

ISBN 978-80-7471-528-0

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

B

2025
ROČNÍK 71

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SUPPLEMENTUM

**Zaznělo na
XXXI. kongresu České internistické
společnosti ČLS JEP**

**30. 10. – 2. 11. 2024,
Kongresové centrum Praha**

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

Internista: kapitán nebo navigátor v léčbě srdce a ledvin? - - - - -	3
NAFLD/NASH – dnes již MASLD v otázkách a odpovědích- - - - -	14
Jak zajistit optimální péči o polyvaskulárního pacienta?- - - - -	22
Finerenon pro širší spektrum pacientů od 1. 10. 2024 - - - - -	31
Beta-blokátory a jejich pozice v doporučených postupech po infarktu myokardu - - - - -	39

Zaznělo na XXXI. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP 30. 10. – 2. 11. 2024, Kongresové centrum Praha

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933

Texty připravila: MUDr. Zuzana Zafarová

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc

Redakční úprava: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

Grafické zpracování a sazba: Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

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

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

ISBN 978-80-7471-528-0

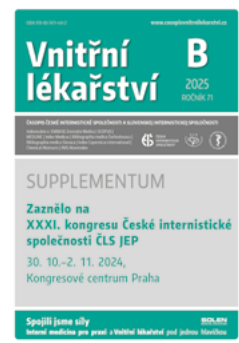
Distribuce: Solen, s. r. o., 2025

Počet stran: 44

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

Vychází jako supplementum B časopisu Vnitřní lékařství

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



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Internista: kapitán nebo navigátor v léčbě srdce a ledvin?

Problematické záchytu a léčby chronického srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) bylo věnováno sympozium AstraZeneca, které proběhlo 31. 10. 2024 v rámci XXXI. kongresu České internistické společnosti v Praze pod předsednictvím prof. Krejčího.

Prof. Krejčí, který sám sympozium otevřel, připomněl, že srdeční selhání zůstává u pacientů, kteří mají ejekční frakci levé komory (LVEF) $\geq 50\%$, často nediagnostikováno. Prevalence této nozologické jednotky přitom stoupá a podle výhledů by v budoucnu měla tvořit většinu případů srdečního selhání. Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí je velmi heterogenní syndrom provázený velkým množstvím komorbidit, což je dáno i vysokým věkem pacientů. Právě polymorbidita může zastírat typické příznaky srdečního selhání. Pro záchyt HFpEF lze použít skóre H2FPEF vycházející ze snadno dostupných klinických parametrů – BMI, krevního tlaku, věku, a přítomnosti fibrilace síní. Zpřesnit jej může echokardiografické vyšetření. Stanovení diagnózy HFpEF podle algoritmu HFA-PEFF již vyžaduje expertní echokardiografické vyšetření a stanovení natriuretických peptidů. Při jejich interpretaci je ale u HFpEF třeba zohlednit věk, glomerulární filtraci, BMI a přítomnost síňových arytmií.

Kardiovaskulární onemocnění a onemocnění ledvin sdílejí některé patogenetické mechanismy (systémový zánět, oxidační stres, endoteliální dysfunkce) a rizikové faktory (hypertenze, diabetes a obezita). To je také důvodem, proč se v terapii těchto onemocnění uplatňují inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT2i). Dapagliflozin a empagliflozin jsou díky prokázanému snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a KV mortality zařazeny do doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu HFpEF z roku 2023. Sdružená metaanalýza studií DAPA HF a DELIVER ukázala, že účinek dapagliflozinu je v léčbě srdečního selhání konzistentní v celém rozsahu LVEF. SGLT2i tvoří dnes základ terapie pro všechny nemocné s HFpEF, v případě městnání se přidávají diuretika a další léčba se řídí přítomnými komorbiditami.

Prof. Rychlík poukázal na vysokou prevalenci chronického onemocnění ledvin (CKD), kterým trpí v klinicky významnějších stupních v ČR asi půl milionu osob. Jde o ireverzibilní, obvykle progredující onemocnění spojené s 8–10× zvýšeným rizikem úmrtí z KV příčin, které může navíc končit selháním ledvin. Nejčastější příčinou selhání ledvin je diabetes a ateroskleróza. U pacientů s diabetem a CKD je zvýšení mortality spojeno nejen s poklesem eGFR, ale i s přítomností albuminurie. Dosavadní možnosti léčby byly nedostatečné, ovšem dnes již máme k dispozici účinnou renoprotektivní farmakoterapii – blokátory renin-angiotensinového systému (RAS), inhibitory SGLT2, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a agonisty GLP-1 receptorů. Proto je důležitý časný záchyt CKD, který je jednoduchý, levný a široce dostupný, vyžaduje ve své základní podobě pouze stanovení sérového kreatininu, poměru albumin : kreatinin v moči (UACR) a krevního tlaku. Doporučený postup léčby a monitorování pacientů s CKD určený pro praktické lékaře připravila Česká nefrologická společnost (ČNS) ve spolupráci se Společností všeobecného lékařství (SVL) a Českou diabetologickou společností (ČDS) ve formě jednostránkového materiálu (Obr. 4). K výraznému zlepšení renálních parametrů u pacientů s CKD vedou inhibitory SGLT2. Dapagliflozin ve studii DAPA CKD prokázal rychlý pokles albuminurie a zpomalení poklesu glomerulární filtrace patrně zhruba po 1 roce. To podtrhuje důležitost dlouhodobé léčby CKD. Léčba by také měla být zahájena časně, což je podle výsledků studie DAPA CKD spojeno s větším oddálením potřeby dialýzy. Úhradové podmínky platné od prosince 2013 umožňují předepsat dapagliflozin jako přídatnou terapii u dospělých pacientů s CKD, kteří mají eGFR 0,42–1,25 ml/s/1,73 m² a k tomu diabetes nebo UACR 22,6–565 mg/mmol. Předepisovat jej může internista, diabetolog, nefrolog a kardiolog. Dapagliflozin je tak lékem, který prokázal přínos ve 3 oblastech medicíny – diabetologii, kardiologii a nefrologii.

Efektivní navigace v moři srdečních selhání

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

I. interní kardiolo-angiologická klinika FN u sv. Anny Brno

Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí a jeho epidemiologie

Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2021 je chronické srdeční selhání klasifikováno do 3 skupin: se sníženou LVEF < 40 % (HFrEF), se středně sníženou LVEF 41–49 % (HFmrEF) a se zachovanou LVEF ≥ 50 % (HFpEF) (1).

Pacienti s HFpEF zůstávají v klinické praxi často nerozpoznáni. Incidence i prevalence této formy srdečního selhání v porovnání s HFrEF přitom stoupá a je spojena se srovnatelným rizikem úmrtí. Incidence HFpEF dnes dosahuje 27 případů na 10 000 paciento-roků, přičemž ve věku 45 je celoživotní riziko tohoto onemocnění 1 : 10. Prevalence se podle jednotlivých údajů pohybuje okolo 1–1,5 % populace a je vysoce závislá na věku.

Pětiletá mortalita pacientů s HFpEF činí 75 %. Po propuštění z nemocnice pro toto onemocnění je do 30 dnů znovu hospitalizováno z jakýchkoliv příčin 21 % pacientů (2). Česká data z ÚZIS z let 2010–2022 potvrzují, že ve věku nad 75 let má srdeční selhání zhruba čtvrtina populace a se zvyšujícím se věkem stoupá podíl nemocných s diastolickou dysfunkcí, tj. s HFpEF (3). Zatímco v roce 2021 bylo v ČR 361 tisíc pacientů se srdečním selháním, predikce pro rok 2040 hovoří o prevalenci převyšující 800 tisíc pacientů. Většina případů by měla být podle současného vývoje na podkladě HFpEF. Dekompenzace srdečního selhání je přitom hlavním důvodem hospitalizace na interních odděleních českých nemocnic (3).

Význam komorbidit u pacientů s HFpEF

Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí je velmi heterogenní syndrom provázený velkým množstvím komorbidit, což je dáno i vysokým věkem pacientů. Často se jedná o arteriální nebo plicní hypertenzi, obezitu, chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN), fibrilaci síní, funkční trikuspidální nebo mitrální regurgitaci, diabetes 2. typu, chronické onemocnění ledvin (CKD), ischemickou chorobu srdeční (ICHS), spánkovou apnoe, kachexii, deficienci železa. Polymorbidita nemocných s HFpEF může zastírat typické příznaky srdečního selhání a je také důvodem, proč má mortalita pacientů s HFpEF často nekardiální příčiny. Posuzování efektu léčby srdečního selhání podle celkové mortality proto může být zkreslující. Evropská data ukazují, že více než polovina nemocných s HFpEF má nejméně 4 komorbidity (5). V letech 2002–2017 se podíl pacientů s HFpEF s vysokým počtem komorbidit zvýšil. Prognosticky nejvýznamnější komorbiditou u pacientů s HFpEF a také komorbiditou s nejvyšším nárůstem prevalence mezi roky 2002 až 2017 je obezita, velký prognostický význam má také CHOPN, CKD a anémie (Obr. 1) (6).

