 roce (obr. 3) (15). K dispozici máme i data, která dokládají přínos aliocumabu i u pacientů po proděláním IM nebo CMP. Analýza 9 studií ukázala pokles hladiny LDL-c při léčbě aliocumabem zhruba o 50% bez ohledu na proděláním KV příhody (15–22). Z uvedených výsledků vyplývá, že doporučených cílových hodnot LDL-c lze u pacienta s velmi vysokým KV rizikem z výše uvedené kazuistiky (< 1,4 mmol/l) dosáhnout pouze kombinací vysoce intenzivní statinové léčby a PCSK9i (5, 15).

Kromě snížení hladiny LDL-c je třeba porovnat i vliv léčby na morbiditu a mortalitu. Studie IMPROVE-IT prokázala snížení mortality pacientů po AKS při přidání ezetimibu ke statinové léčbě (simvastatin 40 mg) v porovnání s monoterapií statinem během 7 let o 6,4% (23). Tento přínos ezetimibu je statisticky významný, ovšem analýzy podskupin ukázaly, že lze doložit pouze u žen, nikoliv u mužů (24) a pouze u diabetiků, nikoliv u pacientů bez diabetu (25). Naopak, jak již bylo uvedeno, aliocumab prokázal ve studii ODYSSEY OUTCOMES snížení mortality u srovnatelné populace pacientů o 15% (9). Výskyt velkých KV příhod snížil ve stejné studii rovněž o 15% (95% CI 0,78–0,93, p = 0,0003), (obr. 4) (26). Při hladině LDL-c 2,6 mmol/l lze tedy u pacientů po AKS dosáhnout snížení mortality o 6,4% během 7 let při přidání ezetimibu nebo o 15% během 4 let při přidání aliocumabu (23, 26). Pokles výskytu velkých KV příhod při snižující se hladině LDL-c byl jasně doložen a také bylo prokázáno, že i u nemocných s velmi vysokým KV rizikem lze při adekvátním snížení LDL-c dosáhnout nejen zpomalení progresu aterosklerózy, ale i její regrese.

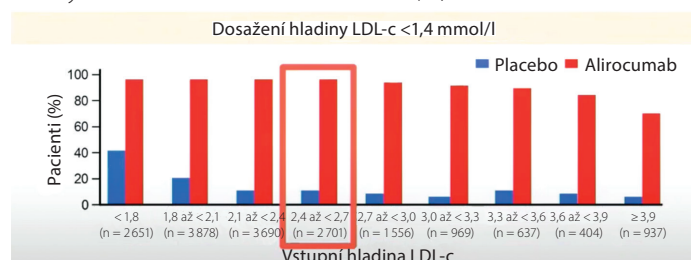
Kazuistika 2: pacient s akutním koronárním syndromem – terapeutické rozhodování

prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D.

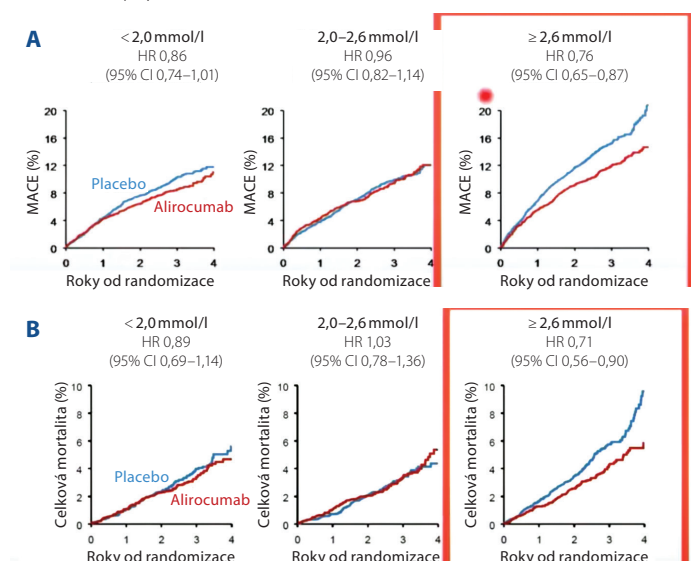
(Nemocnice Na Homolce, Praha)

U výše popsaného 55letého muže po STEMI, u kterého je při léčbě atorvastatinem 80 mg dosaženo hladiny LDL-c 2,61 mmol/l, je adekvátním postupem intenzifikace hypolipidemické léčby. Rozhodovat se můžeme mezi nasazením ezetimibu nebo PCSK9i. Nasazení ezetimibu u takového

Obr. 5. Podíl pacientů po AKS s dosažením cílové hodnoty LDL cholesterolu (LDL-c) při přidání aliocumabu k intenzivní statinové léčbě podle vstupní hladiny LDL-c ve studii ODYSSEY OUTCOMES (28)



Obr. 6. Snížení rizika velkých kardiovaskulárních příhod (MACE) a celkové mortality u pacientů po AKS při přidání aliocumabu k intenzivní statinové léčbě v závislosti na vstupní hladině LDL cholesterolu (LDL-c) ve studii ODYSSEY OUTCOMES (26)



pacienta odpovídá sice aktuálním doporučením, ale vede průměrně ke snížení hladiny LDL-c pouze o 22,7 % (13), čímž by u tohoto nemocného nebylo dosaženo cílové hladiny < 1,4 mmol/l. Navíc by při nasazení ezetimibu a poklesu LDL-c pod 2,5 mmol/l pacient již dále nesplňoval úhradová kritéria pro PCSK9i. Přidání ezetimibu danému pacientovi také s největší pravděpodobností nezlepší prognózu. Ve studii IMPROVE-IT (23) bylo nasazením ezetimibu po AKS sníženo riziko KV příhody za 7 let o pouhých 6,4 %. Navíc přínos ezetimibu byl pozorován pouze v podskupině pacientů, kteří měli nejméně 3 další rizikové faktory zahrnující srdeční selhání, hypertenzi, diabetes, věk nad 75 let, CMP, CABG, periferní aterosklerózu, odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) < 60 ml/min nebo kouření (27). Pacient z popsané kazuistiky má pouze 1 z uvedených rizikových faktorů – hypertenzi. Naopak přínos PCSK9i je pacientů s uvedenými charakteristikami dobře doložen. Podle výsledků studie ODYSSEY OUTCOMES by měl pacient z této kazuistiky se vstupní hladinou LDL-c v rozmezí 2,4–2,7 mmol/l po přidání aliocumabu 97% pravděpodobnost dosažení cílové hladiny LDL-c < 1,4 mmol/l (obr. 5) (28) a tato léčba by u něj

snížila riziko velkých KV příhod o 24 % (HR = 0,76, 95% CI 0,65–0,87) (obr. 6A) a celkovou mortalitu o 29 % (HR = 0,71, 95% CI 0,56–0,90) (obr. 6B) (26).

Přestože se může zdát, že popsaný pacient nesplňuje úhradové kritérium pro PCSK9i (tj. hladina LDL-c ≥ 2,5 mmol/l při maximální tolerované dávce statinu a podávání ezetimibu), umožňují podmínky úhrady podávat PCSK9i i bez využití ezetimibu v rámci hypolipidemické léčby, pokud je to medicínsky odůvodněné. U tohoto nemocného lze nevyužití ezetimibu snadno odůvodnit tím, že při této léčbě nelze předpokládat dosažení léčebného cíle (LDL-c < 1,4 mmol/l) a vzhledem k rizikovému profilu a komorbiditám pacienta ani zlepšení prognózy.

Pacient je léčen atorvastatinem v maximální dávce 80 mg, což je statin s nejlepšími důkazy u pacientů po AKS. Přidání ezetimibu by pro něj pravděpodobně nebylo přínosem z hlediska dosažení cílové hladiny LDL-c ani zlepšení prognózy. Splňuje úhradové podmínky pro nasazení PCSK9i, což bude u něj nejvhodnějším postupem intenzifikace hypolipidemické léčby.

Kazuistika 1: pacient s hereditární familiární hypercholesterolemií – závěr

prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.

(LF UK a FN Hradec Králové)

Výše popsaný pacient s heterozygotní FH a diabetem 2. typu léčený od roku 2005 kombinací atorvastatinu 80 mg + ezetimibu 10 mg + LDL aferézy měl stále neuspokojivě kompenzovaný lipidogram (TC 5,13 mmol/l, LDL-c 3,56 mmol/l a TG 2,03 mmol/l). V roce 2019 ve věku 63 let u něj byla přítomna také ischemická choroba dolních končetin a diabetická nefropatie. Jakmile to bylo možné, byl mu nasazen aliocumab v dávkování 150 mg s.c. 1x za 2 týdny. Pomocí této léčby se podařilo dosáhnout hladiny LDL-c 1,4 mmol/l, TC činil 3,37 mmol/l a TG 2,81 mmol/l. V roce 2021 je pacient ve věku 65 let stále bez akutního KV onemocnění.

Závěr

Jak vyplynulo z prezentací, vzácnější formy dyslipidemií nejsou vzácné a nepoznané mohou mít pro pacienta fatální následky. Dále, u pacientů po IM s vysokým KV rizikem je třeba rychle dosáhnout cílové hladiny LDL-c pod 1,4 mmol/l, a to v indikovaných případech i časným nasazením PCSK9i (při splnění úhradových kritérií). Alirocumab je velmi účinný PCSK9 inhibitor s možností volby individuální dávky, který vede k 50–60% snížení LDL-c oproti výchozím hodnotám. U těchto pacientů je třeba také intenzivně léčit průvodní choroby, které jsou zásadní pro prognózu pacienta, jako je hypertenze, diabetes, renální insuficience, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) či obstrukční spánková apnoe. Nezbytnou součástí moderní léčby je mezioborová spolupráce se vzájemnou komunikací, výměnou dat a zkušeností mezi lékaři.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Freiberger T, Vavřová M, Tichý L, et al. Familiární hypercholesterolemie v České republice v roce 2016. Vnitř Lek 2016; 62(11): 924–928.
- Vrablík M, Vavřová M, Tichý L, et al. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. Physiol Res 2017; 66(Suppl 1): S1–S9.

- Li S, Zhang HW, Guo YL, et al. Familial hypercholesterolemia in very young myocardial infarction. Sci Rep 2018; 8(1): 8861.
- Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2016; 67(22): 2578–2589.

Jediný PCSK9i podávaný 1× měsíčně v jednom peru^{1,2}

NOVINKA

Praluent 300 mg

Jedno předplněné pero jednou měsíčně¹



PRALUENT v kombinaci s maximálně tolerovanou dávkou statinu pomáhá snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním.¹

Praluent®
alirocumab

PRALUENT je jediný inhibitor PCSK9, který je spojen se snížením úmrtní z jakékoliv příčiny v KV studiích.*^{1,2,3,4}

Zkrácená informace o přípravku

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

Název přípravku: Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku, nebo 300 mg ve 2 ml roztoku. **Indikace:** *Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie:* Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinu, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. *Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění:* Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu a jinou hypolipidemickou léčbou či bez ní, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka aliokumabu je 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávaná jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávaná subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat buď jednu injekci s obsahem 300 mg, nebo následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Zkušenost s aliokumabem u pediatrické populace je limitována 18 pacienty ve věku 8 až 17 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH). Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem u dospělých nebyl zjištěn žádný nový bezpečnostní nále. U pediatrických pacientů mladších 8 let nebyly studie s aliokumabem provedeny. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. Každé předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka je pouze pro jednorázové použití. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby je nutno vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie. Aliokumab má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba aliokumabem musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Interakce:** Aliokumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice aliokumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání aliokumabu se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu aliokumabem. Není známo, zda se aliokumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání aliokumabu. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Aliokumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: známky a příznaky onemocnění horních cest dýchacích, svědění, reakce v místě injekce (erytém/zčervenání, svědění, otoky, bolest/citlivost). **Vzácné:** hypersenzitivita, hypersenzitivní vaskulitida, kopřivka, numulární ekzém. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v chladničce (2–8 °C). Chránit před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Doba použitelnosti:** Praluent 75 mg 3 roky, Praluent 150 mg, 300 mg 2 roky. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie; F – 75008 Paris; Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 14. 12. 2020. Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem koncentrováno do specializovaných pracovišť, která jej účtují jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi nimi a zdravotní pojišťovnou. V takovém případě je Praluent 75 mg injekční roztok, Praluent 150 mg a Praluent 300 mg injekční roztok v předplněném peru plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

KV = kardiovaskulární; PCSK9i = inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9.

Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku PRALUENT, datum poslední revize textu 14. 12. 2020. 2. SPC přípravku Repatha. 3. Sabatine S. M. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease N Engl J Med. 2017;376:1713–22. 4. Steg P.G. et al Circulation. 2019;140:103–112.

* Pouze s nominální statistickou významností podle hierarchické shlukové analýzy (HR 0,85, 95% CI 0,73–0,98).

Praluent®
alirocumab

Určeno pro odbornou veřejnost.
MAT-CZ-2100370 – 2.0 – 06/2021

SANOFI

5. 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; 41(1): 111–188.
6. Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, et al. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 355–361.
7. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9965): 331–340.
8. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2015; 36(43): 2996–3003.
9. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2019; 140(2): 103–112.
10. Sanders DW, Jumper CC, Ackerman PJ, et al. SARS-CoV-2 requires cholesterol for viral entry and pathological syncytia formation. *Elife*. 2021; 10: e65962.
11. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab* 2020; 32(2): 176–187.e4.
12. Ošťádal P, Táborský M, Lihart A, et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. *Cor et Vasa* 2019; 61(5): 471–480.
13. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et al. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2(9): 959–966.
14. Česka R, Táborský M, Vrablik M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování inhibitorů PCSK9. *AtheroRev*. 2018; 3(3): 201–207.
15. Cannon CP, Carou B, Blom D, et al. ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(19): 1186–1194.
16. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42(1): 227–276.
17. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management

- of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(6): 636–648.
18. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19(6): 403–414.
19. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011; 32(17): 2143–2152.
20. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol*. 2014; 176(1): 55–61.
21. Koren MJ, Roth EM, McKenney JM, et al. Safety and efficacy of alirocumab 150mg every 2 weeks, a fully human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody: A Phase II pooled analysis. *Postgrad Med* 2015; 127(2): 125–132.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–1499.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25): 2387–2397.
24. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(11): e006901.
25. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137(15): 1571–1582.
26. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107.
27. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8): 911–921.
28. Landmesser U, Pirillo A, Farnier M, et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS patient pathway project. *Atheroscler Suppl*. 2020; 42: e49–e58.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

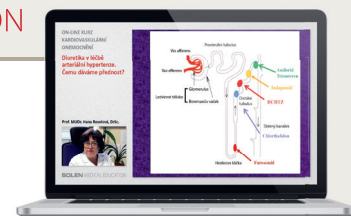
On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění

Vážené lékařky, vážení lékaři, využijte další možnost postgraduálního vzdělávání. Tentokrát tu pro vás máme on-line kurz o problematice kardiovaskulárního onemocnění. Projekt vznikl ve spolupráci s prof. MUDr. Hanou Rosolovou, DrSc., z II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň. Je zaměřen na praktické lékaře, internisty, kardiology a další lékaře, kteří mají k tomuto oboru svým pracovním zařazením blízko.

TERMÍN:

únor 2021 – leden 2022

dostupný na online.solen.cz



PARTNER



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

Medicína
pro praxi

Vnitřní
lékařství

Intervenční
a akutní
kardiologie

Kurz je ohodnocen 3 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK Č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

Civilizační nemoci – daň za moderní způsob života

Depresivní poruchy, jejich vzájemný vztah s kardiovaskulárními (KV) chorobami a chronické žilní onemocnění (CVD) byly jako typické civilizační nemoci dnešní doby tématem jednoho ze sympozií společnosti Servier na Výročním sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2021.

Doc. Anders ve své přednášce poukázal na velmi vysoký podíl nemocných s KV onemocněním, kteří současně trpí afektivními poruchami. Zdůraznil, že takové pacienty je třeba vyhledávat a v případě indikace léčit vhodnými antidepresivy, protože neléčená depresivní epizoda významně ovlivňuje riziko KV příhod a celkovou mortalitu. Je třeba mít také na paměti, že některé kardiologické léky mohou mít depresogenní efekt. A jak uvedl, antidepresiva nejsou homogenní skupinou pro léčbu depresivní poruchy u pacientů s KV onemocněním. Preferovány jsou SSRI a při preskripci specialistou lze využít i moderní antidepresiva s robustními důkazy o KV bezpečnosti, jako je agomelatin.

Doc. Karetová se věnovala chronickému žilnímu onemocnění, které bývá často podceňováno i přesto, že pro pacienta představuje progredující a recidivující doživotní problém. CVD může svými příznaky snižovat kvalitu života a bez léčby vést k závažným komplikacím, jako jsou bérkové vředy. Mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu CVD zdůrazňují potřebu včasného zachytu, využití duplexní ultrasonografie v diagnostice a včasnou aplikaci jednotlivých terapeutických modalit včetně venofarmak podle úrovně důkazů. Nejlepší důkazy z farmakoterapeutických možností má mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (Detralex®), která je jako jediné venofarmakum doporučena u stadia C6 s otevřeným bérkovým vředem.

Depresivní poruchy u kardiovaskulárních onemocnění

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

(Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha)

Vzájemný vztah mezi depresivní poruchou a kardiovaskulárními chorobami

Mezi civilizační nemoci, které dnešní doba přináší, patří psychické poruchy. Zátěž daná těmito poruchami se vyjadřuje jako počet ztracených let života z důvodu dané nemoci. V posledních letech stoupá především zátěž daná depresivními poruchami a demencí (1). Roční prevalence duševních onemocnění včetně lehkých psychických poruch dosahuje v Evropě ohromujících 38 % (2).

Bylo prokázáno, že výskyt depresivní poruchy významně ovlivňuje délku života u mužů i u žen (3). Ve věku 45 let zkracuje přítomnost deprese očekávanou délku života o 9,5 roku u mužů a o 8,3 roku u žen. Zvýšená mortalita depresivních pacientů přitom nejde na vrub suicidalitu. Je dána především současným výskytem somatických onemocnění, zejm. kardiovaskulárních.

Bylo prokázáno, že počet somatických onemocnění je prediktorem výskytu depresivní poruchy, a platí, že čím větším počtem tělesných onemocnění pacient trpí, tím má vyšší riziko výskytu afektivní poruchy (4). Výskyt depresivní poruchy u pacientů, kteří mají nejméně 4 somatická onemocnění, stoupá až na 72 %. Této skupině nemocných je proto třeba věnovat náležitou pozornost a po projevech emoční poruchy u nich pátrat. Obecně předpokládáme vysoký výskyt deprese u pacientů s onkologickým onemocněním. Dosahuje 33–42 %. Méně je ale známo, že u pacientů s KV onemocněním je toto číslo ještě vyšší. Deprese je přítomna

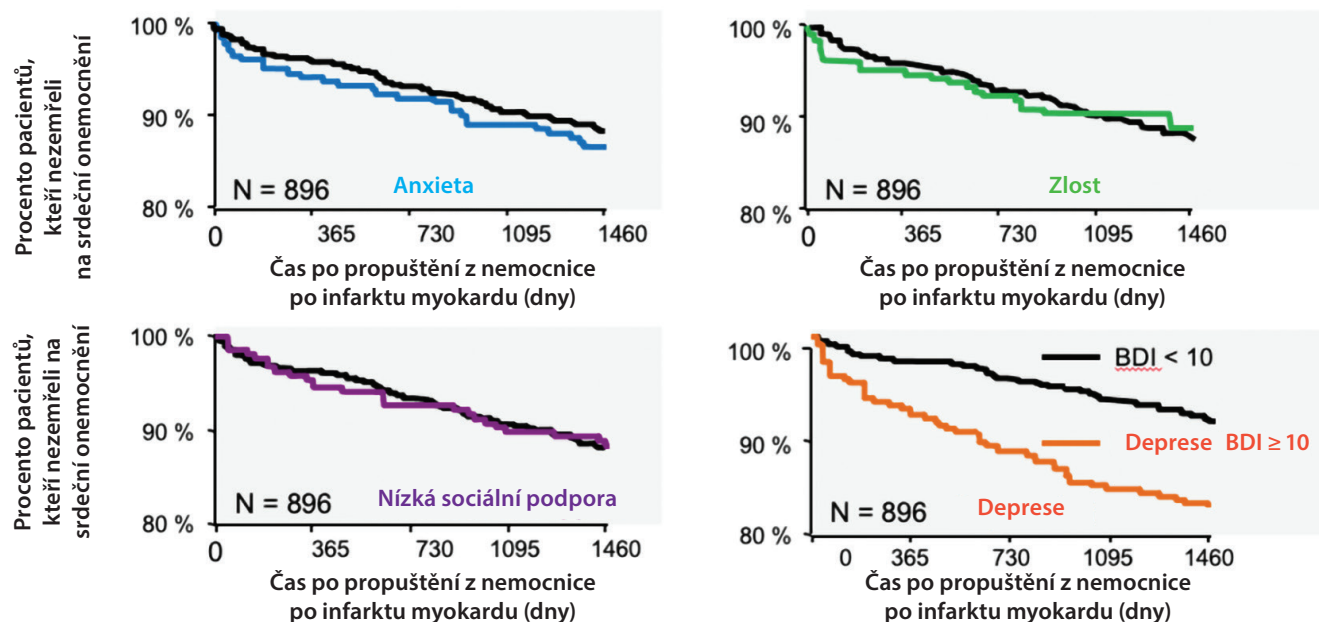
u 47 % pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP) a u 45 % pacientů po infarktu myokardu (IM) (5). Po IM je výskyt depresivních epizod jedním z nejvýznamnějších prognostických faktorů délky přežití srovnávaným svým významem se snížením ejekční frakce.

U KV onemocnění byla zjištěna i opačná závislost. Pozitivní anamnéza depresivního onemocnění nebo výskyt depresivních příznaků jsou prediktorem výskytu KV příhod (6, 7). Deprese zvyšuje 10letou mortalitu pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a přítomnost deprese po IM vede k významnému nárůstu mortality v následujících 5 letech, což je dopad, který nebyl zjištěn u úzkosti nebo zlosti (obr. 1) (8). Doložena byla také souvislost mezi sníženým pozitivním afektem (hedonií, tj. chybění radosti ze života, radosti z aktivit apod.) a mortalitou nebo výskytem IM během 2 let po zavedení stentu (9). Chybění pozitivní afektivity má možná ještě větší dopad než přítomnost depresivní nálady. Naopak léčba antidepresivy může riziko KV příhod snížit. V Rotterdam study vedlo aktuální užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a tricyklických antidepresiv (TCA) ke snížení incidence IM (10).

Patofyziologické mechanismy vysvětlující souvislost kardiovaskulárních onemocnění a depresivních poruch

Vzájemná souvislost mezi depresivními poruchami a KV chorobami je komplexní. Lze ji vysvětlit biologickými mechanismy, jako je neuroendokrinní alterace, autonomní dysregulace, imunožánětlivé změny, aktivita trombocytů a endotelální dysfunkce, ale také působením životního stylu, kdy se uplatňuje vliv kouření, abúzus alkoholu, obezita, nedostatek fyzické aktivity, nezdravá strava, zanedbávání péče o vlastní zdraví či non-adherence k léčbě (11).

Obr. 1. Mortalita pacientů po infarktu myokardu v závislosti na přítomnosti úzkosti, zlosti, malé sociální podpory a deprese (8)



BDI – Beckova sebeposuzovací stupnice deprese

Byly popsány tři základní osy interakcí mezi KV systémem a psychickými poruchami:

- 1) zvýšení sympatomedulární aktivity,
- 2) změny v aktivitě autonomního vegetativního systému (snížení vagového tonu, pokles variability srdeční frekvence, zvýšení variability krevního tlaku),
- 3) zvýšení reaktivity trombocytů (lidské trombocyty mají transportéry pro vychytávání serotoninu totožné s neurony).

Důležitým pojítkem mezi KV onemocněním a depresí jsou cytokiny, např. interleukin 1 β , interleukin 6, tumor necrosis factor α (TNF α) a C-reaktivní protein (CRP). Tyto cytokiny významně ovlivňují tzv. „neuronální processing“. Důsledkem může být změna afektivity, která není způsobena stresem ani zevními okolnostmi, ale čistě biologickými vlivy.

Zvýšenou aktivitu cytokinů způsobuje nízkoaktivní zánět, a tyto cytokiny ovlivňují dostupnost tryptofanu pro tvorbu serotoninu a melatoninu (12). Infekce a vyplavení cytokinů tedy může touto cestou ovlivnit afektivitu a cirkadiální rytmy. Během zánětu jsou také produkovány neurotoxické látky, např. kyselina chinolinová, která ovlivňuje činnost mozku a neuroneogenezi. Mozek reaguje na aktivaci imunitního systému změnou funkčního stavu některých oblastí, jako je zejm. gyrus cingulí (Brodmannova area 25), který je zapojen do modulace afektivity. Tento efekt byl pozorován u zdravých osob po aplikaci tyfoidní vakcíny (13). U citlivých jedinců může vlivem infekce dojít až k rozvoji duševního onemocnění.

Systémový chronický nízkoaktivní zánět je suspektním procesem patofyziologie řady onemocnění. Popsané souvislosti psychiatrických poruch se zánětem odpovídá i nový koncept v psychiatrii nazvaný „inflamed mind“. Z něho vychází doporučení řešit a léčit všechny chronické zánětlivé změny.

Terapeutická doporučení u pacientů s KV onemocněním a depresí

Vzhledem k výše uvedeným faktům je u pacientů s KV onemocněním důležité provádět screening deprese. Pokud je depresivní porucha zjištěna, jsou v přítomnosti KV onemocnění nejpoužívanějšími antidepresivy SSRI. Jsou účinné i v léčbě depresivní poruchy po KV příhodě a nenarušují srdeční funkce. U lehké nebo středně těžké depresivní epizody je přínosem psychotherapie (v monoterapii nebo v kombinaci s antidepresivy). Při výběru antidepresiva u nemocných s KV onemocněním je samozřejmě důležitá jejich KV bezpečnost. Tab. 1 ukazuje vliv nejpoužívanějších antidepresiv na různé KV parametry. Bylo zjištěno, že u pacientů s KV chorobami snižují SSRI riziko IM o 70 %, zatímco TCA jen o 4 % (17). Jeden z mechanismů, jakým tohoto přínosu SSRI dosahují, bude nejspíše zahrnovat trombocyty obsahující serotoninový transportér. U pacientů s ICHS + depresivní poruchou byla zjištěna významně zvýšená aktivita trombocytů v porovnání s kontrolami i s jedinci se samotnou ICHS (18). Léčba SSRI prokázala snížení trombocytárního faktoru 4 i β -troglobulinu. TCA tento efekt nevykazují (19). Podávání anxiolytik ke snížení rizika IM nevede (20). Důležité je u pacientů s KV onemocněním léčených pro depresivní poruchu monitorovat adherenci, účinnost a bezpečnost léčby jak somatického, tak psychického onemocnění.

Při volbě preventivní kardiiovaskulární léčby u pacientů s depresí je třeba mít na paměti, že existuje řada KV léčiv, která mohou mít depresogenní účinek. Zahrnují clonidin, digitalis, guanetidin, hydralazin, methyldopu, procainamid, propranolol, reserpin a thiazidová diuretika (21).

Agomelatin – antidepresivum vhodné u pacientů s KV onemocněním

Jedním z moderních antidepresiv mimo skupinu SSRI, která jsou vhodná u pacientů s KV onemocněním, je agomelatin. Má jedinečný mechanismus účinku – působí prostřednictvím melatoninergních receptorů a specifických serotoninergních receptorů. Ve studii PULSE s 896 pacienty,

Tab. 1. Vliv nejpoužívanějších antidepresiv na jednotlivé KV parametry (18)

AD	TF	TK	QTc	arytmie	převod. p.	pozn.
agomelatin	0	0	0	0	?	↓ data
bupropion	(↑)	↑ rare ↓	↓ předávk. ↑	0	0	interakce TK monit.
citalopram (escitalopram)	↓	(↓) STK	↑ (dávka)	TdP (předávk.)	0	↑ QTc
fluoxetin	↓	min.	0	0	0	bezpečný po IM
fluoxamin	min.	↓ STK	0	0	0	změny EKG?
IMAO	↓↓	↓ risk HK	?	+ ↓ LVF	0	NE u KVO
mirtazapin	min.	min.	0	0	0	bezpečný po IM
moklobemid	(↓)	min. rare ↑	0 předávk. ↑	0	0	cave předávk.
paroxetin	↓	min.	0	0	0	bezpečný po IM?
sertralin	min.	min.	0	0	0	bezpečný u KVO
trazodon	↓↓ ↑	↓	(↑)	+	?	cave (arytmie)
TCA	↑↑	↓↓	↑	ventr. a. TdP	zpomalují převod	KI u KVO ICHs, NSS
venlafaxin	(↑)	↑	0 předávk. ↑	rare	rare	bezpečný u ICHs?
vortioxetin	0	0	0	0	0	↓ data

AD = antidepresivum, EKG = elektrokardiografie, HK = hypertenzní krize, ICHS = ischemická choroba srdeční, IM = infarkt myokardu, KI = kontraindikace, NSS = náhlá srdeční smrt, STK = systolický tlak krve, TdP = torsade de pointes, TF = tepová frekvence, TK = krevní tlak, KVO = kardiovaskulární onemocnění

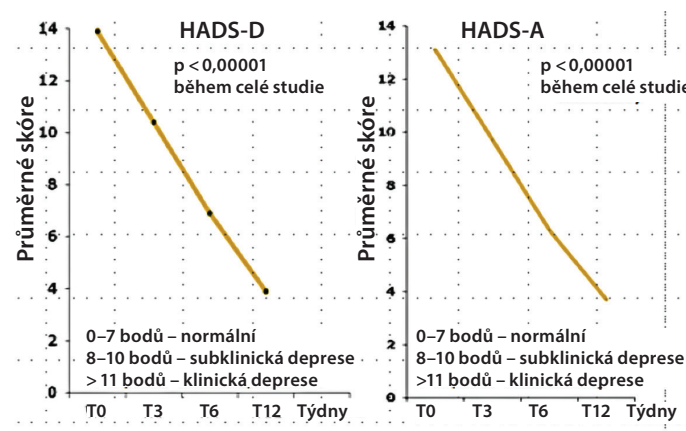
kteří trpěli depresivní poruchou a zároveň somatickými chorobami zahrnujícími KV onemocnění, diabetes, chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a neurologická onemocnění, prokázal agomelatin vynikající bezpečnost a zmírnění depresivní i úzkostné symptomatiky (obr. 2) (22).

Závěr

Depresivní porucha postihuje nezanedbatelnou část pacientů trpících kardiovaskulárními chorobami. Přítomnost depresivní poruchy přitom urychluje rozvoj těchto somatických onemocnění, zhoršuje negativní prognostický význam, snižuje odpověď na léčbu a zvyšuje mortalitu. Je spojena se sníženou kvalitou života a vyššími náklady na léčbu. Po výskytu depresivní poruchy je proto třeba u pacientů s KV onemocněním cíleně pátrat, zjištěnou depresi adekvátně léčit a její léčbu monitorovat. Antidepresiva nejsou homogenní skupinou pro léčbu depresivní poruchy u pacientů s KV onemocněním. Preferovány jsou SSRI a při preskripci specialistou lze využít i nejmodernější antidepresiva s doloženou KV bezpečností, jako je agomelatin. Je třeba myslet na to, že některé kardiologické léky mohou mít depresogenní efekt a některá psychofarmaka mají kardiovaskulární nežádoucí účinky.