Přestože projevy a příznaky HFpEF jsou podobné jako u HFrEF, vyšší věk nemocných může vést k bagatelizaci některých symptomů a jejich svádění na „stáří“. Klinickému obrazu mohou navíc dominovat zmiňované komorbidity. Přesto má i u starších a křehkých nemocných

současná doporučená léčba HFpEF klinický přínos. U pacientů s HFpEF jsou také zjišťovány nižší hladiny natriuretických peptidů než u HFrEF (7).

Diagnostika HFpEF

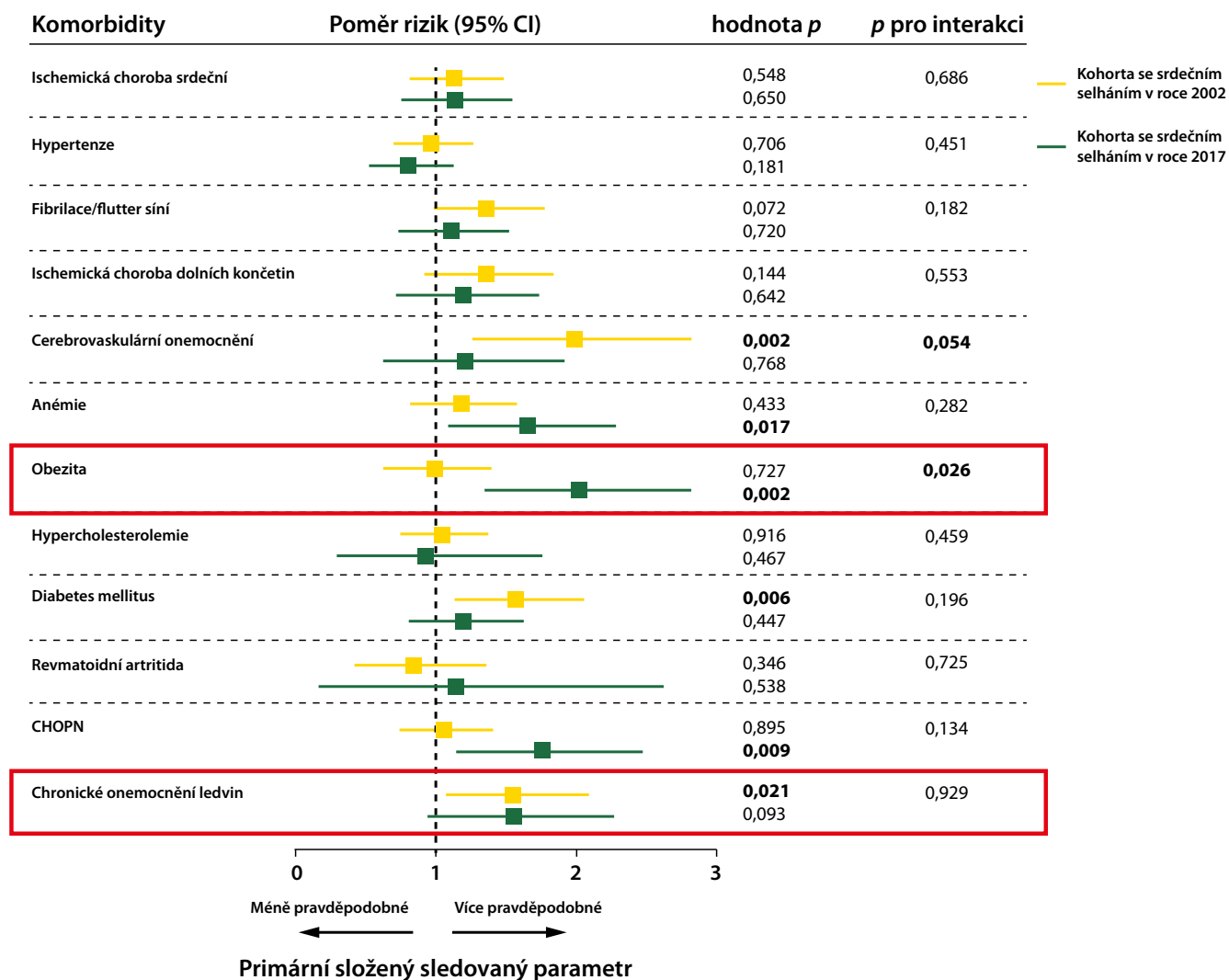
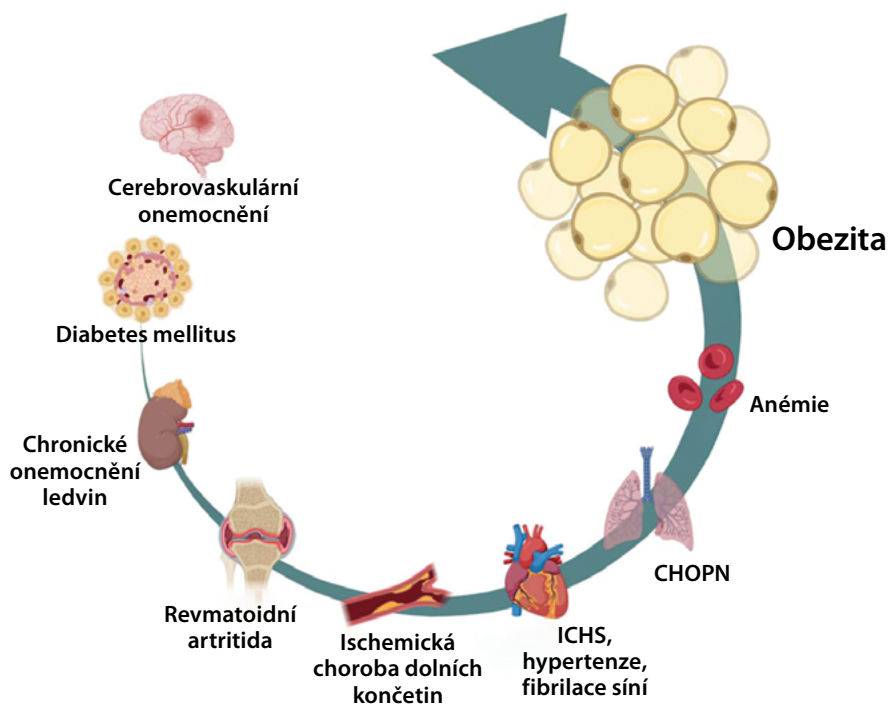
Pro odhad rizika HFpEF existuje jednoduché skóre H2FPEF vycházející ze snadno dostupných klinických parametrů. U pacienta s dušností lze toto riziko odhadnout na základě přítomnosti obezity (BMI > 30 kg/m² = 2 body), hypertenze (užívání ≥ 2 antihypertenziv = 1 bod), fibrilace síní (paroxysmální nebo perzistentní = 3 body) a věku nad 60 let (1 bod). Dosažení těchto 7 bodů již znamená 95% pravděpodobnost HFpEF. Doplnit je možné dopplerovské echokardiografické vyšetření, které přinese informaci o plicní hypertenzi (systolický tlak v plicní tepně při echokardiografii > 35 mm Hg = 1 bod) a plicních tlacích (E/e' > 9 = 1 bod), a zpřesní skóre pro odhad rizika HFpEF nabývající hodnoty 0–9 bodů (8).

Diagnostika HFpEF dle kritérií HFA vyžaduje expertní echokardiografické vyšetření s běžně stanovené biomarkery NT-proBNP nebo BNP, jde o algoritmus HFA-PEFF. Zahrnuje tzv. malá a velká kritéria, přičemž např. hodnota NT-pro BNP 125–220 pg/ml je malým kritériem a hodnota > 220 pg/ml je velkým kritériem. Výsledné skóre poté určí pravděpodobnost HFpEF, která je vysoká při hodnotě ≥ 5 (9).