LITERATURA

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–1858.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21(9): 655–679.
3. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, et al. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016; 193: 203–207.
4. Markkula N, Härkänen T, Nieminen T, et al. Prognosis of depressive disorders in the general population- results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. *J Affect Disord*. 2016; 190: 687–696.
5. Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. 2004; 69(10): 2375–2382.

Obr. 2. Agomelatin prokázal bezpečnost a účinnost v léčbě depresivní poruchy u pacientů se somatickými chorobami včetně kardiovaskulárních onemocnění (22)

HADS = nemocniční škála pro hodnocení deprese a anxiety (Hospital Anxiety and Depression Scale), D = deprese, A = anxiety

6. Larsen KK, Christensen B, Søndergaard J, Vestergaard M. Depressive symptoms and risk of new cardiovascular events or death in patients with myocardial infarction: a population-based longitudinal study examining health behaviors and health care interventions. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74393.
7. Daskalopoulou M, George J, Walters K, et al. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153838.
8. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression—a cardiac risk factor in search of a treatment. *JAMA*. 2003; 289(23): 3171–3173.
9. Denollet J, Pedersen SS, Daemen J, et al. Reduced positive affect (anhedonia) predicts major clinical events following implantation of coronary-artery stents. *J Intern Med*. 2008; 263(2): 203–211.
10. Noordam R, Aarts N, Leening MJ, et al. Use of antidepressants and the risk of myocardial infarction in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72(2): 211–218.

11. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74(Pt B): 277–286.
12. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36(2): 764–785.
13. Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry.* 2009; 66(5): 407–414.
14. Amidfar M, Woelfer M, Réus GZ, et al. The role of NMDA receptor in neurobiology and treatment of major depressive disorder: Evidence from translational research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 94: 109668.
15. Setiawan E, Attwells S, Wilson AA, et al. Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study. *Lancet Psychiatry.* 2018; 5(4): 339–347.
16. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

- (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24(1): 91–109.
17. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med.* 2000; 108(1): 2–8.
18. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, et al. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997; 42(4): 290–295.
19. Markovitz PJ. Recent trends in the pharmacotherapy of personality disorders. *J Pers Disord.* 2004; 18(1): 90–101.
20. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation.* 2001; 104(16): 1894–1898.
21. Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician.* 2004; 69(10): 2375–2382.
22. Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 1141–1151.

Zánět a chronická žilní onemocnění, jedna z epidemií 21. století

doc. MUDr. Debora Karetová, CSC.

(II. interní klinika kardiologie a angiologie,

Komplexní kardiovaskulární centrum VFN a 1. LF UK Praha)

Chronické žilní onemocnění

Chronické žilní onemocnění (CVD z anglického chronic venous disorder) je strukturální nebo funkční postižení žilního systému chronického charakteru, které se manifestuje symptomy anebo nálezy vyžadujícími lékařské vyšetření a případnou zdravotní péči (1). Dříve používaný pojem chronická žilní insuficience odpovídá stavu pokročilých známek nemoci, jako jsou varixy, edémy, kožní změny či bércové vředy (stadium C3–C6 CVD). Jde o velmi časté onemocnění, které může v počátečních stádiích působit banálně, přičemž oba tyto faktory vedou k jeho častému podceňování.

Rizikové faktory CVD jsou často neovlivnitelné. Zahrnují věk, genetické vlivy, ženské pohlaví, povolání, hormonální změny, habitus, výskyt chronického kašle, obstrukce a dalších komorbidit. CVD má zpočátku benigní charakter, ovšem svými symptomy již v počátečních stádiích nepříznivě ovlivňuje kvalitu života. Proto je důležité včas identifikovat první projevy a příznaky, správně určit jejich etiologii a zahájit léčbu. Jde totiž o onemocnění chronické a recidivující, které v pozdějších stádiích vede k ireverzibilním změnám a je provázeno obtížně léčitelnými dlouhodobými až invalidizujícími komplikacemi.

Symptomy CVD bývají nespecifické. Pacienti popisují únavu dolních končetin, pocit těžkých nohou, občasný výskyt otoků (zpočátku jen perimaleolárně), pálení, štípání, svědění, svalové křeče či neklidné nohy. Intenzita příznaků kolísá, obvykle jsou horší večer a v horkém počasí. Objektivní známky se vyvíjejí od drobných teleangiektazií, přes retikulární varixy, kmenové varixy, intermitentní edémy, permanentní otok, hyperpigmentace, lipodermatosklerózu, ekzémy při stasis dermatitis, po bílou atrofii a bércové vředy.

Stadia CVD

Chronické žilní onemocnění rozdělujeme do 7 stadií (C0–C6). Klasifikace vznikla v roce 2004 (1) a naposledy byla aktualizována v roce 2020 (2). Má zkratku CEAP, protože vychází z klinických (clinical), etiologických, ana-

tomických a patologických charakteristik onemocnění (tab. 1) (2). Mezi novinky v aktuální klasifikaci patří rozdělení kožních změn (u stadia C4) na 3 podtřídy: C4a (pigmentace, ekzém), C4b (lipodermatoskleróza, atrofie), C4c (corona phlebectatica). Teleangiektazie v oblasti vnitřního kotníku (corona phlebectatica paraplantaris) jsou nově považovány za jasný důkaz žilní hypertenze a jsou přeřazeny z klinické kategorie C1 do C4c. Přidána byla kategorie recidivujících varixů a ulcerací (C2r a C6r), které jsou projevem pokročilé dysfunkce žilního systému a mohou svědčit pro nedostatečnost léčby. Dále byla rozdělena etiologická kategorie sekundárních varixů na podskupinu vyvolanou intravenózními příčinami (Esi) a extravaskulárními příčinami, tj. zevní útlak cévy, (Ese). Zavedeny byly rovněž subkategorie neznámá etiologie (En) a bez prokázané žilní patofyziologie (Pn), kdy ale musí být přítomny typické symptomy CVD.

Patogenetické mechanismy rozvoje CVD

V žilním systému se nacházejí 2/3 krve přítomné v lidském organismu. Jde o nízkotlaký rezervoár, jehož úkolem je návrat krve k srdci. Na zajištění žilního návratu z dolních končetin proti gravitaci se podílí několik mechanismů:

- svalově žilní pumpa (pohyb),
- podtlak v dolní duté žíle při nádechu,
- tonus žilní stěny + žilní chlopně,
- normální funkce pravé a levé komory srdeční.

Až 90 % krve z dolních končetin odvádí hluboký žilní systém, 10 % povrchový žilní systém (3). Je potřebná souhra 4 faktorů: průchodnost hlubokých žil, funkční žilní chlopně při dobrém žilním tonu, normální kloubově-svalové funkce (žilní pumpa) a normální hemodynamické poměry.

Rozvoj a progres CVD je komplexní (4). Začíná genetickými predispozicemi, vlivem prostředí, metabolismu a životního stylu. Hemodynamické poruchy, jako je zvýšený venózní hydrostatický tlak a abnormální střížné napětí (shear stress), vedou k distenzi žilní stěny, žilnímu refluxu a rozvoji insuficience žilních chlopní. Současně dochází k poškození funkce endotelu s následným zvýšením permeability žilní stěny a nerovnováhou vazoaktivních faktorů (NO, PGI₂). Nadměrná aktivace endotelu a poškození glykokalyxu aktivuje leukocyty, které infiltrují žilní stěnu a vyplavují prozánětlivé mediátory a protrombotické molekuly. Rozvíjí se zánět. Ten společně s remodelací žilní

detralex®

MPFF® – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

ČÍSLO 1
v mezinárodních i NOVÝCH
národních doporučeních^{1,2}



**Chronické žilní
onemocnění**
2 tbl denně

**Hemoroidální
onemocnění**
až 6 tbl denně

Zkrácená informace o přípravku Detralex®

SLOŽENÍ*: Flavonoidorum fractio purificata micronisata 500 mg (mikronizovaná, purifikovaná flavonoidní frakce - MPFF): Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě. **INDIKACE*:** Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércevého vředu. Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. Přípravek je indikován k léčbě dospělých. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Venolymfatická insuficience: 2 tablety denně. Hemoroidální onemocnění: Akutní ataka: 6 tablet denně během 4 dnů, poté 4 tablety denně další 3 dny. Udržovací dávka: 2 tablety denně. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Podávání přípravku Detralex v symptomatické léčbě akutních hemoroidů nevyklučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Hladina sodíku: bez sodíku**. **INTERAKCE*.** **FERTILITA*.** **TĚHOTENSTVÍ/KOJENÍ*:** Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se léčivá látka/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, vomitus. Vzácné: závratě, bolesti hlavy, pocit neklidu, vyrážka, svědění, kopřivka. Méně časté: kolitida. Frekvence neznámá: abdominální bolest, ojedinělý otok obličeje, rtů, víček, výjimečně Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ*.** **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI*:** Venotonikum (venofarmakum) a vazoprotektivum. Detralex působí na zpětný návrat krve ve vaskulárním systému: snižuje venózní distenzibilitu a redukuje venostázu, na úrovni mikrocirkulace normalizuje kapilární permeabilitu a zvyšuje kapilární rezistenci; zvyšuje lymfatický průtok. **UCHOVÁVÁNÍ*:** Při teplotě do 30 °C. **VELIKOST BALENÍ*:** 30, 60, 120 a 180 potahovaných tablet. Datum revize textu: 7. 8. 2021. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Registrační číslo: 85/392/91-C. Držitel rozhodnutí o registraci: **LES LABORATOIRES SERVIER** 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Další informace na adrese: **Servier s.r.o.**, Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: 222 118 111, www.servier.cz.

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

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

stěny (aktivace metaloproteináz) vede k hyperpolarizaci endotelu, relaxaci hladkého svalstva žilní stěny a degradaci extracelulární matrix. Následkem těchto změn je dilatace a tortuozita žilní stěny, které přispívají k žilnímu refluxu a nedomykavosti žilních chlopní. Uzavírá se bludný kruh. Výsledkem je patologická propustnost žilní stěny, rozvoj zánětu v intersticiu, přetížení lymfatického systému a také lokální protrombotická aktivace (5).

Bércové vředy a jiné komplikace CVD

Včasná diagnostika a léčba CVD může zabránit rozvoji vážných komplikací, jako jsou trombóza povrchové žíly (varikoflebitis), flebotrombóza hlubokých žil, krvácení z varixů a zejména vzniku žilních bérčových vředů. Kožní ulcerace z cévních příčin tvoří asi 90 % všech kožních defektů, přičemž většina z nich je venózní etiologie. Bércové vředy žilní etiologie, které se typicky vyskytují v oblasti vnitřního kotníku nebo bérce, jsou mělké s nepravidelnými okraji, bývají provázeny mírnou až střední bolestí a obvykle je přítomna také hyperpigmentace a lipodermatoskleróza. Arteriální bérčové vředy vznikají spíše v oblasti aker a v místech tlaku. Mívají nekrotickou spodinu a jsou provázeny silnou bolestí. Palpačně zjišťujeme slabou tepennou pulzaci. Naopak nebolestivé bývají bérčové vředy neuropatické etiologie. Vznikají v místě tlaku a bývají typicky vpáčené. Přítomna je obvykle porucha cití.

Diagnostika léčba CVD

Nedílnou součástí diagnostiky CVD je vedle anamnézy a klinického vyšetření duplexní ultrasonografie, pomocí níž lze znázornit anatomii a funkci žilního systému. Používá se k prokázání průchodnosti a případné insuficience hlubokých a povrchových žil, k zobrazení perforátorů, zpřesnění anatomických poměrů a lokalizaci a určení velikosti refluxu.

Léčba CVD by měla být zaměřena na žilní hypertenzi a sterilní zánět v žilní stěně a v intersticiu. Možnosti nefarmakologické léčby zahrnují režimová opatření (chůze a cvičení, polohování dolních končetin, péče o kůži a redukci tělesné hmotnosti) a také kompresní léčbu. Tyto terapeutické metody jsou ale spojeny s nízkou adherencí. U řady pacientů může být důležitou součástí léčby chirurgický zákrok. Možnosti zahrnují:

- skleroterapii, tj. destrukci endotelu žíly aplikací detergentní látky,
- stripping povrchových žilních kmenů spojený s crossektomií a flebekтомиí,
- endovenózní zákroky:
 - endovenózní laserovou ablaci (EVLT),
 - radiofrekvenční ablaci (RFA),
 - ablaci povrchových žilních kmenů pomocí přehřáté páry,
- netumescentní netermální metody:
 - mechanicko-chemickou ablaci (MOCA),
 - použití biologického lepidla (VenaSeal).

Po výkonu je nutná komprese. Všechny chirurgické postupy jsou spojeny s 5letým rizikem recidivy okolo 20 % (6).

U všech pacientů s příznaky CVD je vhodné podávat venofarmaka. Tyto přípravky zvyšují žilní tonus a chrání žilní chlopně, svými účinky na lymfatický systém podporují lymfatickou drenáž a působí také na úrovni mikrocirkulace, kde snižují kapilární permeabilitu a aktivaci leukocytů. Rovněž vykazují mírný antitrombotický efekt, kterého dosahují prostřednictvím zvýšení fibrinolýzy a snížení hladiny plazminogenu.

Tab. 1. Klasifikace chronického žilního onemocnění CEAP (1)

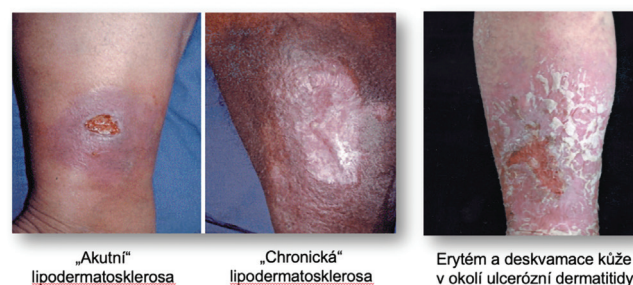
Charakteristiky	
C klinické	C0 – nejsou viditelné ani hmatné abnormality C1 – teleangiektázie nebo retikulární varixy C2 – varixy C2r – rekurentní varixy C3 – edém C4 – hyperpigmentace nebo ekzém C4a – pigmentace nebo ekzém C4b – lipodermatoskleróza nebo atrofie C4c – corona phlebectatica C5 – zhojený vřed C6 – aktivní vřed C6r – rekurentní aktivní vřed +S – symptomatické; +A – asymptomatické
E etiologické	Ep – primární (neznámá etiologie) Es – sekundární: Es1 (intravenózní), Es2 (extravenózní) Ec – kongenitální En – nejištěná příčina
A anatomické	As – superficiální systém Ad – hluboký (deep) systém Ap – perforátory; An – anatomická lokace nejištěna
P patologické	Pr – reflux Po – obstrukce Pr+o – kombinace refluxu s obstrukcí Pn – patofyziologie nejištěna

Obr. 1. Varovné a pokročilé projevy CVD

Klinické projevy CVD „VAROVNÉ“



Klinické projevy CVD „POKROČILÉ“



Současná mezinárodní i národní doporučení pro diagnostiku a léčbu CVD uvádějí jako venofarmakum s nejvyšší silou důkazů mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakcí (MPFF, Detralex®), a to ve všech stádiích onemocnění, od prvních příznaků až po stadium otevřeného bérčového vředu (tab. 2) (6, 7). Důležité je používat přednostně venofarmaka, která mají pozitivní důkazy o účinnosti, protože u řady tradičních léků tyto chybí (7). MPFF má vysoce klinicky doložený komplexní protizánětlivý, venoprotektivní a antiedematózní účinek (5, 6, 7).