Použití NT-proBNP v diagnostice HFpEF má svá úskalí. Zatímco je jejich hodnota podle doporučení ESC z roku 2021 jedním z diagnostických kritérií, stejný dokument uvádí, že až 20 % pacientů s HFpEF prokázaným invazivním vyšetřením má hodnoty natriuretických peptidů pod diagnostickou hranicí, a to zejména v případech obezity (1). Proto je nutné hodnoty NT-proBNP v různých klinických situacích interpretovat individuálně. V první řadě je třeba zohlednit věk. Se stoupajícím věkem se hraniční diagnostická hodnota NT-proBNP zvyšuje (do 50 let činí 125 pg/ml, ve věku 50–74 let 250 pg/ml a ve věku ≥ 75 let 500 pg/ml) (10). Dále je třeba zohlednit glomerulární filtraci. U pacientů s eGFR 45–60 ml/min/1,73 m² je třeba hraniční hladinu NT-proBNP zvýšit o 15 %, u pacientů s eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² o 25 % a u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² o 35 % (10). Hraniční hodnota NT-proBNP pro diagnostiku HFpEF se mění také v závislosti na BMI. V případě BMI v rozmezí 30–35 kg/m² se snižuje o 25 %, při BMI 35–40 kg/m² o 30 % a při BMI > 45 kg/m² o 40 % (10). V neposlední řadě má na hraniční hodnotu NT-proBNP vliv přítomnost fibrilace nebo flutteru síní. V případě těchto síňových arytmií se diagnostická hranice NT-proBNP zvyšuje o 50 % u pacientů s komorovou frekvencí v době odběru krve < 90/min a o 100 % u pacientů s komorovou frekvencí > 90/min (10).

Sdílená patofyziologie kardiovaskulárních a renálních onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění a onemocnění ledvin sdílejí některé patogenetické mechanismy. Jedná se především o systémový sterilní zánět, oxidační stres a poruchy endotelu. KV a renální onemocnění mají také společné rizikové faktory, jako je hypertenze, diabetes a obezita (11). Systémový zánět, oxidační stres a endoteliální dysfunkce jsou také základními patofyziologickými pochody v rozvoji HFpEF (12).

Obr. 1. Komorbidity pacientů se srdečním selháním a jejich prognostický význam v letech 2002 a 2017 (6)


SGLT2 inhibitory v léčbě srdečního selhání napříč hodnotami ejekční frakce levé komory

Již v roce 2022 popsal prof. Braunwald z Harvardské univerzity inhibitory SGLT2 jako „statiny 21. století“. Jejich přínos předpověděl u pacientů s diabetem 2. typu, s CKD a se srdečním selháním se sníženou, středně sníženou i zachovanou ejekční frakcí (13). Tento přínos byl doložen a aktualizace standardů ESC pro léčbu HFpEF z roku 2023 zařadila dapagliflozin a empagliflozin jako SGLT2 inhibitory s prokázaným snížením rizika hospitalizace pro srdeční selhání a KV mortality u této skupiny pacientů s úrovní doporučení IA (14).

Placebem kontrolovaná studie DAPA HF již v roce 2019 prokázala, že dapagliflozin významně snižuje riziko KV úmrtí a zhoršení srdečního selhání (definovaného jako hospitalizace nebo akutní vyšetření z důvodu srdečního selhání) jako složeného sledovaného parametru u pacientů s HFpEF o 26 % ($p = 0,00001$). KV mortalitu snížil dapagliflozin oproti placebu o 18 % ($p = 0,29$) a riziko zhoršení srdečního selhání o 30 % ($p = 0,00003$). Statisticky významný rozdíl byl pozorován již od 28. dne léčby. Tento přínos dapagliflozinu byl navíc konzistentní ve všech hlavních podskupinách pacientů. Při léčbě dapagliflozinem byl zjištěn i relativní pokles celkové mortality v porovnání se skupinou s placebem o 17 % ($p = 0,022$) (15, 16).

Ve studii DELIVER prokázal dapagliflozin snížení rizika úmrtí KV příčin nebo zhoršení HF také u pacientů s LVEF > 40 %. Relativní riziko v porovnání s placebem kleslo o 18 % (HR 0,82, 95% CI 0,73–0,92, $p = 0,0008$), přičemž statisticky významný rozdíl byl zjištěn již od 13. dne terapie, což podtrhuje význam časného zahájení léčby HFpEF dapagliflozinem (Obr. 2) (17, 18).

Sdružená metaanalýza studií DAPA HF a DELIVER ukázala, že účinek dapagliflozinu je konzistentní v celém rozsahu LVEF (19). V této analýze

vedla léčba dapagliflozinem ke snížení rizika úmrtí z KV příčin o 14 % ($p = 0,01$), rizika úmrtí z jakýchkoliv příčin o 10 % ($p = 0,03$), rizika všech hospitalizací pro srdeční selhání o 29 % ($p < 0,001$), rizika první hospitalizace pro srdeční selhání o 26 % ($p < 0,001$) a rizika velkých KV příhod (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) o 10 % ($p < 0,045$) (19).

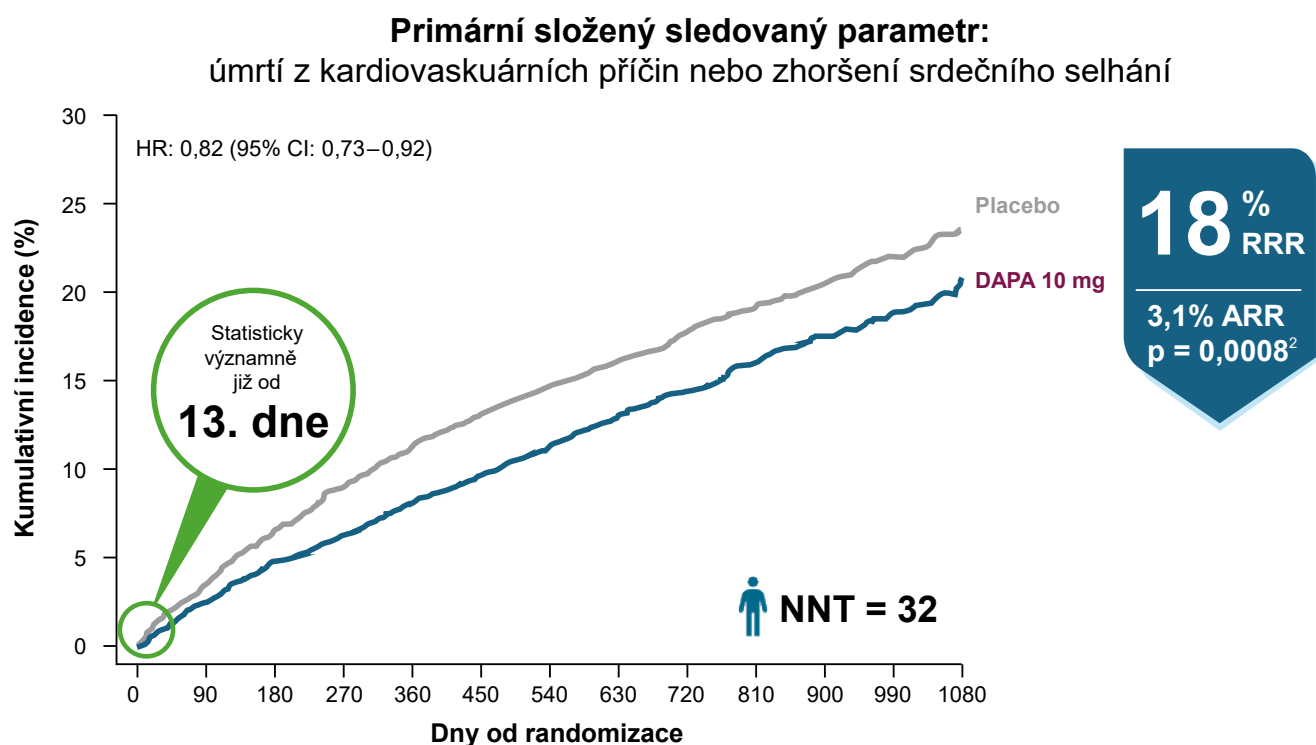
SGLT2i tvoří dnes společný základ terapie pro všechny nemocné s HFpEF. Dapagliflozin nebo empagliflozin jsou doporučeny u všech těchto pacientů, v případě městnání se přidává diuretikum a další léčba se řídí přítomnými komorbiditami (Obr. 3) (4).

Panelová diskuse včetně diskuse s účastníky

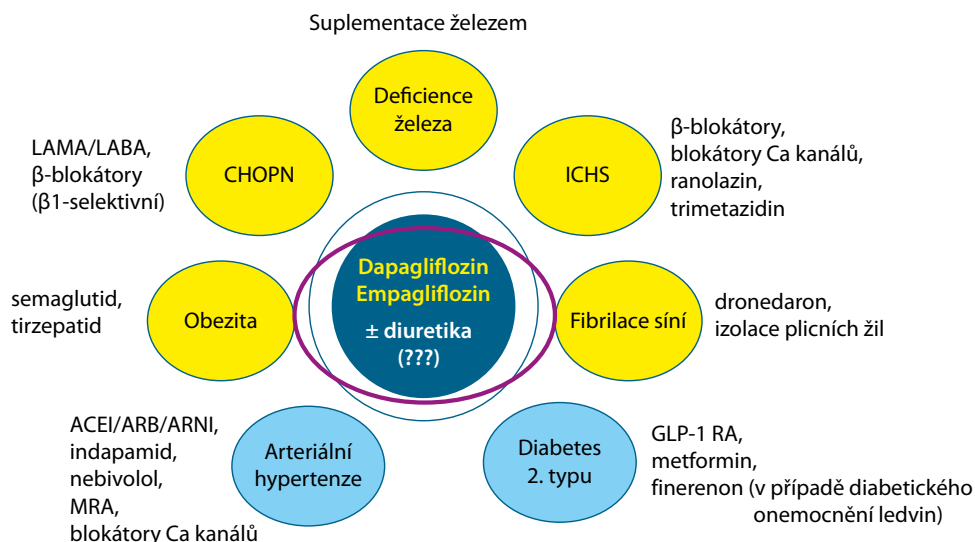
V panelu zasedali prof. J. Krejčí (kardiolog), prof. I. Rychlík (nefrolog), MUDr. Milena Kubíčková (Kardiologická ambulance Ústí nad Labem), MUDr. Markéta Ječmenová (Interní ambulance Brno)

Jak vyplynulo z diskuse, nejvíce pacientů s dosud nezjištěným HFpEF bude zřejmě mezi diabetiky a pacienty s obezitou, kteří jsou stále málo odesíláni ke screeningu srdečního selhání, HFpEF má také velký podíl pacientů s hypertenzí, u nich se ovšem častěji provádí echokardiografie a HFpEF je podchyceno ve vyšší míře. Pokud se týká pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin, kteří jsou na dialýze, není dostatek dat o používání SGLT2i, protože tito nemocní jsou z registračních studií většinou vynecháváni. V současné době ale probíhají studie zaměřené na tuto skupinu pacientů, které hodnotí kardioprotektivní efekt SGLT2i. Mezi pacienty na dialýze bude pravděpodobně převažovat HFpEF jako forma srdečního selhání, většina těchto nemocných bude bez otoků a půjde často o diabetiky.

Obr. 2. Snížení rizika úmrtí z KV příčin nebo zhoršení srdečního selhání u pacientů s LVEF > 40 % při léčbě dapagliflozinem v porovnání s placebem ve studii DELIVER (17, 18)



Zkratky: ARR – absolutní snížení rizika; NNT – počet pacientů, které je nutné léčit, aby se předešlo 1 příhodě; RRR – relativní snížení rizika

Obr. 3. Doporučená léčba pacientů s HFpEF (4)


Zdá se, že diabetologové se již zlepšují v záchytu a léčbě HFpEF. Kardiologa potřebují pročasné provedení echokardiografie a žádají srozumitelnou zprávu o výsledku vyšetření s komentářem, rozбором a závěrem ohledně nálezu. Při čitelném výsledku a po vyloučení vzácnějších kardiomyopatií, např. amyloidózy, dokážou internisté a diabetologové léčit HFpEF sami.

V diskusi byla navržena a pozitivně komentována také možnost screeningového vyšetření natriuretických peptidů u pacientů s diabetem a s dušností. Zřejmě jde o jednu z možných cest, jak záchyt HFpEF zvýšit, přestože tento test nemá tak vysokou senzitivitu jako u HFrEF a někteří pacienti uniknou. Cena vyšetření není vysoká.

SGLT2i jsou dnes schváleny ve 3 indikacích (diabetes 2. typu, CKD a srdeční selhání). V budoucnu je zřejmě čeká široké využívání a časné nasazování, jako je tomu dnes např. s blokátory systému renin-angiotenzin (RAS), které jsou považovány za základní renoprotektivní lék. KV přínos SGLT2i je stejně vyjádřen i u pacientů s onemocněním ledvin bez ohledu na hodnotu eGFR.

Závěr

Srdeční selhání, a zejména HFpEF, je nepochybně stále poddiagnostikováno. Snaha o záchyt pacientů s tímto onemocněním je dnes ještě více odůvodněna existující účinnou terapií, kterou těmto nemocným můžeme nabídnout. Zahrnuje především SGLT2i. Dapagliflozin prokázal ve studii DELIVER snížení rizika úmrtí z KV příčin nebo zhoršení HF také u pacientů s LVEF > 40 %. Podle sdružené metaanalýzy studií DAPA HF a DELIVER je jeho účinek konzistentní v celém rozsahu LVEF. Terapeutické možnosti HFpEF se navíc stále rozšiřují. Vzhledem k tomu, že se jedná o pacienty s velkým počtem komorbidit, je HFpEF onemocněním vyžadujícím mezioborovou spolupráci mezi praktickými lékaři, ambulantními internisty a kardiology a lékaři z kardiocenter.

Jak neztroskotat na útesech CKD

Přednášel prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN

Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Zátěž daná chronickým onemocněním ledvin

Chronické onemocnění ledvin je závažná choroba a častá komorbidita, která v ČR, stejně jako jinde v Evropě, postihuje 10–12 % dospělé populace. Zhruba polovina z těchto jedinců (v ČR cca půl milionu osob) má CKD významnějšího stupně definované obecně jako eGFR < 1,0 ml/s/1,73 m².

CKD významně přispívá ke KV morbiditě, celkové mortalitě a snížené kvalitě života (20). Pacienti s CKD mají vysoké KV riziko, které s sebou nese 8–10x vyšší riziko úmrtí z KV příčin (21). Jde o ireverzibilní, obvykle progredující onemocnění, které může končit selháním ledvin s nutností náhrady jejich funkce. Dosavadní možnosti farmakologické léčby byly omezené – až do nedávna byly jedinými skupinami léků s prokázaným účinkem na zpomalení progresu CKD blokátory RAS inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi) a blokátory receptorů pro angiotensin II (ARB) (22–25).

Mezi roky 1990 a 2017 se prevalence CKD celosvětově výrazně zintenzivnila, současně byl pozorován posun incidence CKD do vyšších věkových skupin. Mezi hlavní příčiny CKD patří diabetes a ischemické (aterosklerotické) poškození ledvin. Vysoký je také podíl pacientů s CKD s neznámou primární diagnózou (26). Podle odhadů bude v roce 2040 CKD pátou nejčastější příčinou úmrtí a oproti roku 2016 se zdvojnásobí počet let života ztracených v důsledku tohoto onemocnění (27).

Nejčastější příčinou selhání ledvin v průmyslově vyspělých zemích je diabetes a ateroskleróza. U pacientů s diabetem a CKD je zvýšení mortality spojeno nejen s poklesem eGFR (zvyšuje standardizovanou 10letou mortalitu o 23,9 %), ale i s přítomností albuminurie (o 17,8 %), přičemž současný výskyt obou těchto parametrů přináší o 47 % vyšší riziko úmrtí (28).

Velmi alarmujícím faktem je, že polovina ze zhruba 2 500 pacientů, kteří v ČR každý rok v období 2019–2023 vstoupili do dialyzačního programu tzv. „z ulice“, tj. nebyli do té doby vyšetřeni nefrologem (29).

Tato situace je spojena s řadou nežádoucích konsekvencí včetně zvýšené morbidity, mortality a snížení kvality života pacientů. Populace pacientů v léčbě náhrady funkce ledvin (tj. asi 0,1 % z celé populace) spotřebuje 2–2,5 % celonárodního rozpočtu zdravotnictví. Cestou k řešení je screening CKD a časné zahájení renoprotektivních opatření.

Záchyt a diagnostika CKD

Diagnostika CKD je založena na 3 základních parametrech: přítomnosti bílkoviny v moči, snížení eGFR (výpočet dle sérové hladiny kreatininu) a strukturálních odchylkách ledvin patrných nejčastěji při sonografickém vyšetření. Důležité je také měření krevního tlaku. Jak již bylo uvedeno, nejen eGFR, ale i albuminurie významně zvyšuje KV riziko i riziko progresu CKD (Obr. 4) (30).