Tab. 2. Souhrn doporučení pro podávání venofarmak ve stadiích C0s–C6 podle systému GRADE (6, 7)

Indikace	Venofarmakum	Doporučení pro užití	Průkaz účinku	Síla důkazů
Úleva symptomů chronické žilní onemocnění u nemocných v třídách dle CEAP: C0s–C6s	mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF®)	silné	střední	1B
	nemikronizovaný diosmin nebo syntetický diosmin	slabé	slabý	2C
	rutosidy	slabé	střední	2B
	extrakty z vinné révy (<i>Vitis vinifera</i>)	slabé	střední	2B
	kalcium dobesilát	slabé	střední	2B
	extrakt z jírovce maďalu (koňský kaštan, <i>Aesculus hippocastanum</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z listnatce ostnitého (<i>Ruscus aculeatus</i>)	slabé	střední	2B
	extrakt z jinanu dvoulaločného (<i>Ginkgo biloba</i>)	slabé	slabý	2C
	jiná venofarmaka	slabé	slabý	2C
Hojení žilních ulcerací (CEAP – C6), přidatné ke kompresi a lokální léčbě	MPFF®	silné	střední	1B

Závěr

CVD je progredující a recidivující choroba charakterizovaná sterilním zánětem žilní stěny a intersticia. Nelze ji považovat za kosmetický problém daný přítomností varixů či otoků. Svými příznaky může toto onemocnění totiž značně snižovat kvalitu života a bez léčby vést k závažným, až invalidizujícím komplikacím. Progresi CVD do pozdních stadií

lze předcházet kombinací adekvátních terapeutických postupů. Ty lze snadněji a s nižšími náklady volit při včasném zahájení léčby. Zahrnují režimová opatření, farmakoterapii, kompresní léčbu a u indikovaných pacientů i invazivní zákrok. Z venofarmak má největší sílu důkazů pro léčbu všech stadií chronického žilního onemocnění mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce.

LITERATURA

- Eklof B, Perrin M, Delis KT, et al. American Venous Forum; European Venous Forum; International Union of Phlebology; American College of Phlebology; International Union of Angiology. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009; 49(2): 498–501.
- Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020; 8(3): 342–352.
- Tansey EA, Montgomery LEA, Quinn JG, et al. Understanding basic vein physiology and venous blood pressure through simple physical assessments. *Adv Physiol Educ.* 2019; 43(3): 423–429.
- Ligi D, Croce L, Mannello F. Chronic Venous Disorders: The Dangerous, the Good, and the Diverse. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(9): 2544.
- Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(6): 1669.
- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018; 37(3): 181–254.
- Karetová D, et al. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře – chronické žilní onemocnění. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. SVL ČLS JEP. Novelizace 2021.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Rádi vám pomáháme v on-line vzdělávání

23

on-line kurzů a kongresů

160

přednášek

1340

vydaných certifikátů

7200

účastníků



Zkrácená informace o přípravku Valdoxan 25 mg:

Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje agomelatinum 25 mg. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace**:** Léčba depresivních epizod u dospělých. **Dávkování a způsob podání**:** Doporučená dávka je 25 mg jednou denně užitá perorálně před spaním. Po dvou týdnech léčby, pokud nedojde k zlepšení příznaků, může být dávka zvýšena na 50 mg jednou denně, tedy dvě 25 mg tablety, užitá najednou před spaním. Rozhodnutí zvýšit dávku musí být učiněno s přihlédnutím k vyššímu riziku zvýšení aminotransferáz. Jakékoliv zvýšení dávky na 50 mg má být provedeno na základě zhodnocení poměru přínos/riziko pro pacienta a s pečlivým monitorováním jaterních funkcí. **U všech pacientů mají být provedeny testy jaterních funkcí před zahájením léčby. Léčba nesmí být zahájena, pokud aminotransferázy přesahují 3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz body Kontraindikace a Zvláštní upozornění). Během léčby mají být aminotransferázy pravidelně monitorovány po přibližně třech týdnech, šesti týdnech léčby (konec akutní fáze), dvanácti týdnech a dvaceti čtyřech týdnech (konec udržovací fáze) a poté, pokud je to klinicky indikováno (viz bod Zvláštní upozornění). Léčba má být zastavena, pokud aminotransferázy přesáhnou 3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz body Kontraindikace a Zvláštní upozornění). Při zvýšení dávky by měly být znovu provedeny testy jaterních funkcí se stejnou četností, jako při zahájení léčby. Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu nejméně 6 měsíců. Kontraindikace**:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Porucha funkce jater (tj. cirhóza nebo aktivní jaterní onemocnění) nebo aminotransferázy převyšující 3násobek horního limitu normálního rozmezí (viz body Dávkování a Zvláštní upozornění). Souběžné podávání silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin) (viz bod Interakce). **Zvláštní upozornění**:** *Monitorování jaterních funkcí:* Po uvedení na trh byly u pacientů léčených agomelatinem hlášeny případy poškození jater včetně jaterního selhání (u pacientů s jaterními rizikovými faktory bylo výjimečně hlášeno několik případů s fatálním následkem nebo transplantací jater), zvýšení hladiny jaterních enzymů na více než 10násobek horní hranice normálního rozmezí, hepatitidy a žloutenky. **Opatrnosti je třeba před zahájením léčby a pečlivé monitorování má být prováděno po celou dobu léčby u všech pacientů, zvláště u pacientů s rizikovými faktory poškození jater nebo se současným užíváním léčivých přípravků spojených s rizikem poškození jater. Před zahájením léčby:** Léčba přípravkem Valdoxan má být předepsána pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika u pacientů s rizikovými faktory poškození jater např. s obezitou/ nadváhou/ nealkoholickým steatotickým postižením jater, diabetem, abúzem alkoholu*/ značným příjmem alkoholu a u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky spojené s rizikem poškození jater. Vstupní testy jaterních funkcí mají být provedeny u všech pacientů a léčba nesmí být zahájena u pacientů se vstupními hodnotami ALT a/nebo AST > 3násobek horního limitu normálního rozmezí. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Valdoxan pacientům se zvýšenými aminotransferázami před léčbou (> horní limit normálního rozmezí a ≤ 3násobek horního limitu normálního rozmezí). *Frekvence jaterních testů:* u všech pacientů mají být provedeny testy jaterních funkcí (viz bod Dávkování a způsob podání). U každého pacienta, u něhož dojde ke zvýšení koncentrací sérových aminotransferáz, mají být testy jaterních funkcí opakovány do 48 hodin. *Během léčby:* Léčba přípravkem Valdoxan má být okamžitě ukončena, jestliže se u pacienta objeví symptomy nebo projevy možného jaterního poškození, jestliže zvýšení koncentrací sérových aminotransferáz převyší 3násobek horního limitu normálního rozmezí. Po ukončení léčby přípravkem Valdoxan mají být opakovány testy jaterních funkcí do té doby, dokud se hladiny sérových aminotransferáz nevrátí do normálního rozmezí. *Použití u pacientů mladších 18 let:* nedoporučuje se. *Použití u pacientů ≥ 75 let:* neměli by agomelatin užívat. *Starší pacienti s demencí:* Agomelatin nemá být užíván. *Bipolární porucha / mánie / Hypománie:* přípravek má být používán s opatrností a má být vysazen, pokud se rozvinou manické příznaky. *Sebevražda/myšlenky na sebevraždu:* pacienti mají být pečlivě sledováni. Kombinace se silnými inhibitory CYP1A2 je kontraindikována. *Pomocné látky:* obsahuje laktózu, obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce**:** *Kontraindikováno:* silné inhibitory CYP1A2. *Nedoporučuje se:* alkohol, středně silné inhibitory CYP1A2. **Fertilita**.** **Těhotenství**:** nedoporučuje se. **Kojení**:** s opatrností. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**:** Je třeba vzít v úvahu možné závratě a somnolence. **Nežádoucí účinky**:** *Velmi časté:* Bolest hlavy. *Časté:* Úzkost, abnormální sny, závrať, somnolence, insomnie, nauzea, průjem, zácpa, bolest břicha, zvracení, zvýšení ALT a/nebo AST, bolest zad, únava, zvýšení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Sebevražedné myšlenky nebo chování, agitovanost, podrážděnost, neklid, agresivita, noční můry, migréna, parestézie, rozmazané vidění, hyperhidróza, ekzém, pruritus, kopřivka, myalgie, snížení tělesné hmotnosti, syndrom neklidných nohou, tinitus, mánie/hypománie, stav zmatenosti, zvýšení GMT. *Vzácné:* Halucinace, akatizie, hepatitida, zvýšení ALP, selhání jater, žloutenka, erytematózní vyrážka, otok obličeje a angioedém, retence moči. *Neznámá frekvence výskytu:* **Předávkování**.** **Farmakodynamické vlastnosti**:** Agomelatin je melatoninergní agonista (receptorů MT₁ a MT₂) a antagonist 5-HT_{2C} receptorů. Agomelatin resynchronizuje cirkadiánní rytmy u zvířecích modelů s narušením cirkadiánní rytmicity. Agomelatin zvyšuje uvolňování noradrenalinu a dopaminu specificky ve frontální kůře a nemá žádný vliv na extracelulární hladiny serotoninu. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Velikost balení**:** 28, 84 potahovaných tablet Valdoxanu 25 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/08/499/003, EU/1/08/499/007. **Datum poslední revize textu:** 05/2020. **Výdej:** Přípravek je k dispozici v lékárnách a je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Před předepsáním Valdoxanu si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Servier s. r. o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 511, www.servier.cz

* všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Valdoxan

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

Nové pohledy na léčbu arytmii

Symposium společnosti PRO.MED.CS Praha a.s., které proběhlo v rámci XXIX. výročního sjezdu České kardiologické společnosti 13. 5. 2021, bylo zaměřené na moderní techniky v léčbě srdečních arytmii. Prof. Kautzner se ve své přednášce věnoval přínosu ablace fibrilace síní (FS), významu udržení sinusového rytmu pro prognózu nemocných a novým technologiím, které umožní provedení výkonu u většího počtu pacientů s větší účinností. MUDr. Hašková připomněla a na výsledcích klinických hodnocení doložila, že kompenzace ovlivnitelných rizikových faktorů, jako je obezita, nedostatek pohybové aktivity, konzumace alkoholu, kouření, může snížit výskyt FS. MUDr. Čihák prezentoval data, která ukazují přínos ablace FS u pacientů se srdečním selháním vzniklým v důsledku FS a u nově zjištěné FS u pacientů se srdeční resynchronizační léčbou (CRT). Vysvětlil také přínos ablace AV junkce u nemocných s CRT stimulací a FS, kdy není zvažována selektivní ablace pro FS. Doc. Peichl se věnoval řešení arytmiické bouře. Ukázal, že farmakoterapeuticky je nejvhodnější kombinace neselektivního β -blokátoru a amiodaronu, u primárních arytmiických syndromů pak specifická antiarytmická léčba. Pro akutní potlačení bouře lze využít sedaci nebo opich ganglion stellatum. Účinnou metodou pro prevenci recidiv komorových arytmii je včasná katetrizační ablace. Doc. Wichterle popsal indikace a provedení kardioneuroablace jako perspektivní léčebné metody v případě reflexních kardioinhibičních synkop a symptomatické bradyarytmie. Jde o bezpečnou a vysoce účinnou metodu, která představuje alternativu implantace pacemakeru. Na sympoziu také představil doc. Kettner 3. přepracované a doplněné vydání knihy Akutní kardiologie (Grada), kterou připravil kolektiv autorů z IKEM a která je určena lékařům a zdravotním sestrám na koronárních jednotkách, JIP, odděleních urgentního příjmu i interních odděleních.

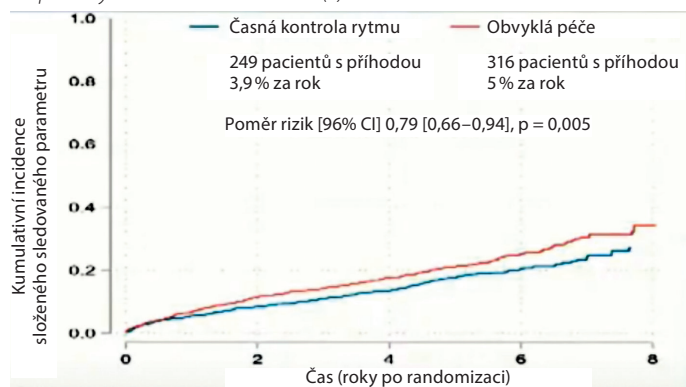
Vyplatí se léčit fibrilaci síní?

prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC
(Klinika kardiologie IKEM, Praha)

Antiarytmika jsou stále léčbou 1. volby pro většinu nemocných s fibrilací síní (FS). Analýza studií s jednotlivými přípravky ale ukázala, že sinusový rytmus se u většiny antiarytmik daří udržet u méně než 50 % pacientů a navíc je jejich podávání provázeno nežádoucími účinky (1). Základem katetrizační léčby FS je izolace plicních žil doplněná o další léze v levé síni. Používá se řada technologií. Roční sledování pacientů z evropského registru EHRA z různých pracovišť ukázalo, že ablace FS je úspěšná z hlediska udržení sinusového rytmu zhruba v 70 % případů s přijatelnou bezpečností (2).

Metaanalýza historických studií s antiarytmiky nezjistila prognostický přínos kontroly srdečního rytmu v porovnání s kontrolou srdeční frekvence (3). Studie ale měly řadu nedostatků, např. vysazování antikoagulancií při dosažení sinusového rytmu nebo zařazení pouze pacientů, kteří FS tolerují. Naopak novější studie CASTLE AF zahrnující 3013 pacientů se symptomatickou fibrilací síní, srdečním selháním a implantací defibrilátoru (ICD/CRT-D) ukázala významný přínos ablace FS v porovnání s konvenční léčbou z hlediska mortality na srdeční selhání nebo hospitalizace pro srdeční selhání a také z hlediska celkové mortality (4). Studie CABANA, která sledovala rizikové pacienty s nově zjištěnou FS, ukázala, že iniciální ablace FS je u dosud neléčených pacientů s FS spojena s nižším rizikem první recidivy než farmakoterapie a také s nižší mortalitou (5). Nedávno publikovaná studie EAST-AFNET 4 prokázala přínos intenzivní časné kontroly rytmu u pacientů s nedávno zjištěnou FS a rizikem kardiovaskulární (KV) příhody v porovnání s obvyklou péčí (obr. 1) (6). Primární sledovaný

Obr. 1. Snížení výskytu složeného parametru (úmrtí z KV příčin, CMP, hospitalizace pro srdeční selhání a hospitalizace pro AKS) při intenzivní časné kontrole rytmu v porovnání s obvyklou péčí u pacientů s nedávno zjištěnou FS a rizikem KV příhody ve studii EAST-AFNET 4 (6)



parametr zahrnoval úmrtí z KV příčin, cévní mozkové příhody (CMP), hospitalizaci pro srdeční selhání a hospitalizaci pro akutní koronární syndrom (AKS). Přínos intenzivní léčby byl dán především poklesem KV mortality a rizika CMP a byl dosažen i při ne příliš vysokém podílu pacientů s katetrizační ablací.

Tyto příznivé výsledky otevírají otázku, zda bude v budoucnu možné provádět katetrizační ablací u velkého počtu pacientů s FS, a zlepšit tak u nich výsledky léčby a kvalitu života. Jednou z možných technik, které lze ke katetrizační ablací FS využít, je tzv. PEFA (PFA), neboli energie pulzního pole či elektroporace, která využívá krátké pulzy stejnosměrného proudu k destabilizaci buněčných membrán. V membránách vznikají póry a zasažené buňky poté zanikají, aniž je aplikována termální energie. Obtížnější je titrace správného tvaru pulzu. Výhodou je ovšem vyšší cit-

livost kardiomyocytů na elektroporaci v porovnání s okolními buňkami stromatu, vaziva nebo nervovými buňkami a vyplývající minimální riziko poškození okolních struktur, např. jícnu, plic či n. phrenicus. Příkladem přístroje pro elektroporaci může být mapovací a ablační systém AFFERA, který má říditelný elektrodový katétr, aplikuje radiofrekvenční proud (RF) i pulzní pole (PF) přes 9mm hrot s mřížkovou elektrodou, disponuje 9 teplotními senzory a minielektrodami, a dovoluje tak mapování a vysoké denzity a aplikaci energie s kontrolou teploty. Nedávno byla publikována první studie provedená u lidí, porovnávající ablace FS pomocí RF/PF, PF/PF a samotné RF. Ukázala výrazné zkrácení doby skiaskopie i doby ablace v kohortě pacientů s PF/PF a vysokou bezpečnost techniky (7).

Tyto nové techniky jsou příslibem možnosti léčby velkého množství pacientů s FS pomocí katetrizační ablace v krátkém čase. Další studie provedená převážně v pražské Nemocnici Na Homolce hodnotila vý-

sledky izolace plicních žil ablací pulzním polem metodou „single shot“ se zavedením katétru ve tvaru květiny do ústí plicní žíly a aplikací několika pulzů energie. Poté, co byla metoda vyvinuta z monofázické do bifázické konfigurace, bylo po 3 měsících u posledních 14 pacientů dosaženo 100% trvalé izolace plicních žil při trvání výkonu 92 $\pm$ 27 min včetně 20 min pro remapování. Nedošlo k žádné stenóze plicních žil ani poranění jícnu a po 6 měsících bylo bez FS 90 % pacientů a po 12 měsících 87 % pacientů (8).

Závěr

Farmakoterapie a katetrizační ablace mají velký potenciál udržet sinusový rytmus a zlepšit kvalitu života pacientů s FS. Udržení sinusového rytmu je přitom prokazatelně spojeno se zlepšením prognózy nemocných. Nové technologie ablace, jako je ireverzibilní elektroporace, umožní provedení výkonu u většího počtu pacientů s větší účinností.

LITERATURA

1. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *National Heart Journal of Medicine* 2010; 38(3): 1–13.
2. Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, Raatikainen P, Efremidis M, Hindricks G, Barrera A, Maggioni A, Tavazzi L, Dagres N; on the behalf of the ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-term Registry Investigators. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J* 2017; 38(17): 1303–1316.
3. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012; 105(4): 226–238.
4. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 417–427.
5. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashvili A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(13): 1261–1274.
6. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidebüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383(14): 1305–1316.
7. Reddy VY, Anter E, Rackauskas G, Peichl P, Koruth JS, Petru J, Funasako M, Minami K, Natale A, Jais P, Nakagawa H, Marinkas A, Aidielis A, Kautzner J, Neuzil P. Lattice-Tip Focal Ablation Catheter That Toggles Between Radiofrequency and Pulsed Field Energy to Treat Atrial Fibrillation: A First-in-Human Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13(6): e008718.
8. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, Petru J, Funasako M, Cochet H, Sediva L, Chovanec M, Dukkupati SR, Jais P. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(3): 315–326.

Mohou změny životního stylu snížit riziko recidivy fibrilace síní?

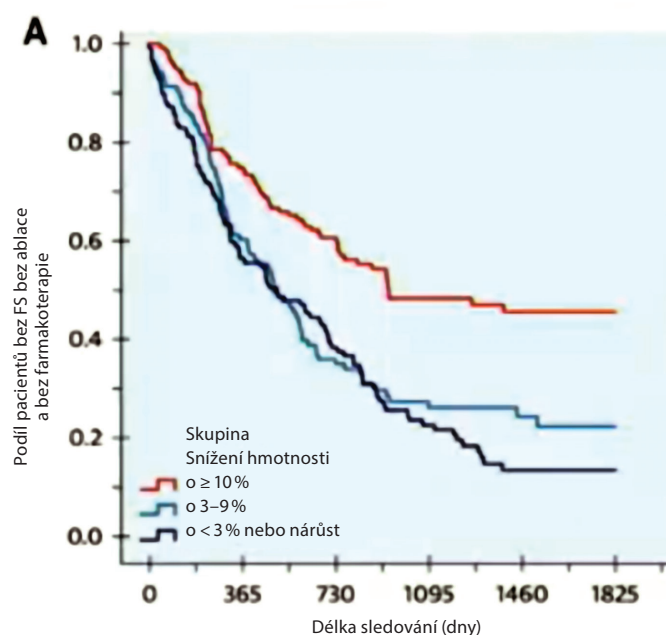
MUDr. Jana Hašková
(Klinika kardiologie IKEM, Praha)

Samostatná (lone) fibrilace síní (FS) bez dalších komorbidit a rizikových faktorů se týká minimálního počtu pacientů. Podle analýzy 15 400 pacientů s FS z registru RELY mělo lone FS 5 % pacientů, ovšem po podrobnější analýze byly u 86 % z nich zjištěny subklinické rizikové faktory. Skutečná lone FS se týkala pouze 17 (0,1 %) pacientů (9).

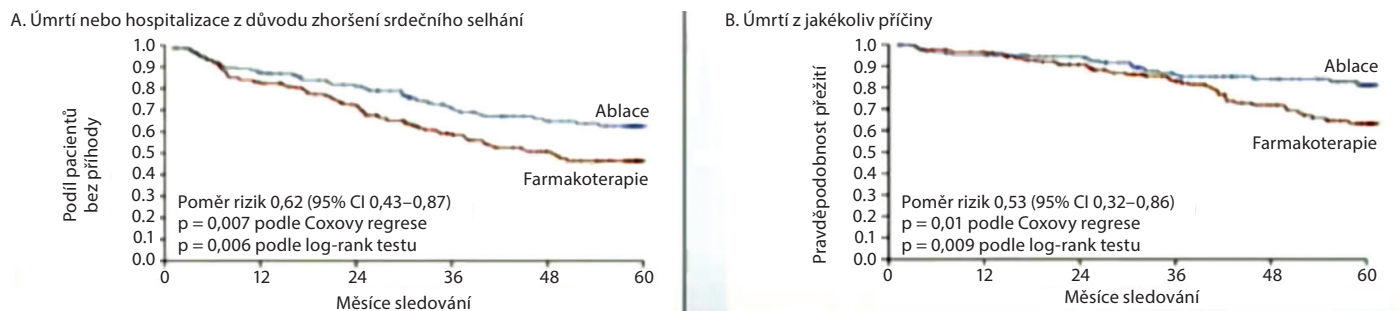
FS je multifaktoriální onemocnění s velkým počtem rizikových faktorů zahrnujících věk, genetiku, etnickou skupinu, mužské pohlaví, kouření, konzumaci alkoholu, obezitu, fyzickou inaktivitu, přítomnost onemocnění, jako je CHOPN, diabetes, ICHS, dyslipidemie, arteriální hypertenze, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin, obstrukční spánková apnoe, srdeční selhání, chlopenní vady a také akutní onemocnění a chirurgické výkony.

Bylo doloženo, že riziko 1. epizody FS je významně vyšší u osob s obezitou v porovnání s jedinci s nadváhou nebo zdravou tělesnou hmotností. U obézních pacientů, kterým se podařilo snížit tělesnou hmotnost, byl pokles BMI o 1 kg/m² spojen se snížením rizika vzniku FS o 7 % (9). Česká práce ukázala, že obézní pacienti s FS mají častěji hypertenzi v levé síni a horší výsledky katetrizační ablace v podobě častějších recidiv (10). Studie LEGACY s pacienty s FS a BMI > 27 kg/m² doložila, že jedinci s redukcí tělesné hmotnosti o > 10 % dosahují častěji sinusového rytmu a méně často potřebují antiarytmika než nemocní, kterým se podaří snížit hmotnost pouze o 3–9 % nebo o méně než 3 % (11).

Obr. 2. Snížení tělesné hmotnosti u pacientů s BMI > 27 m/kg² o > 10 % je spojeno s významným poklesem rizika FS (11)



Obr. 3. Snížení úmrtí nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání a celkové mortality po katetrizační ablacii v porovnání s farmakoterapií u pacientů se srdečním selháním, jehož příčinou je FS (4)



V IKEM probíhá v současné době výzkumný projekt nazvaný HOBIT-FS, který hodnotí vliv komplexní intervence cílené na snížení tělesné hmotnosti na kontrolu rytmu u 160 obézních pacientů po katetrizační ablacii FS. Intervence zahrnuje úpravu stravy a pohybové aktivity, antiobezitika a u některých nemocných i bariatrickou léčbu s cílem snížení tělesné hmotnosti o $\geq 10\%$ za 18 měsíců. Ke sledování výskytu arytmíí a pohybové aktivity se používají chytré hodinky.

Současná úprava více rizikových faktorů u pacientů s katetrizační ablací FS zahrnující snížení tělesné hmotnosti, kompenzaci krevního tlaku a glykemie, úpravu dyslipidemie a léčbu spánkové apnoe byla spojena s významně nižším rizikem recidivy FS (12).

Bylo také prokázáno, že riziko vzniku FS narůstá se stoupající konzumací alkoholu a počtem vykouřených cigaret (13, 14). Studie provedená

u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) také ukázala, že s rizikem FS souvisí míra fyzické zdatnosti. Nejnížší riziko bylo pozorováno u pacientů ve 3. kvartilu kardiorepirační fyzické zdatnosti (dle metabolických jednotek, MET) (15). Již malé zvýšení fyzické aktivity se zlepšením fyzické zdatnosti o ≥ 2 MET bylo spojeno s nižším rizikem recidivy FS (11).

Závěr

FS je multifaktoriální onemocnění. Významné ovlivnitelné rizikové faktory zahrnují obezitu, konzumaci alkoholu, kouření a nedostatek fyzické aktivity. Bylo prokázáno, že úprava životního stylu je spojena s větší pravděpodobností udržení sinusového rytmu, a tím i se zlepšením prognózy pacientů. Na druhou stranu je výskyt FS určitým markerem přítomnosti kardiovaskulárního rizika nebo onemocnění a měl by vést k podrobnému vyšetření postižených jedinců.

LITERATURA

- Kloosterman M, Oldgren J, Conen D, Wong JA, Connolly SJ, Avezum A, Yusuf S, Ezekowitz MD, Wallentin L, Ntep-Gweth M, Joseph P, Barrett TW, Tanosmsup S, McIntyre WF, Lee SF, Parkash R, Amit G, Grinvalds A, Van Gelder IC, Healey JS. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients without traditional risk factors: an RE-LY AF registry analysis. *Europace*. 2020 Jun 1; 22(6): 870–877.
- Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, Clemens M, Fukunaga M, Peichl P, Aldhoon B, Cihak R, Kautzner J. Resting and Exercise-Induced Left Atrial Hypertension in Patients With Atrial Fibrillation: The Causes and Implications for Catheter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 May; 3(5): 461–469.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20): 2159–2169.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): 2222–2231.
- Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(23): 2567–2576.
- Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(13): 1437–1451.
- Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. *Heart Rhythm* 2015; 12(7): 1424–1430.

Fibrilace síní u pacientů se srdeční resynchronizační léčbou: Jak postupovat?

MUDr. Robert Čihák, CSC.

(Klinika kardiologie IKEM, Praha)

Srdeční resynchronizační léčba (CRT) v indikovaných případech zlepšuje morbiditu i mortalitu pacientů se srdečním selháním, dysfunkcí levé komory a blokádu levého Tawarova raménka. Cílem této léčby je 100%

uplatnění stimulace. Výskyt FS s nepravidelnou a vlastní (nestimulovanou) akcí komor brání obvykle dosažení 100 % biventrikulární stimulace. Příkladem postupu dosažení pravidelné biventrikulární stimulace u pacientů se srdečním selháním a FS s rychlou odpovědí komor je kombinace implantace biventrikulárního defibrilátoru a ablace atrioventrikulárního (AV) uzlu. Dosud největší metaanalýza studií s CRT pokrývající 31 studií s 83 571 účastníky se srdečním selháním zahrnovala 36 % pacientů s FS. Mortalita pacientů s FS byla v porovnání s pacienty se sinusovým rytmem o 47 % vyšší (16). Provedení ablace AV junkce u těchto nemocných podle uvedené metaanalýzy významně snížilo mortalitu. Ta se dokonce blíží mortalitě pacientů se sinusovým rytmem. Nedávno publikovaná metaanalýza 14 studií s celkem 3 199 pacienty porovnávala CRT stimulaci s ablací AV junkce a samotnou CRT stimulaci u pacientů se srdečním selháním a permanentní FS. Ve skupině s ablací AV uzlu bylo častěji dosaženo biventrikulární stimulace, zlepšení ejekční frakce levé komory a snížení průměru levé komory na konci diastoly. V souvislosti s tím bylo u pacientů s kombinovanou léčbou pozorováno snížení celkové mortality, KV mortality i opakovaných hospitalizací pro srdeční selhání (17). Ablace AV junkce zlepšuje u těchto pacientů také toleranci zátěže a kvalitu života.

Nevýhody ablace AV junkce zahrnují zvýšení závislosti na stimulaci (možný problém při poruše přístroje nebo nutnosti explantace) a možnost suboptimálního výsledku při nevhodném umístění elektrod.

V České republice bylo v roce 2020 provedeno 374 ablací AV uzlu. Nejvíce těchto zákroků se uskutečnilo na pracovišti IKEM, kde ablace AV uzlu provázela zhruba 40 % implantací CRT, v porovnání s 10–15 % na

ostatních českých pracovištích. Jedno vysvětlení spočívá v tom, že v IKEM se koncentrují pacienti s velmi pokročilým srdečním selháním. Druhé možné vysvětlení připouští možnost, že v jiných centrech nejsou pacienti indikováni k optimalizaci CRT pomocí ablace AV uzlu.

Jako alternativa CRT se v poslední době rozšiřuje stimulace převodního systému (Hisova svazku, levého raménka). Také při stimulaci Hisova svazku lze provést ablací AV uzlu.

Ablace AV uzlu se provádí rovněž bez CRT. Jedná se o pacienty se zachovanou funkcí levé komory, kdy se implantuje jen pravokomorová elektroda, a o pacienty s FS, u nichž již není ablace indikována pro FS. V rámci ABC přístupu podle oficiálních doporučení pro léčbu všech pacientů s FS znamená písmeno B lepší kontrolu obtíží, kam spadá kontrola srdečního rytmu a srdeční frekvence (19).

U některých pacientů je FS pravděpodobně příčinou vzniku nebo zhoršení srdečního selhání. Katetrizační ablace dokáže u těchto pacientů v porovnání s farmakoterapií podle výsledků již zmíněné studie CASTLE snížit celkovou mortalitu a riziko úmrtí nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání (4). Tento postup je vhodný především u pacientů s přechodnou dysfunkcí levé komory, u nichž se po obnově sinusového rytmu funkce levé komory zlepšuje. Výraznější efekt katetrizační ablace pro

FS u pacientů se srdečním selháním v porovnání s pacienty bez srdečního selhání potvrdila i analýza podskupin ze studie CABANA (5).

Neadekvátní výboje u pacientů s implantovaným defibrilátorem (ICD), kteří mají FS s rychlou odpovědí komor, výrazně zhoršují kvalitu jejich života i prognózu. U 190 pacientů s ICD a FS sledovaných 34 měsíců bylo chybně rozpoznáno 19,2 % příhod, které vedly k neoprávněným výbojům ICD. Nejčastějším důvodem těchto neoprávněných výbojů (42,2 %) byly FS/flutter síní (20). V případě oprávněných výbojů tyto pacienty léčíme antiarytmickou medikací nebo provádíme ablací pro komorové tachykardie a v případě neoprávněných výbojů lze situaci řešit farmakologickou kontrolou srdeční frekvence a rytmu nebo ablací FS či ablací AV junkce.

Závěr

U části pacientů je srdeční selhání důsledkem FS. U nich je vhodné zvážit ablací pro FS. Pokud je FS nově zjištěna u pacientů s CRT, lze také zvážit nejprve ablací pro FS. Při CRT stimulaci a FS, kdy nezvažujeme selektivní ablací FS, je u většiny pacientů indikována ablace AV junkce. V ČR je tento postup uplatňován méně často, než by odpovídalo počtu implantací CRT přístrojů. Na podporu časné AV uzlu ukazuje i výskyt neadekvátních výbojů u pacientů s ICD a FS, které zhoršují kvalitu jejich života i prognózu.