Časný záchyt onemocnění ledvin je přitom velmi jednoduchý, vyžaduje pouze stanovení sérového kreatininu, poměru albumin : kreatinin v moči (UACR) a krevního tlaku. Je také levný a dostupný v širokém měřítku. Velmi důležité je, že dnes již máme k dispozici nové účinné možnosti renoprotektivní léčby. Zahrnují blokátory RAS, inhibitory SGLT2, antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a také agonisty GLP-1 receptorů (31–36).

Doporučená léčba CKD

Doporučení KDIGO z roku 2022 pro léčbu diabetu u pacientů s CKD zahrnují úpravu životního stylu (úpravu stravy, pravidelný pohyb, zanechání kouření a kontrolu tělesné hmotnosti), dále medikaci pro první linii (metformin, SGLT2i, blokátory RAS při hypertenzi a statin), další léky pro 2. linii (GLP-1 RA, protidestičkový lék při aterosklerotickém onemocnění a nesteroidní MRA). Doporučeno je pravidelné přehodnocování rizikových faktorů každých 3–6 měsíců a další léčba vedoucí ke kompenzaci dyslipidemie, glykemie a krevního tlaku (37).

Česká nefrologická společnost (ČNS) ve spolupráci se Společností všeobecného lékařství (SVL) a Českou diabetologickou společností

(ČDS) připravila doporučený postup pro diagnostiku a léčbu CKD u praktických lékařů ve formě jednostránkového shrnutí (Obr. 5) (38). Obsahuje diagnostická kritéria, potřebná vyšetření včetně jejich doporučené četnosti, přehled renoprotektivní terapie, cíle a prostředky terapie a situace, kdy je třeba pacienta odeslat ke specialistovi (internistovi, diabetologovi, kardiologovi či nefrologovi). K nefrologovi je doporučeno odeslat pacienty s atypickými komplikacemi, např. s nefrotickým syndromem, a také s eGFR < 0,50 ml/s/m², což jsou jedinci, kteří patří do sledování v tzv. predialyzační ambulanci.

Dapagliflozin v léčbě CKD

Výsledky studie DAPA CKD

Inhibitory SGLT2 vedou u pacientů s CKD ke zlepšení renálních parametrů. Dapagliflozin ve studii DAPA CKD se 4 304 pacienty s diabetem i bez diabetu prokázal rychlou a výraznou redukcí albuminurie s poklesem UACR o 42,9 % v porovnání s placebem, a rovněž zpomalení poklesu glomerulární filtrace. Po počátečním snížení eGFR pozorovaném na začátku léčby došlo k překřížení s křivkou skupiny s placebem asi po 1 roce léčby (pokles eGFR o 1,67 ml/min/1,73 m² s dapagliflozinem v porovnání s poklesem o 3,59 ml/min/1,73 m² s placebem) (Obr. 6). To podtrhuje důležitost dlouhodobé léčby CKD (39–41).

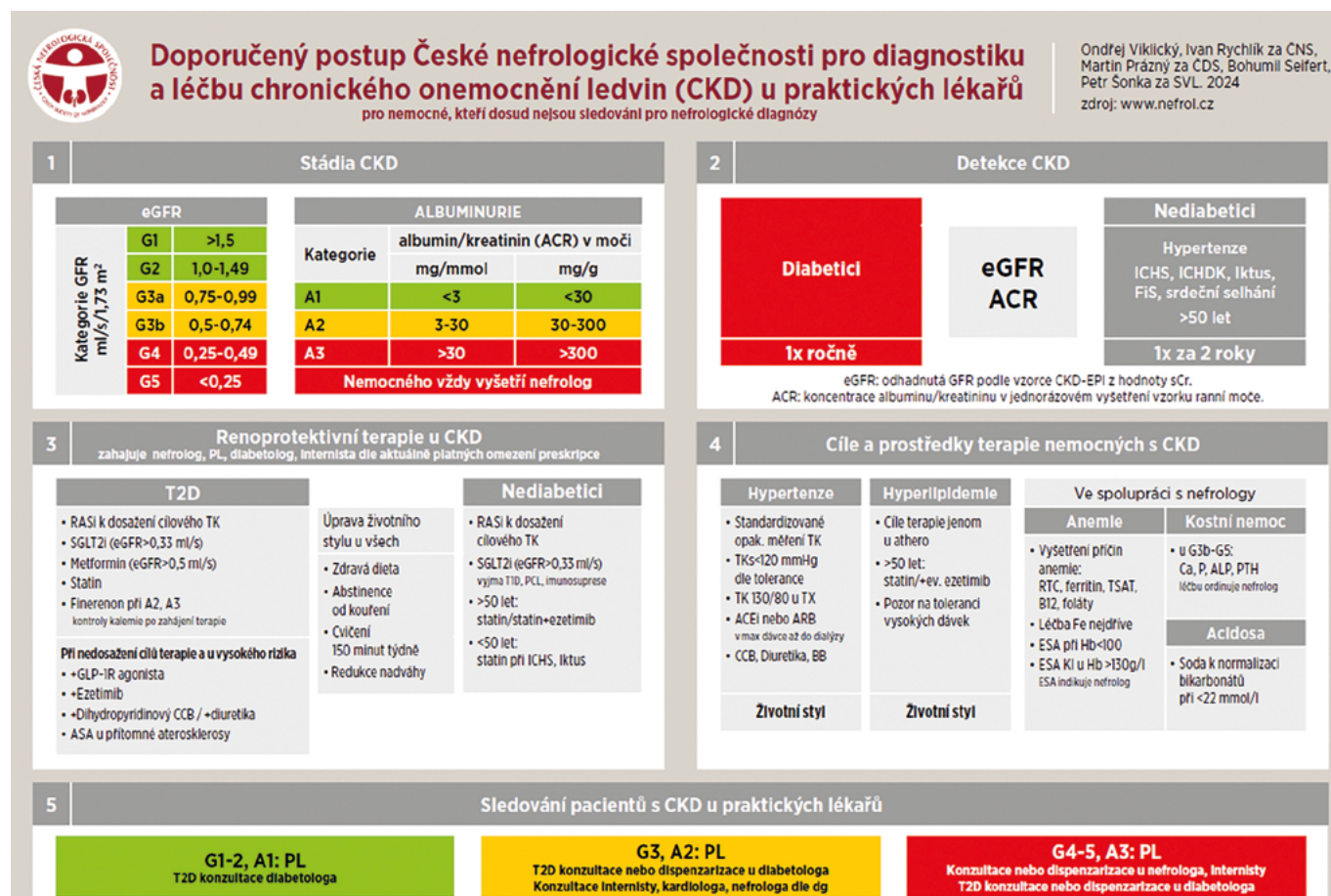
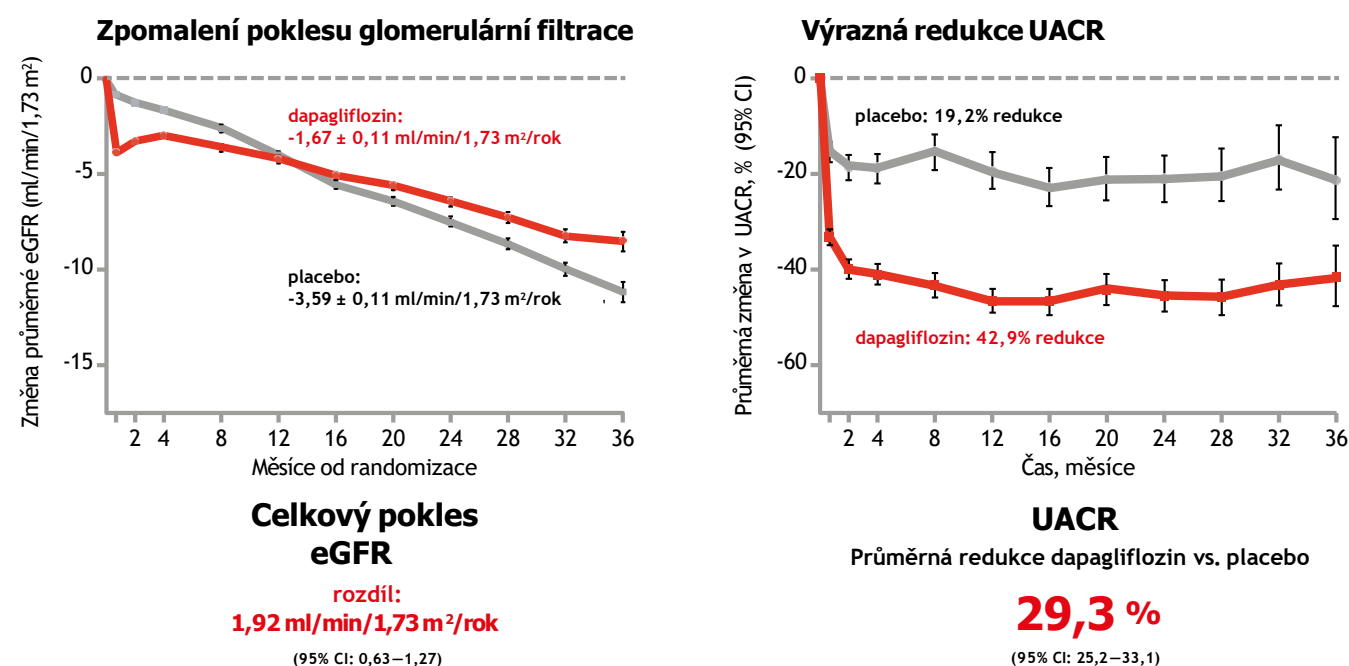
Primární sledovaný parametr ve studii DAPA CKD byl složený a zahrnoval nejméně 50% snížení eGFR, konečné stadium renálního onemocnění (ESKD) a úmrtí z renálních nebo KV příčin. Relativní riziko tohoto parametru snížila léčba dapagliflozinem oproti placebu o 33 % (HR 0,61, 95% CI 0,51–0,72). Zjištěno bylo také významné snížení relativního rizika všech sekundárních sledovaných parametrů, a to složeného renálního parametru zahrnujícího ≥ 50% snížení eGFR, ESKD a úmrtí z renálních příčin o 44 % (HR 0,56, 95% CI 0,45–0,68), úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 29 % (HR 0,71, 95% CI 0,55–0,92) i celkovou mortalitu o 31 % (HR 0,69, 95% CI 0,53–0,88) (40). Dapagliflozin také snížil relativní riziko hospitalizací ze všech příčin o 16 % (HR 0,84, 95% CI 0,75–0,94) a riziko hospitalizací či úmrtí ze všech příčin o 21 % (HR 0,79, 95% CI 0,70–0,89) (42).

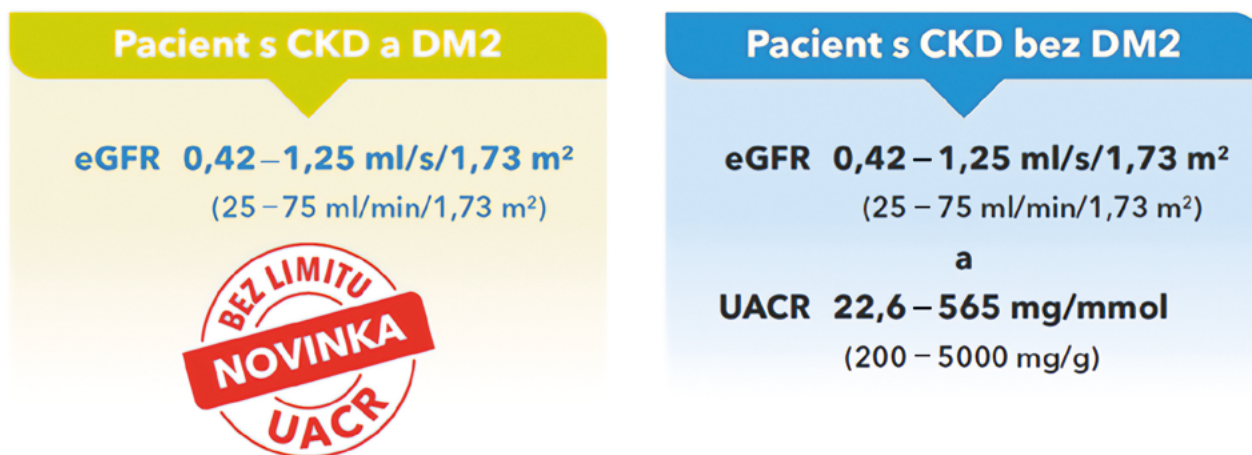
Obr. 4. Klasifikace CKD, KV rizika a rizika progresu CKD podle eGFR a albuminurie (30)

eGFR (ml/s/1,73 m ²)	Kategorie albuminurie (poměr albumin : kreatinin v moči)		
	A 1 < 3 mg/mmol	A 2 3–30 mg/mmol	A 3 > 30 mg/mmol
G1 ≥ 1,5	No CKD	G1 A2	G1 A3
G2 1,0–1,5	No CKD	G2 A2	G2 A3
G3a 0,75–1,0	G3a A1	G3a A2	G3a A3
G3b 0,5–0,75	G3b A1	G3b A2	G3b A3
G4 0,25–0,5	G4 A1	G4 A2	G4 A3
G5 < 0,25	G5 A1	G5 A2	G5 A3

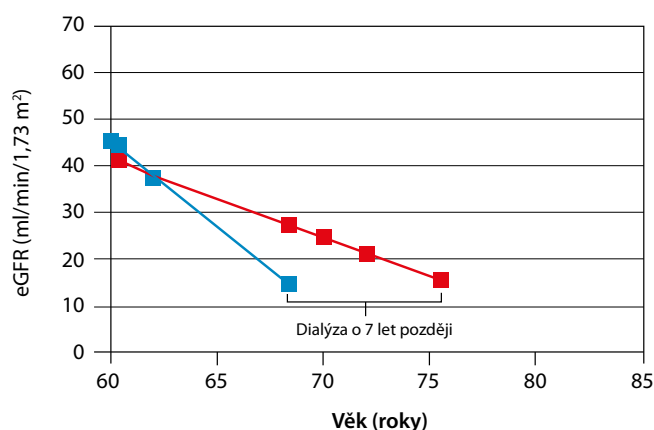
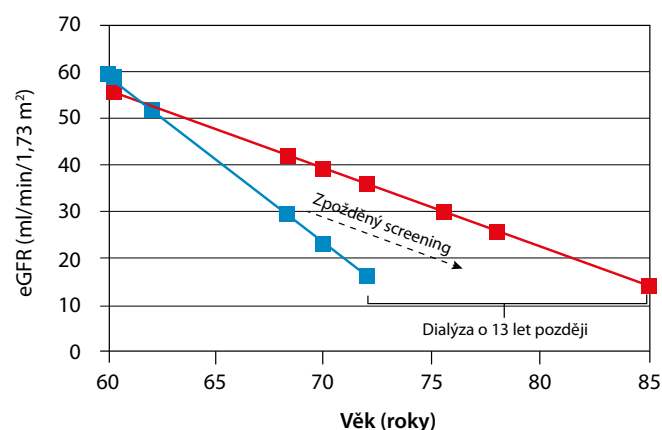
Zvýšení KV rizika

Zvýšení KV rizika

Obr. 5. Doporučený postup ČNS pro diagnostiku a léčbu CKD u praktických lékařů v jednostránkové formě (38)

Obr. 6. Příznivý vliv dapagliflozinu na renální parametry u pacientů s CKD v porovnání s placebem ve studii DAPA CKD (39–41)


Obr. 7. Úhradové podmínky dapagliflozinu v indikaci CKD platné v ČR od prosince 2023 (43)

Nové podmínky úhrady platné pro balení 30 a 90 tablet, preskripční omezení: NEF, DIA, END, INT.

Obr. 8. Oddálení potřeby dialýzy při nasazení dapagliflozinu v porovnání s placebem na základě modelového příkladu 60letého pacienta dle vstupní hodnoty eGFR založeného na datech ze studie DAPA CKD (44)**A) 60letý pacient s eGFR 45 ml/min/1,73 m²****B) 60letý pacient s eGFR 60 ml/min/1,73 m²**

■ Placebo ■ Dapagliflozin

Úhrada dapagliflozinu v léčbě CKD

Úhradové podmínky platné od prosince 2013 umožňují předepsat dapagliflozin jako přídatnou terapii u dospělých pacientů s CKD, kteří mají eGFR 0,42–1,25 ml/s/1,73 m² a k tomu diabetes nebo UACR 22,6–565 mg/mmol. Předepisovat jej může internista, diabetolog, nefrolog a kardiolog (Obr. 7) (43).