LITERATURA

16. Mustafa U, Atkins J, Mina G, Dawson D, Vanchiere C, Duddyla N, Jones R, Reddy P, Dominic P. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Open Heart* 2019; 6(1): e000937.
17. Waranugraha Y, Rizal A, Setiawan D, Aziz IJ. The Benefit of Atrioventricular Junction Ablation for Permanent Atrial Fibrillation and Heart Failure Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2021; 21(2): 101–111.
18. Muthumala A, Vijayaraman P. His-Purkinje conduction system pacing and atrioventricular node ablation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2020; 31(2): 117–123.
19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498.
20. Jodko Ł, Kornacewicz-Jach Z, Kaźmierczak J, Rzeuski R, Zielonka J, Kaliszczak R, Safranow K. Inappropriate cardioverter-defibrillator discharge continues to be a major problem in clinical practice. *Cardiol J* 2009; 16(5): 432–439.

Jak postupovat u elektrické bouře?

doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D.

(Klinika kardiologie IKEM, Praha)

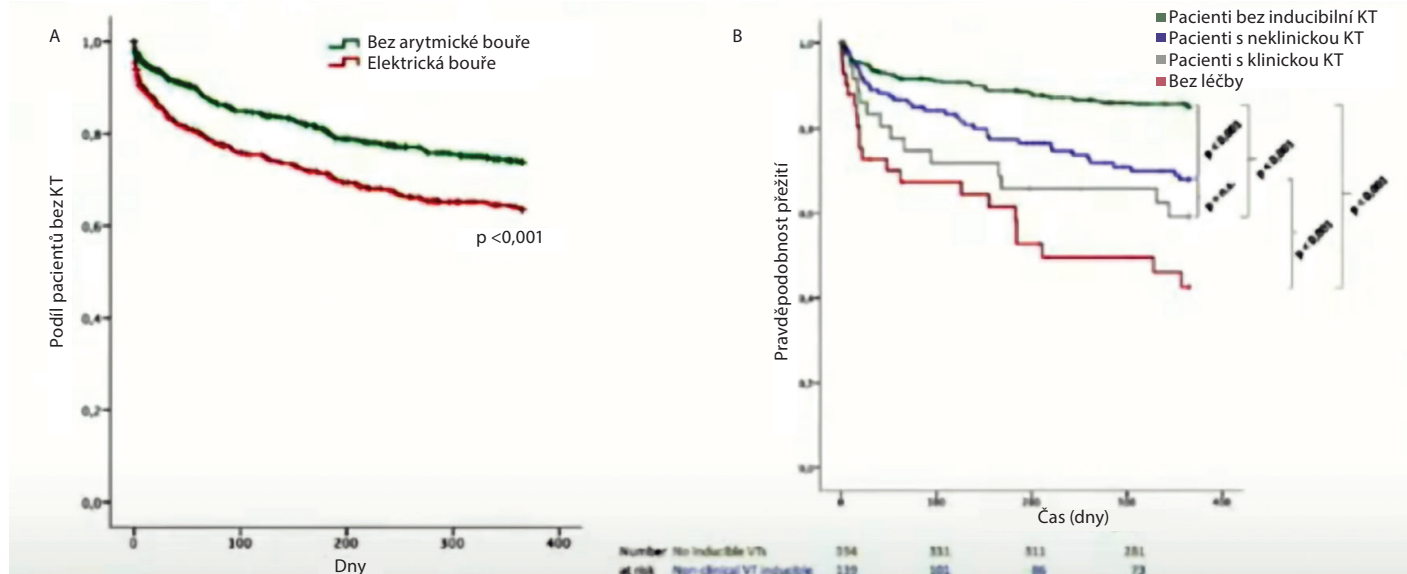
Elektrická bouře je definována jako stav, charakterizovaný výskytem ≥ 3 epizod významných komorových tachyarytmií (KT) během 24 hodin, mezi nimiž je interval alespoň 5 minut. V patofyziologii arytmií se uplatňuje tzv. trojúhelník arytmogeneze, který definoval P. Coumel. Zahrnuje arytmogenní substrát (např. jizva po infarktu myokardu), vyvolávající faktor (např. spouštěcí extrasystola) a modulující faktory (autonomní nervový systém, ischemie, hypokalemie). Při snaze ovlivnit elektrickou bouři je třeba cílit na všechny tyto faktory.

Ve farmakoterapii elektrické bouře se stále uplatňují β -blokátory a amiodaron. Nedávná studie ukázala, že neselektivní β -blokátory by moh-

ly být v této situaci přínosnější než selektivní β -blokátory. Randomizovaná studie se 60 pacienty s ICD a arytmií ukázala 2,7krát nižší výskyt KT, rychlejší vymizení arytmií a kratší dobu hospitalizace při léčbě metoprololem + amiodaronem v porovnání s propranololem + amiodaronem (21). U elektrické bouře existují i zvláštní situace vyžadující jinou léčbu. Jde o syndrom Brugadaových, u něhož se podává isoproterenol + chinidin, syndrom dlouhého intervalu QT, kde se nepodává amiodaron, ale využívá se odstranění spouštěcích faktorů, β -blokátory, popř. sympatektomie, syndrom krátkého intervalu QT, u něhož se podává chinidin, a katecholaminergní polymorfní KT, kdy je vedle β -blokátorů a sedace lékem volby flekainid.

V léčbě elektrické bouře se již dlouho používá sedace. Důkazy o přínosu tohoto postupu přinesla teprve nedávno francouzská práce, v níž u 116 pacientů ze 13 center vedl tento postup ve 47 % k ukončení arytmiické bouře do 15 minut, což bylo spojeno s 55% snížením mortality (22). U 33 % pacientů ovšem došlo k pneumonii/aspiraci. Prediktorem absence odpovědi na léčbu byl plicní edém. Jiný způsob, jak ovlivnit autonomní nervový systém, je opich ganglion stellatum. Jedná se o aplikaci 7 ml bupivacainu pod ultrasonografickou kontrolou. Zákrok lze provést u lůžka a je spojen malým rizikem komplikací. Prokázáno bylo akutní snížení četnosti epizod KT až o 92 % během 72 hodin. Efekt přetrvává zhruba týden a slouží ke stabilizaci stavu před trvalým řešením, např. katetrizační ablací.

Katetrizační ablace je velice účinná metoda, která cílí na anatomický substrát, např. jizvu po infarktu myokardu, tedy místo vzniku okruhů re-entry, které jsou podkladem komorových arytmií. Pomocí trojrozměrných mapovacích systémů můžeme zmapovat kanály pomalého vedení a ošetřit je tak, abychom minimalizovali riziko recidiv KT. Ne všechny KT vznikají na podkladě anatomického substrátu, v některých případech se může jednat o funkční substrát. V takovém případě může katetrizační ablace cílit na spouštěcí mechanismus (extrasystolu) nebo funkční kom-

Obr. 4. Vliv elektrické bouře na mortalitu (A) a vliv indukovatelnosti komorové tachyarytmie (KT) po katetrizační ablací na mortalitu (B) u pacientů s KT (23)

ponentu okruhu. Katetrizační ablace je v léčbě arytmiické bouře velmi účinná a výrazně zlepšuje prognózu pacientů. Studie zahrnující 1 940 pacientů, kteří podstoupili katetrizační ablací pro KT, zahrnovala 34 % pacientů s arytmiickou bouří. Pacienti s bouří měli více indukovatelných arytmií, větší mortalitu za hospitalizace (6,2 vs. 1,4 %) a horší prognózu. Pokud ale katetrizační ablace účinně ovlivní substrát a je dosaženo ne-indukovatelnosti klinické komorové tachyarytmie, je mortalita účinně snížena (obr. 4) (23). Po 1 roce bylo naživu 86,3 % pacientů bez indukovatelné KT na konci zákroku, 72,9 % pacientů s neklinickou KT a 51,2 % pacientů s klinickou KT.

U souboru 93 pacientů s katetrizační ablací provedenou při arytmiické bouři na pracovišti IKEM v letech 2006–2013 identifikovali autoři 5 prediktorů mortality. Zahrnují věk nad 70 let, NYHA třídu ≥ 3 , sérovou hladinu kreatinu $\geq 115 \mu\text{mol/l}$, ejekční frakci levé komory $\leq 25\%$ a léčbu amiodaronem. U některých pacientů na hranici mezi arytmií a srdečním selháním lze využít hemodynamickou podporu buď ke stabilizaci stavu nebo jako podporu při ablací.

LITERATURA

- Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, Georgiopoulos G, Kosmopoulos M, Papadopoulou E, Vasilopoulos G, Rokas S. Propranolol Versus Metoprolol for Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(17): 1897–1906.
- Martins RP, Urien JM, Barbarot N, Rieu G, Sellal JM, Borella L, Clementy N, Bisson A, Guenancia C, Sagnard A, Schumacher S, Gandjbakhch E, Duchateau J, Tixier R, Goepf A, Hamon D, Lellouche N, Champ-Rigot L, Milliez P, Marjion E, Varlet E, Garcia R, Degand B, Bouju P, Mabo P, Leclercq C, Behar N, Pavin D, de Chillou C, Sacher F, Galand V. Effectiveness of Deep Sedation for Patients With Intractable Electrical Storm Refractory to Antiarrhythmic Drugs. *Circulation* 2020; 142(16): 1599–1601.
- Vergara P, Tung R, Vaseghi M, Brombin C, Frankel DS, Di Biase L, Nagashima K, Tedrow U, Tzou WS, Sauer WH, Mathuria N, Nakahara S, Vakil K, Tholakanahalli V, Bunch TJ, Weiss JP, Dickfeld T, Vunnam R, Lakireddy D, Burkhardt JD, Correra A, Santangeli P, Callans D, Natale A, Marchlinski F, Stevenson WG, Shivkumar K, Della Bella P. Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival. *Heart Rhythm* 2018; 15(1): 48–55.
- Aldhoun B, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Kautzner J. Outcomes of ventricular tachycardia ablation in patients with structural heart disease: The impact of electrical storm. *PLoS One* 2017; 12(2): e0171830.

Řešení elektrické bouře musí být komplexní, zahrnuje řadu postupů a kroků ke stabilizaci pacienta. Léčba by měla probíhat v komplexním kardiocentru a vyžaduje multidisciplinární přístup. Je třeba posoudit reverzibilní příčiny a stratifikovat nemocné s KT bez reverzibilní příčiny. U hemodynamicky stabilních pacientů s nečetnými KT se provádí elektivní ablace během hospitalizace, v případě incesantních KT nebo arytmiické bouře je na místě časná ablace, u hemodynamicky nestabilních pacientů se srdečním selháním je prioritou léčba srdečního selhání.

Závěr

Elektrická bouře je závažný, život ohrožující stav, který výrazně zhoršuje prognózu pacientů. Z farmakoterapie je nejvhodnější kombinace β -blokátoru, lépe neselektivního, a amiodaronu, u primárních arytmiických syndromů pak specifická antiarytmická léčba. Pro akutní potlačení bouře je účinná sedace, případně blokáda ganglion stellatum. Účinnou metodou pro potlačení arytmiické bouře a prevenci recidiv arytmií je katetrizační ablace. Je třeba ji ale indikovat včas a referovat pacienta do specializovaného centra.

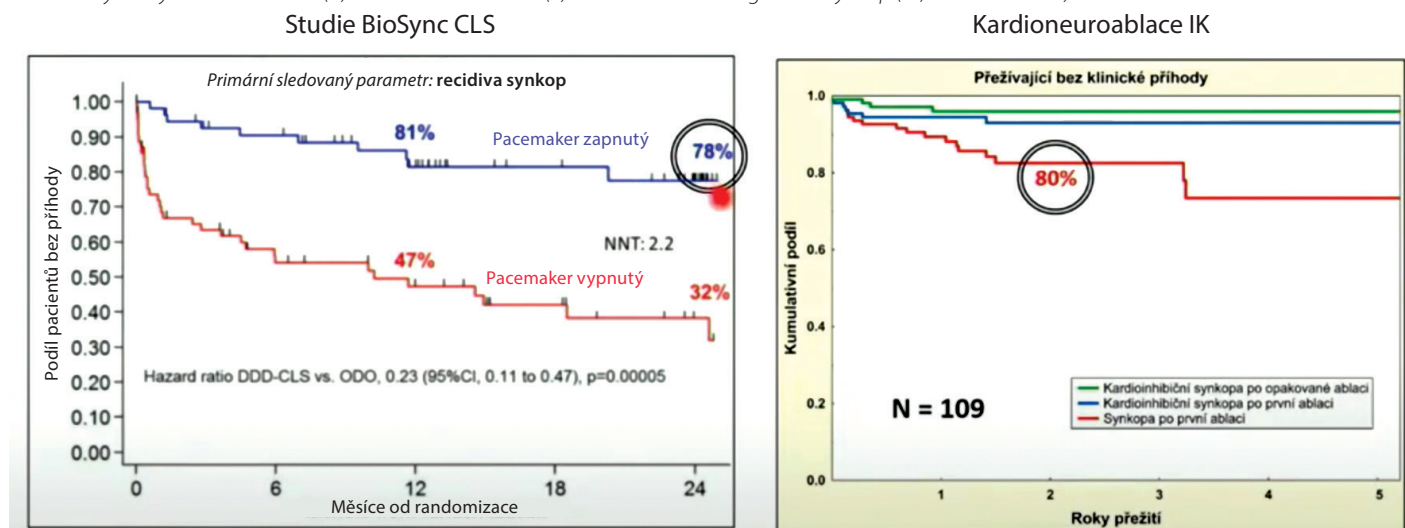
Katetrizační ablace místo kardiostimulátoru?

doc. MUDr. Dan Wichterle, Ph.D.

(Klinika kardiologie IKEM, Praha)

Kardioneuroablace je katetrizační procedura, která se snaží potlačit nadměrnou parasymptickou modulaci sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu, a tím zabránit epizodickým či setrvalejším bradyarytmiím. Kardioneuroablace znamená změnu v paradigmatu katetrizačních ablací. Zatímco klasická ablace cílí na myokard nebo převodní systém a jejím cílem je přímá suprese patologického substrátu (odstranění, přerušování, blok, izolace), kardioneuroablace cílená na srdeční intrinsický autonomní nervový systém vede k supresi negativní chronotropie či negativní dromotropie s výsledným pozitivním funkčním efektem.

Obr. 5. Výsledky kardiostimulace (A) a kardioneuroablace (B) v léčbě neurokardiogenních synkop (27, databáze IKEM)



Léčba kardioneuroablací je vhodná u pacientů s recidivujícími neurokardiogenními (vasovagálními) synkopami, které mají kardioinhibiční složku, a také u pacientů se symptomatickou sinusovou bradykardií nebo epizodickou AV bloádou, které mají alespoň z části funkční etiologii. Pacienti musejí vykazovat rezistenci na běžnou léčbu a mít fyziologický výsledek atropinového testu (dostatečná akcelerace sinusového rytmu nebo vymizení AV bloády po i. v. aplikaci 2 mg atropinu).

Faktory spojené s úspěšnou kardioneuroablací zahrnují nižší věk, absenci průvodních onemocnění, zjištěný spouštěč (např. situační synkopy – polykací, mikční aj.) a EKG fenotyp kardioinhibice, který svědčí pro vagovou hyperaktivitu.

Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro léčbu synkop z roku 2018 zmiňují kardioneuroablaci jen okrajově s tím, že se zatím jedná o nedostatečně prověřenou léčbu (25). Naopak doporučují kardiostimulaci na základě dat z několika relativně malých randomizovaných studií, ve kterých trvalá kardiostimulace prokázala pouze snížení, nikoliv úplné vymizení synkop a přinesla důkazy pouze pro pacienty starší 40 let s průměrným věkem kolem 60 let (26).

Kardioneuroablace je v našem podání anatomicky navigovaný výkon, který se provádí v celkové anestezii. Využívá se elektroanatomické mapo-

vání a intrakardiální ultrasonografické zobrazení. Ablace je vždy biatriální. K posouzení efektu ablace se využívá extrakardiální oboustranné stimulace nervus vagus jako manévru ověřujícího postupné dosažení denervace během kladení ablačních lézí. Cílem je kompletní denervace sinoatriálního i AV uzlu a současná minimalizace počtu ablačních lézí.

V IKEM se kardioneuroablace provádí od roku 2014. Do konce roku 2020 ji podstoupilo 109 pacientů a výsledky jsou znázorněny na obr. 5B. Klinické výsledky kardioneuroablace jsou zcela srovnatelné s výsledky nedávno publikované studie, ve které byla použita nejmodernější technologie kardiostimulace pro prevenci kardioinhibičních synkop (obr. 5A) (27). Valná většina recidiv synkop po kardioneuroablaci má čistě vasodepresorický mechanismus.

Závěr

Kardioneuroablace je perspektivní léčebná metoda u mladších pacientů s funkčními poruchami na podkladě nadměrné vagové modulační srdečního rytmu – s reflexními kardioinhibičními synkopami nebo jinými symptomatickými bradyarytmiemi. Jde o bezpečnou metodu s jasným procedurálním cílem, která má vysokou klinickou účinnost. Představuje alternativu implantace pacemakeru.

Přípravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

25. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018; 39(21): 1883–1948.
26. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3

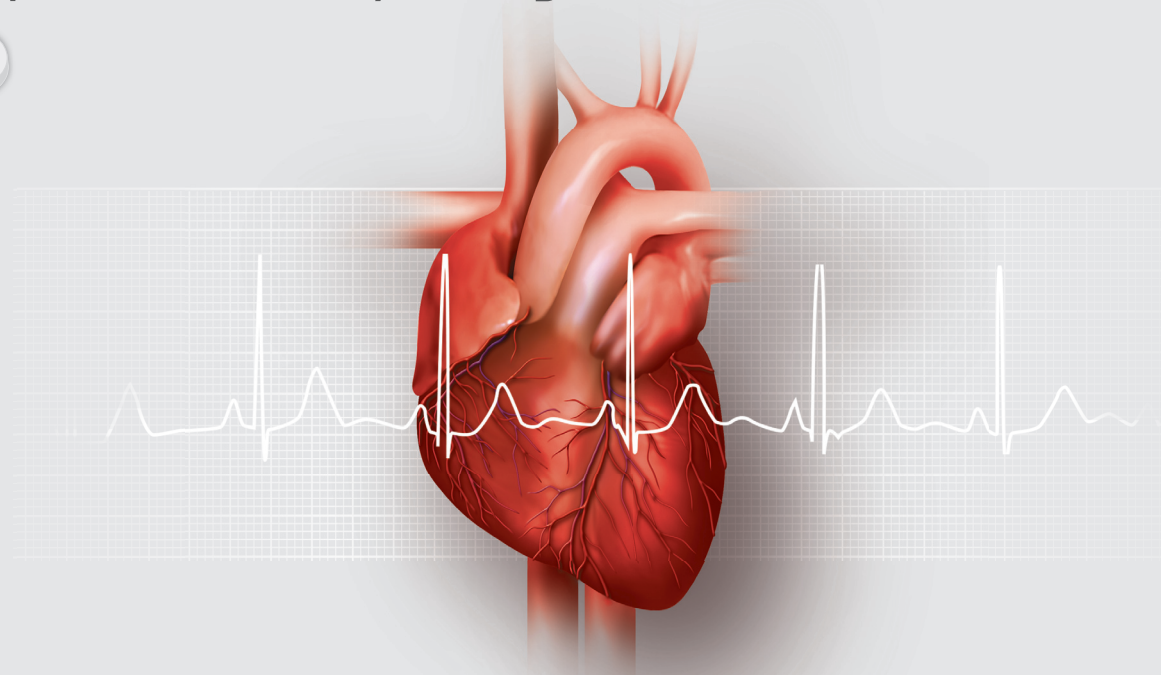
(ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. Circulation 2012; 125(21): 2566–2571.

27. Brignole M, Russo V, Arabia F, Oliveira M, Pedrote A, Aerts A, Rapacciuolo A, Boveda S, Deharo JC, Maglia G, Nigro G, Giacomelli D, Gargaro A, Tomaino M; BioSync CLS trial Investigators. Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. Eur Heart J 2021; 42(5): 508–516.

PROPANORM®



injekční / infuzní roztok 35 mg / 10 ml
potahované tablety 150 mg
potahované tablety 300 mg



- **obnova sinusového rytmu při fibrilaci síní ***
- **prevence recidiv fibrilace síní ***
- **udržení sinusového rytmu ***

Zkrácené informace o léčivých přípravcích **Propanorm 150 mg potahované tablety**, **Propanorm 300 mg potahované tablety**, **Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok**

Složení: Propafenon hydrochlorid 150 mg nebo 300 mg v 1 potahované tabletě. Propafenon hydrochlorid 3,5 mg v 1 ml injekčního/infuzního roztoku. **Indikace:** Symptomatické stavy tachykardiální supraventrikulární srdeční arytmie vyžadující léčbu, tj. tachykardie AV spojení, supraventrikulární tachykardie u WPW syndromu nebo paroxysmální atrální fibrilace. Závažná symptomatická ventrikulární tachyarytmie, je-li považována lékařem za stav ohrožující život. **Kontraindikace:** Hyper-senzitivita na propafenon nebo na kteroukoli pomocnou látku, Brugada syndrom v anamnéze, významné strukturální onemocnění myokardu (infarkt myokardu během posledních 3 měsíců, nekontrolované městnavé srdeční selhání, kde výdej levé srdeční komory je nižší než 35 %, kardiogenní šok, kromě šoku vyvolaného arytmií, těžká symptomatická bradykardie, syndrom chorého síně, sinoatriální blokáda, AV blok II. a vyššího stupně, raménková nebo intraventrikulární blokáda při nepřítomnosti kardiostimulátoru, těžká hypotenze), manifestní nerovnováha elektrolytů (např. poruchy metabolismu draslíku), těžká obstrukční plicní nemoc, myasthenia gravis, souběžná léčba ritonavirem. Propafenon se smí v průběhu těhotenství podat pouze v případě, kdy potenciální přínos léčby převyšuje možné riziko pro plod. Kojícím matkám je nutno podávat s opatrností. **Nežádoucí účinky:** Bradykardie, tachykardie, atrální flutter, palpitační, poruchy vedení vzruchu, AV nebo raménková blokáda, hypotenze, bolest na hrudi, nauzea až zvracení, sucho v ústech, průjem, zácpa, bolest břicha, únava, abnormální funkce jater, úzkost, poruchy spánku, závratě, mdloby, bolesti hlavy, poruchy chuti, rozmazané vidění, dyspnoe, astenie, pyrexie. **Interakce:** Při současném podávání propafenonu s metoprololem, warfarinem, cyklosporinem, theofylinem a digoxinem dochází ke zvýšení plazmatických hladin těchto léčiv. K významnému zesílení účinku propafenonu dochází při kombinaci s lokálními anestetiky (anestezie ve stomatologii). Při kombinaci s betablokátory a tricyklickými antidepresivy může dojít k zesílení antiarytmického působení propafenonu. Rifampicin a fenobarbital účinky propafenonu snižují. Kombinace amiodaronu s propafenonem zvyšuje riziko proarytmických abnormalit. Hladinu propafenonu mohou zvyšovat látky inhibující aktivitu enzymů CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, např. ketokonazol, cimetidin, chinidin, erythromycin a grapefruitová šťáva. **Upozornění:** Indikace a dávkování je třeba zvláště pečlivě stanovit u nemocných se zavedeným kardiostimulátorem. Nemocné s dlouhodobou terapií antikoagulační je třeba sledovat klinicky i laboratorně. **Dávkování a způsob podání:** Přísně individuální. **Tablety:** Pro fázi titrace dávek a pro udržovací léčbu pacientů s hmotností cca 70 kg se doporučuje denní dávka 450–600 mg propafenon-hydrochloridu rozdělená do 2–3 jednotlivých dávek denně. Příležitostně může být nutné zvýšení denní dávky na 900 mg. Ke zvýšení dávky se nesmí přistupovat dříve než po 3–4 dnech léčby. Pokud u pacientů dojde k významnému rozšíření komplexu QRS nebo ke vzniku AV bloku II. a III. stupně, je třeba zvážit snížení dávky. Individuální udržovací dávka se stanovuje pod kardiologickým dohledem zahrnujícím monitorování EKG a opakované kontroly krevního tlaku (ve fázi titrace dávky). U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin může docházet ke kumulaci léčivé látky v organizmu i při podávání běžných terapeutických dávek. Tablety se mají polykat vcelku bez rozkousání, po jídle a mají se zapít trochou tekutiny. **Injekční/infuzní roztok:** Dávkování je individuální na základě monitorování EKG a krevního tlaku. Při zhoršení jednotlivých parametrů, např. prodloužení komplexu QRS, resp. QT intervalu o více než 25 % nebo PR intervalu o více než 50 %, resp. prodloužení QT intervalu na více než 500 ms nebo při zvýšení incidence nebo stupně poruch rytmu se má léčba přehodnotit. V případě podávání infuze je nutná důkladná kontrola EKG (komplex QRS, interval PR a QTc) i oběhových parametrů. Jednotlivá dávka je 1–2 mg/kg. Požadované účinky je často dosaženo podáváním dávky 0,5 mg/kg. Intravenózní injekce musí být aplikována pomalu po dobu 3–5 minut, interval mezi jednotlivými injekcemi nesmí být kratší než 90–120 minut. Dojde-li k rozšíření komplexu QRS nebo na změně srdeční frekvence závislému prodloužení intervalu QT o více než 20 %, musí se injekční podávání přípravku okamžitě přerušit. **Krátkodobá infuze:** v trvání 1–3 hodin činí dávkování 0,5–1 mg/min. Pomalá intravenózní infuze: nejvyšší denní dávka by měla být 560 mg (odpovídá 160 ml přípravku Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok). K přípravě infuze by se měly používat roztoky glukosy (5%). **Zvláštní opatření pro uchování:** Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok: Chemická a fyzikální stabilita po naředění 5% roztokem glukosy byla prokázána na dobu 72 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení:** 50 a 100 potahovaných tablet po 150 mg a 300 mg. 10× 10 ml injekčního/infuzního roztoku. **Datum revize textu:** 29. 6. 2020 (Propanorm 150 mg), 29. 6. 2020 (Propanorm 300 mg) a 11. 5. 2018 (Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok). S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

* Fiala M., Haman L., Čihák R. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. CorVasa; 63: 135–161.

Sedm otázníků v léčbě hypertenze

Symposium hlavního sponzora výročního XXIX. kongresu České kardiologické společnosti bylo zaměřeno na léčbu hypertenze. Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., a prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., se podrobně zabývali cílovými hodnotami krevního tlaku pohybujícími se mezi 120 a 140 mm Hg STK, potřebou jeho rychlého snížení do 3 měsíců od zjištění hypertenze i tématem kombinované léčby. Ta by měla být nasazena již při zahájení léčby nejlépe kombinací blokátoru systému renin-angiotenzin a blokátoru kalciového kanálu s přidáním diuretika ve 2. kroku a preferenčně s využitím fixních kombinací. Rozebírali také výběr diuretika, kdy se shodli, že indapamid je diuretikum s příznivým metabolickým profilem, dlouhým poločasem a dobrým účinkem na snížení krevního tlaku, které v běžných dávkách vykazuje minimální riziko minerálových dysbalancí. V závěru poukázali na potřebu správného měření tlaku a prokázaný přínos domácího monitoringu krevního tlaku, optimálně spojeného s telemedicínou pro zlepšení kompenzace hypertenze, které by mohlo být, zvláště po zkušenostech z období covidových restrikcí, zavedeno do běžné praxe.

Kde máme v ČR problém v kardiovaskulární prevenci?

ČR je stále mezi zeměmi s nejvyšší incidencí kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Trendy KV rizikových faktorů za posledních 30 let dle studie post-MONICA ukazují pokles průměrného systolického (STK) a diastolického tlaku krve (DTK) ve vyšších věkových kategoriích nad 55 let, ovšem u jedinců ve věku 25–45 let STK i DTK stagnuje nebo dokonce stoupá (1). Hypertenze jako jeden z významných ovlivnitelných KV rizikových faktorů není vyřešeným problémem. Při současném výskytu více KV rizikových faktorů se riziko KV příhod nesčítá, ale násobí. Hypertenze je často provázána dyslipidemií a dalšími KV rizikovými faktory a všechna tato rizika je třeba řešit současně.

Proč je třeba snížit krevní tlak rychle?

V poslední době se v kompenzaci KV rizikových faktorů stává aktuální otázka času. Aktuální doporučení uvádějí nejen cílové hodnoty léčby hypertenze, ale také časový úsek, kdy je třeba těchto cílů dosáhnout. Důkazy o přínosu snížení krevního tlaku (TK) u pacientů s hypertenzí jsou velmi rozsáhlé. Metaanalýza 123 studií s více než půl milionem účastníků potvrdila, že pokles TK o 10 mm Hg je spojen s poklesem rizika velkých KV příhod (MACE) o 20 % a rizika srdečního selhání o 28 % (2). Důvod, proč bychom měli zahájit léčbu hypertenze co nejdříve po jejím zjištění, zejména v případě vyšších stupňů hypertenze (obr. 1) (3), je doložený brzký

rozdíl (během prvních 6 měsíců) ve výskytu první KV příhody v závislosti na dosaženém snížení TK, jak např. ukázala již v roce 2004 studie VALUE (4).

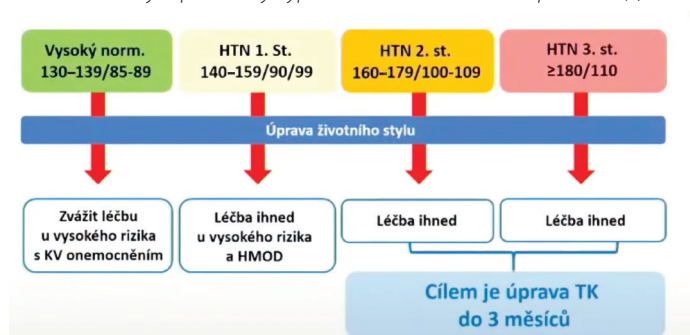
U pacientů s nově diagnostikovanou hypertenzí můžeme při časně intervenci dosáhnout velmi výrazného efektu, protože zasahujeme ještě před stadiem rozvinutých ireverzibilních cévních změn. K nejrychlejšímu nárůstu rizika KV příhod dochází během prvních měsíců po diagnóze hypertenze (obr. 2) (5). Jde tedy o období, kdy lze do rozvoje KV rizika časnou intervencí nejvýrazněji zasáhnout. Dlouhodobá sledování navíc ukázala, že u hypertoniků s pozdějším snížením TK není již nikdy dosaženo takového poklesu KV rizika jako u pacientů s časným dosažením kompenzace hypertenze.

Kam až snižovat krevní tlak?

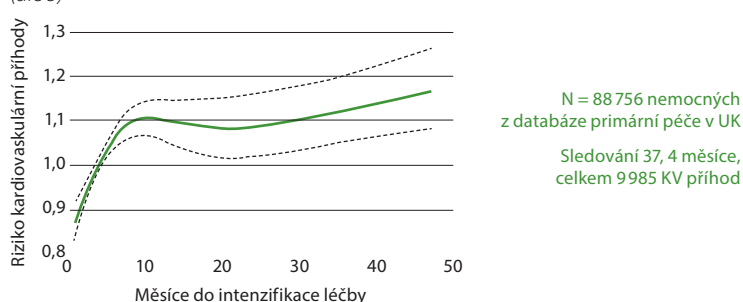
Výsledky studií TRANSCEND a ONTARGET, které společně zahrnuly přes 56 000 pacientů, ukázaly nejnižší riziko KV příhod (úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu [IM], cévní mozková příhoda [CMP], hospitalizace pro srdeční selhání [SI]) a nejnižší KV mortalitu při hodnotách STK 120–140 mm Hg (obr. 3) (6).