Přínos časné a dlouhodobé léčby dapagliflozinem

U CKD je důležité včasné nasazení renoprotektivní léčby. To umožňuje jen pečlivě prováděný screening. Bylo doloženo, že včasná intervence může u pacientů s CKD významně oddálit potřebu dialýzy v porovnání s pozdním nasazením. Modelový příklad pacienta založený na datech ze studie DAPA CKD ukazuje, že pokud je u 60letého pacienta s eGFR 45 ml/min/1,73 m² nasazen dapagliflozin, dojde k oddálení potřeby dialýzy oproti nasazení placeba o 7 let. U 60letého pacienta se vstupní eGFR 60 ml/min/1,73 m² může vést nasazení dapagliflozinu v porovnání s placebem k oddálení dialýzy dokonce o 14 let (Obr. 8) (44).

Dlouhodobý efekt dapagliflozinu ukazují extrapolované výsledky ze studie DAPA CKD. Během 10 let zabrání přidání dapagliflozinu ke standardní terapii CKD úmrtí ze všech příčin u 83 z 1 000 pacientů, hospitalizaci pro srdeční selhání u 19 z 1 000 pacientů, nutnosti zahájit náhradu funkce ledvin u 51 ze 1 000 pacientů a náhlému poklesu renálních funkcí u 39 z 1 000 pacientů (45).

Panelová diskuze včetně diskuze s účastníky

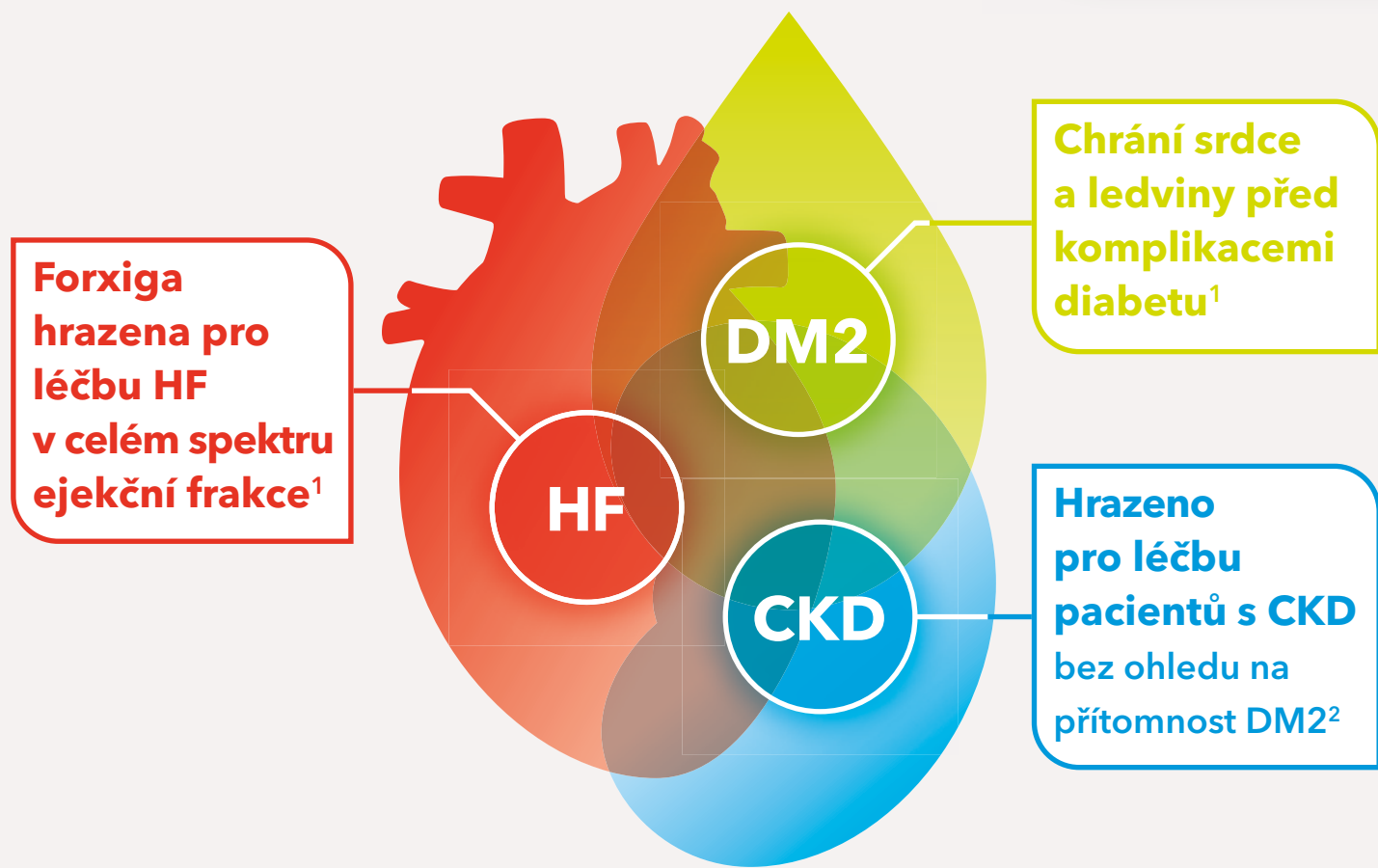
V panelu zasedali prof. J. Krejčí (kardiolog), prof. I. Rychlík (nefrolog), MUDr. Milena Kubíčková (Kardiologická ambulance Ústí nad Labem), MUDr. Markéta Ječmenová (Interní ambulance Brno)

Albuminurie je podle posledních dat pravidelně vyšetřována asi u poloviny pacientů s diabetem, přestože její vyšetření je součástí rutinní péče o diabetiky. Vyšetřovat albuminurii začali i kardiologové, protože ji uznávají jako velmi dobrý ukazatel endoteliální dysfunkce. Dnes je pro vyšetření albuminurie doporučen UACR, který je uka-

UDĚLEJTE PRO SVÉ PACIENTY VÍCE ZVOLTE FORXIGU



forxiga
(dapagliflozin)



CKD - chronické onemocnění ledvin; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání.

* Forxiga je indikována k léčbě: - dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním, - dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitus 2. typu jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - dospělých pacientů s CKD.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR ≥ 25 ml/min, limit pro vysazení není stanoven.

Reference: 1. SPC LP Forxiga [datum revize textu 9.8.2024]. 2. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Forxiga - Ceny a úhrady [online] [cit. 2024-03-10].

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu. Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, byly popsány případy fimózy, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrat, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 9. 8. 2024.

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

© AstraZeneca 2024. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-5840 | Datum přípravy: 8/2024

AstraZeneca Czech Republic s. r. o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

zatelem KV rizika a rizika progresu renálního onemocnění. Sérová hladina kreatininu je vyšetřována relativně dostatečně, asi u 80–85 % pacientů, u nichž je toto vyšetření indikováno, zatímco albuminurie, která je z pohledu nefrologů rovnocenný ukazatel funkce ledvin jako eGFR, je podle odhadů v ČR vyšetřována asi jen u 5 % indikovaných nemocných. Důvody k tomu mohly být různorodé, obecně vzato nejčastěji neindikování tohoto vyšetření ze strany ošetřujícího lékaře, ale mohly se uplatnit i další důvody, např. ke stanovení UACR se používá jen vzorek moče, zatímco stanovení tzv. mikroalbuminurie vyžadovalo sběr moče/24 hod., dále nepříznivě nastavení úhradových podmínek pro UACR, konečně určitou roli mohl hrát i skepticismus z pohledu nedostupnosti účinné renoprotektivní terapie. Dnes je situace zcela odlišná, k dispozici je účinná terapie a pacienti by měli být včas zachyceni a léčeni. Renoprotektivní a kardioprotektivní přínos SGLT2i je tak veliký, že lze do budoucna očekávat rozšíření úhradových kritérií.

Kromě diabetiků by mělo eGFR a UACR být stanoveno 1x/2 roky u pacientů > 50 let věku a u pacientů s KV onemocněním (hypertenze, ICHS, ICHDK, srdeční selhání, fibrilace síní, iktus). Zkušenosti z praxe ukazují, že při dobré kompenzaci diabetu a hypertenze je poškození ledvin přítomno významně méně často. V diabetologii stanovení UACR

určitě nenahradí oční vyšetření, přítomnost albuminurie ale může být také dobrým markerem diabetické kardiomyopatie dané mikrovaskulárním postižením, protože odráží komplikace vznikající v důsledku mikrovaskulární dysfunkce.