Cílové hodnoty TK by měly být individualizované. Podle aktuálních evropských a českých doporučení pro léčbu hypertenze z roku 2018 je u pacientů s hypertenzí ve věku 18–65 let první cílovou hodnotou TK < 140/90 mm Hg. Pokud pacient toleruje další snížení, může být cílem hodnota TK kolem 130/80 mm Hg. STK by ale zpravidla neměl

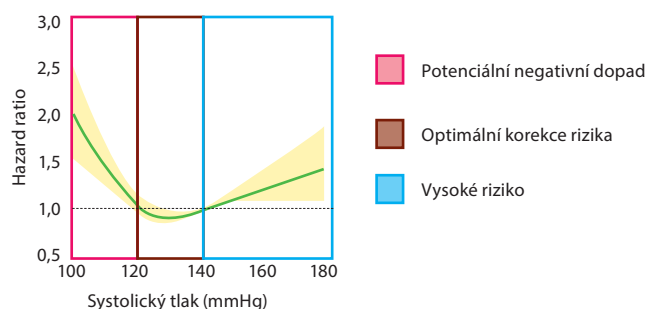
Obr. 1. Časový aspekt léčby hypertenze dle aktuálních doporučení (3)



Obr. 2. Kardiovaskulární riziko stoupá nejrychleji krátce po vzniku hypertenze (dle 5)



Obr. 3. Hodnoty STK spojené s nejnižším KV rizikem (úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizace pro srdeční selhání) (dle 6)



klesnout pod 120 mm Hg. U pacientů starších 65 let jsou cílové hodnoty podobné, i když bychom měli být ve snižování TK konzervativnější a udržet STK ≥ 130 mm Hg (3). V léčbě hypertenze se tedy bráníme příliš agresivnímu snižování TK na rozdíl od snižování jiného KV rizikového faktoru, LDL cholesterolu, kde nebyla riziková nejnižší hladina dosud nalezena.

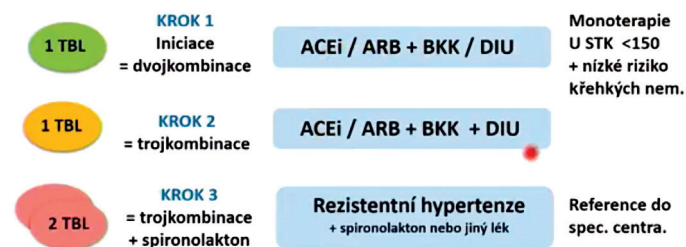
Kontrolu dosažení tohoto okna cílové hodnoty STK ztěžují různé výsledky v různých způsobů měření krevního tlaku a také vysoká variabilita TK, zejm. u pacientů s hypertenzí. Pacienty je tedy třeba edukovat, že domácí měření by měli provádět opakovaně a za validní považovat výsledek několikadenních kampaní měření, že u 24hodinového monitorování je důležitá průměrná hodnota. Vysoká variabilita TK je ovšem sama o sobě také informací poukazující na zvýšené KV riziko u daného pacienta. Lze ji snížit nejlépe podáváním blokátorů kalciových kanálů (BKK) a diuretik a často jsou nutné kombinace antihypertenziv.

Proč je třeba zahájit léčbu hypertenze fixní kombinací?

Farmakoterapie hypertenze je průkopníkem kombinované léčby a využívání fixních kombinací v KV medicíně. Podle současných doporučení je již v 1. kroku léčby hypertenze na místě dvojkombinace antihypertenziv a ve 2. kroku trojkombinace, v obou případech nejlépe v jediné tabletě (3). Toto doporučení vychází z výsledků studií, které ukázaly, že 75–80% hypertoniků potřebuje kombinovanou léčbu. Bylo také doloženo, že kombinace 2 antihypertenziv je při snižování TK 5x úspěšnější než dvojnásobná dávka 1 antihypertenziva (7). Jde již o všeobecně akceptovaný přístup, který vede ke stále častějšímu využívání fixních kombinací. Použití fixních kombinací prokazatelně zvyšuje adherenci k léčbě (8), což je důležitý přínos vzhledem k velmi špatnému a v čase klesajícímu dodržování KV preventivní léčby ze strany pacientů (9).

Pro časně zahájení kombinované léčby hypertenze s využitím fixních kombinací svědčí i doložený fakt, že časná kombinovaná terapie je v porovnání s postupným nasazováním antihypertenziv spojena s nižším rizikem KV příhod, jako je IM, CMP nebo hospitalizace pro srdeční selhání, a to až o polovinu. Tyto výsledky i klinická praxe vyvracejí počáteční obavy z fixních kombinací v podobě absence možnosti individualizované titrace jednotlivých molekul, rozlišení léčiva vyvolávajícího nežádoucí účinky či situace, kdy vynechání 1 tablety znamená vynechání 2 účinných látek.

Obr. 4. Postup kombinované léčby hypertenze podle aktuálních doporučení (3)



ACEi = inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB = blokátor receptoru pro angiotenzin 2, BKK = blokátor kalciového kanálu, DIU = diuretikum, STK = systolický krevní tlak

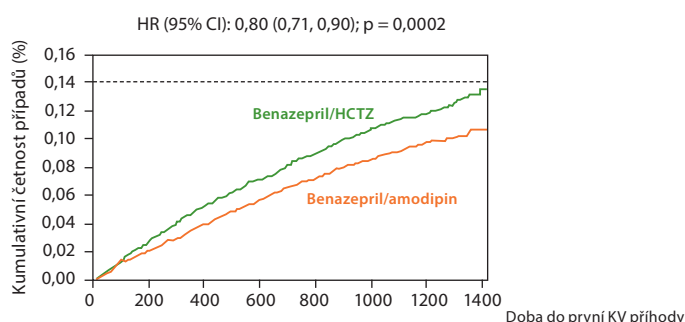
Proč je nejpozději ve 2. kroku léčby hypertenze třeba přidat diuretikum?

Přesnou patofyziologii vzniku hypertenze u jednotlivých pacientů neznáme. U většiny z nich je ale nadměrně aktivován systém renin-angiotenzin (RAS), proto je na místě v první řadě volit mezi třídami antihypertenziv léky blokující tento systém. V prvním kroku je opodstatněné také podávání BKK, které díky svému nespecifickému vazodilatačnímu účinku vykazují efekt bez ohledu na patofyziologický mechanismus vzniku hypertenze u daného pacienta. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) a BKK se navíc ve svých účincích potencují a jsou metabolicky šetrné.

Nejčastější příčina rezistence na léčbu hypertenze je absence diuretika ve farmakoterapii. Diuretikum by tedy mělo být nejpozději třetím nasazeným antihypertenzivem v kombinaci. I zde jsou k dispozici fixní kombinace. Studie dokládají, že přidání diuretika vede k významnému zvýšení podílu pacientů s dosažením cílových hodnot TK (11). Přidání diuretika ve 2. kroku léčby hypertenze je uvedeno i v oficiálních doporučeních pro léčbu hypertenze (obr. 4) (3).

Důvody doporučeného časného nasazení blokátorů RAS a BKK před diuretikem vycházejí mimo jiné z výsledků studie ACCOMPLISH, která ukázala, že kombinace ACEi benazeprilu s BKK amlodipinem prodlužuje dobu do první KV příhody v porovnání s kombinací stejného ACEi a hydrochlorthiazidu (HCTZ), (obr. 5) (12). Kombinace ACEi a BKK v porovnání s kombinací ACEi a HCTZ významně snížila výskyt složeného sledovaného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, IM a CMP, ale i kombinovanou KV a celkovou mortalitu a potřebu první revaskularizace (12). U nekompenzovaných pacientů vede přidání diuretika v dalším kroku léčby k významnému snížení TK.

Obr. 5. Delší doba do výskytu KV příhod při léčbě hypertenze ACEi + BKK v porovnání s ACEi + diuretikem (12)



Diuretika mají i doložený přínos na snížení mortality. Dostatek důkazů je k dispozici u chlortalidonu, který prokázal také snížení rizika CMP a příznivý vliv na srdeční selhání (studie ALLHAT), u HCTZ a u indapamidu, u něhož je k dispozici velké množství dat dokládajících jeho přínos u široké škály pacientů včetně diabetiků (ADVANCE), pacientů vysokého věku (HYVET) či pacientů po CMP léčených kombinací indapamidu s perindopilem (PROGRESS).

Jsou všechna diuretika rovnocenná?

Chlortalidon prokázal svůj přínos ve starších studiích s pacienty, kteří nebyli léčeni veškerou aktuálně doporučenou KV preventivní terapií. V ČR je hůře dostupný pouze ve fixní kombinaci a ve vyšší dávce. HCTZ je součástí řady fixních kombinací antihypertenziv. Jeho nevýhodou ale může být kratší poločas a obava z potenciálně zvýšeného rizika maligních kožních nádorů. U thiazidových diuretik může být někdy obavou aktivace RAS nebo zhoršení kompenzace diabetu prostřednictvím navozené hypokalemie. Týká se to ale spíše pacientů s diabetem léčených vysokou dávkou nebo kombinací diuretik. Nízké dávky thiazidových a thiazidům podobných diuretik jsou metabolicky relativně šetrné.

Přímá porovnání diuretik ukazují větší snížení TK při podávání indapamidu nebo chlortalidonu v porovnání s HCTZ (obr. 6) (13), navíc s lepší bezpečností. Indapamid je diuretikum s příznivým metabolickým profilem, dlouhým poločasem a dobrým účinkem na snížení TK. Má prokázanou metabolickou neutralitu, kdy např. ve studii LIVE v porovnání s enalapilem neprokázal během 1 roku nepříznivý vliv na hladinu lipidů, glykemii či tělesnou hmotnost (14). V běžných dávkách podávaných v léčbě hypertenze navíc nevykazuje riziko minerálových dysbalancí. K dispozici je v širokém spektru dávek a také jako součást rozšiřující se nabídky fixních kombinací.

Jak měřit krevní tlak a v době covidu zvláště?

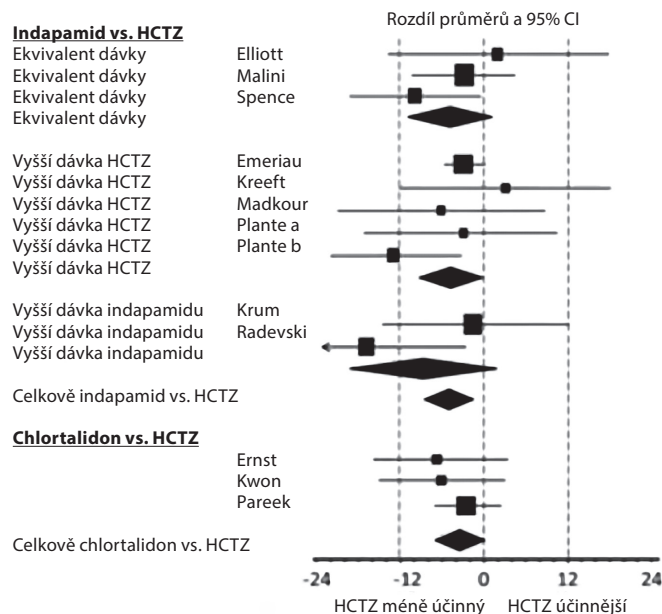
Správné měření TK nám umožní vyhnout se zbytečné léčbě pacienta bez hypertenze, ale také terapeutické inerci. Naměřené hodnoty TK jsou ovšem výrazně ovlivněny jeho velkou variabilitou.

Měření TK v ordinaci není optimální. Pacient je málokdy v klidu z důvodu kontaktu s lékařem, diskuze o zdravotních problémech či stresu ze samotného měření TK. Někdy není tonometr při měření ve správné pozici a pacient nemá opřenou paži, někdy může být nepřesně odečtena hodnota, nevhodně se používají přístroje pro domácí měření TK, automatické přístroje.

Ani domácí měření TK nebývá ideální, jak ukázaly rozdíly mezi hodnotami naměřenými za stejné období pacientem a digitálním přístrojem (15). Pacienti navíc často využívají nevalidované tonometry. Seznam přístrojů na měření TK v domácím prostředí nebo v ordinaci, které úspěšně prošly testováním včetně dalších podrobností, lze najít na <https://www.stridebp.org> (16). Pacienti musejí být také řádně instruováni, jak si TK doma měřit. Přesto má domácí měření TK větší výpovědní hodnotu než měření TK v ordinaci.

S rizikem úmrtí z KV příčin ale nejlépe koreluje TK naměřený během 24hodinového monitorování (17).

Obr. 6. Porovnání thiazidům podobných diuretik s hydrochlorthiazidem při snižování krevního tlaku (13)



Telemedicína využívající přenos dat o hodnotách TK dosud nebyla zavedena do běžné praxe. Bylo ale doloženo, že použití domácího měření TK, telemetrie s přenosem dat na dálku a vzdálená úprava medikace bez nutnosti návštěvy pacienta v ordinaci vede v porovnání s obvyklou péčí k poklesu TK o 4,7 mm Hg (18). Tento pokles TK není zanedbatelný, znamená zhruba 10% snížení rizika CMP a 5% snížení rizika koronárních příhod.

Opatření z důvodu covidu-19 přinesla rozvoj telemedicíny, kterou bychom mohli podle těchto dat společně s e-recepty využít ke zlepšení kompenzace TK. Je potřeba ale používat validované technologie, integrované do informačních systémů zdravotnických zařízení.

Závěr

Přestože je jasně prokázáno, že pokles STK je spojen se snížením rizika KV příhod, stále nedosahujeme optimální léčby hypertenze. Cílové průměrné hodnoty STK by se podle studií dokládajících nejnížší výskyt KV příhod měly pohybovat mezi 120–140 mm Hg. Léčba má být ale individualizovaná. Cílových hodnot je podle aktuálních doporučení třeba dosáhnout během 3 měsíců. V léčbě hypertenze je již iniciálně doporučena kombinace antihypertenziv, nejlépe blokátoru RAS a BKK, přičemž první volbou by měly být fixní kombinace prokazatelně zvyšující adherenci pacientů. V dalším kroku jsou vhodná diuretika, z nichž má dobrou účinnost, dlouhý poločas a prokázanou metabolickou šetrnost indapamid. Vzhledem k variabilitě TK je stále nevyřešeným problémem správné měření TK. Cestou ke zlepšení spolupráce pacientů a k dosažení cílových hodnot TK je větší uplatnění domácího měření krevního tlaku a telemedicíny.

Přípravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Šulc P, Jozífová M, Eremiášová L, Pudil J, Linhart A, Widimský J Jr, Filipovský J, Mayer O Jr, Škodová Z, Poledne R, Stávek P, Lánská V. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985–2016/17. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0232845.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957–967.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104.
4. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; 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; 363(9426): 2022–2031.
5. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015; 350: h158.
6. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017; 389(10085): 2226–2237.
7. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122(3): 290–300.
8. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2000; 9(9 Suppl): 2–6.
9. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008; 336(7653): 1114–1117.
10. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lefeuvre MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013; 61(2): 309–318.
11. Kjeldsen SE, Oparil S, Narkiewicz K, Hedner T. The J-curve phenomenon revisited again: SPRINT outcomes favor target systolic blood pressure below 120 mmHg. *Blood Press*. 2016; 25(1): 1–3.
12. Jamerson KA. Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial. The first hypertension trial comparing the effects of two fixed-dose combination therapy regimens on cardiovascular events: Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003; 5(4 Suppl 3): 29–35.
13. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019 Aug; 37(8): 1574–1586.
14. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000; 18(10): 1465–1475.
15. Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1998; 11(12): 1413–1417.
16. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010; 24(12): 779–785.
17. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005; 111(14): 1777–1783.
18. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, Bradburn P, Farmer A, Grant S, Greenfield SM, Heneghan C, Jowett S, Martin U, Milner S, Monahan M, Mort S, Ogburn E, Perera-Salazar R, Shah SA, Yu LM, Tarassenko L, Hobbs FDR. TASMING4 investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMING4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10124): 949–959.

An hourglass with a red heart shape in the top bulb and yellow sand in the bottom bulb, symbolizing the passage of time and love.

TRIPLIXAM®

Reference: 1. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. Epub 2015 Dec 24.