Závěr

Pro diagnostiku CKD je zásadní stanovení eGFR a albuminurie dle UACR. Oba tyto parametry jsou nezávislými prediktory KV rizika i rizika progresu onemocnění ledvin. Vzhledem k tomu, že je dnes již dostupná účinná léčba, je třeba CKD včas zachytit a léčit. Vyšetření renálních funkcí je doporučeno 1x ročně u diabetiků a 1x za 2 roky u pacientů s hypertenzí, ICHS, ischemickou chorobou dolních končetin, po cévní mozkové příhodě, fibrilací síní a se srdečním selháním a obecně při věku > 50 let. Zatím nedostatečně je vyšetřována albuminurie (UACR), ačkoliv se jedná o jednoduchý, levný a dostupný parametr stanovovaný ze vzorku moči. U pacientů se záchytem CKD je doporučena časná léčba SGLT2i. Dapagliflozin prokázal ve studii DAPA CKD rychlé a výrazné snížení albuminurie a zhruba po 1 roce také zpomalení poklesu eGFR v porovnání s placebem. Jde o lék s indikacemi ve 3 oborech medicíny – diabetologii, kardiologii a nefrologii.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May 9;81(18):1810-1834.
- NRH2S 2010–2022. Srdeční selhání: věkově specifická prevalence (2022).
- Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2023 Jul;25(7):936-955.
- Gerhardt T, Gerhardt LMS, Ouwerkerk W, et al. Multimorbidity in patients with acute heart failure across world regions and country income levels (REPORT-HF): a prospective, multicentre, global cohort study. *Lancet Glob Health*. 2023 Dec;11(12):e1874-e1884.
- Screever EM, van der Wal MHL, van Veldhuisen DJ, et al. Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years. *Clin Res Cardiol*. 2023 Jan;112(1):123-133.
- Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May 9;81(18):1835-1878.
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018 Aug 28;138(9):861-870.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317.
- Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023 Nov;25(11):1891-1898.
- Barzilay JI, Farag YMK, Durthaler J. Albuminuria: An Underappreciated Risk Factor for Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2024 Jan 16;13(2):e030131.
- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al; American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 14;148(20):1636-1664.
- Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1029-1030.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021 May 1;6(5):499-507.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Dec 1;7(12):1259-1263.
- Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022 Sep;28(9):1956-1964.
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011 Dec; 80(12): 1258-70.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999 Jul 31; 354(9176): 359-364.
- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354(2):131-140.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-869.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851-860.
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):2052-2090.

28. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):302-308.
29. Národní registr hrazených zdravotních služeb, ÚZIS ČR
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int* 2013;3 (Suppl 3):1-150.
31. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-869.
32. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851-860.
33. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.
34. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
35. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
36. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127.
37. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5):990-999.

38. Ondřej Viklický, Ivan Rychlík za ČNS, Martin Prázný za ČDS, Bohumil Seifert, Petr Šonka za SVL. 2024. Doporučený postup České nefrologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického onemocnění ledvin (CKD) u praktických lékařů pro nemocné, kteří dosud nejsou sledováni pro nefrologické diagnózy. Available from www.nefrol.cz (cit. 9. 1. 2024).
39. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8; 383(15):1436-1446.
40. Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Nov;9(11):755-766.
41. Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Nov;9(11):743-754.
42. Schechter M, Jongs N, Chertow GM, et al. Effects of Dapagliflozin on Hospitalizations in Patients With Chronic Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of DAPA-CKD. *Ann Intern Med*. 2023 Jan;176(1):59-66.
43. Detail léčivého přípravku Forxiga. Ceny a úhrady. www.sukl.cz. (navštíveno 23. 1. 2024).
44. Jaeckel E, Schneider C, Simon J, Haller H. Vorerkrankungen bestimmen die moderne Diabetestherapie: Komplikationen für Herz und Niere vermindern. *Diabetes Stoffw Herz*. 2019;28:339-348.
45. McEwan P, Boyce R, Sanchez JGG, et al. Extrapolated longer-term effects of the DAPA-CKD trial: a modelling analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 May 4;38(5):1260-1270.

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu na kongresy*
pořádané společností SOLEN

* platí pro
kongresy
uvedené
v seznamu →



8x Vnitřní lékařství ve vaší schránce

Tematická suplementa

Přístup do archivu praktických tabulek pro internisty

Cena předplatného na rok 2025

1 950 Kč (8 čísel/rok)

Objednávejte

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
predplatne@solen.cz



NAFLD/NASH – dnes již MASLD v otázkách a odpovědích

Diskutovali prof. MUDr. Radan Brůha, CSc. (IV. interní klinika VFN a I. LF UK Praha), MUDr. Václav Šmíd, Ph.D. (IV. interní klinika VFN a I. LF UK Praha), MUDr. Václav Hejda (I. interní klinika FN Plzeň), MUDr. Klára Chmelová, Ph.D. (Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha), a prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (III. interní klinika VFN a I. LF UK Praha)

Sympozium společnosti PRO.MED.CS na XXXI. kongresu České internistické společnosti v listopadu 2024 přineslo vysvětlení, proč nozologická jednotka NAFLD změnila v roce 2023 svůj název na MASLD – jaterní steatózu asociovanou s metabolickou dysfunkcí (z anglického metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). Tento nový název lépe odráží metabolickou povahu onemocnění a jeho souvislost s dalšími kardiometabolickými poruchami v důsledku obezity, nezdravé stravy a nedostatku pohybu. U nezanedbatelného podílu pacientů s chronickými jaterními onemocněními se na postižení jater podílí i konzumace alkoholu, i když není dominantní příčinou. Byla proto definována nová kategorie MetALD, která stojí mezi MASLD a alkoholovou chorobou jater (ALD).

Podle stávajících doporučení je u každého pacienta s rizikem chronického jaterního onemocnění (metabolický syndrom, konzumace alkoholu, hepatitida B nebo C, pozitivní rodinná anamnéza jaterního onemocnění) třeba vyšetřit přítomnost jaterní steatózy. Nejjednodušším nástrojem je neinvazivní skóre FIB-4, které vychází pouze z věku, ALT, AST a trombocytů. Opakovat by se mělo každé 1–3 roky. Dosahuje-li hodnot $> 1,3$ ($> 2,0$ ve věku > 65 let), je doporučeno odeslat pacienty na elastografii jater. Při výsledku elastografie > 8 kPa je indikována léčba jaterního onemocnění. Jejím základem je úprava životního stylu. Dobrá edukace pacientů s informací o absenci specifické léčby často s úspěchem vede k dosažení redukce tělesné hmotnosti anebo konzumace alkoholu. Dále je potřebná léčba komorbidit, zejm. diabetu (nejlépe moderními antidiabetiky), dyslipidemie, hypertenze a obezity. Nedílnou součástí je screening kardiovaskulárních onemocnění a onkoscreening. Cílená léčba jaterního poškození je indikována u pacientů s pokročilou fibrózou a zánětlivou složkou. Jejím možnosti jsou zatím velmi omezené. V USA byl schválen první lék – resmetirom, jako slibnější se ale jeví další přípravky, které jsou dnes předmětem klinického hodnocení. Možné je využít kyselinu ursodeoxycholovou (UDCA), jejíž mechanismy působení se překrývají s patogenetickými pochody u MASLD. Metaanalýza 7 recentních studií s UDCA u pacientů MASLD dokládá, že tato léčba vede k významnému poklesu aktivity jaterních enzymů.

Stoupající prevalence MASLD si žádá časný záchyt tohoto onemocnění a prevenci progresu do stadia pokročilé fibrózy a cirhózy. Je třeba změnit současný stav, kdy je MASLD u řady pacientů zachycena až ve stadiu komplikací spojeném s velmi krátkým dožitím, jak dokládá prezentovaná kazuistika pacienta s diseminovaným hepatocelulárním karcinomem. Hlavními překážkami, které dnes musíme v managementu MASLD překonat, jsou nedostatečná informovanost o tomto onemocnění, suboptimální využívání neinvazivních diagnostických nástrojů, neodesílání indikovaných pacientů na elastografii a absence účinné farmakoterapie.

MASLD – úvod do problematiky

Přednášel MUDr. Václav Šmíd

IV. interní klinika VFN a I. LF UK Praha

Patofyziologie jaterní steatózy asociované s metabolickou dysfunkcí (MASLD)

Metabolický podklad patofyziologie MASLD

MASLD začíná jako prostá jaterní steatóza. Zásadním krokem je rozvoj nekroinflamatorních změn v jaterním parenchymu s rozvojem steatohepatitidy (MASH, metabolicky asociovaná steatohepatitida). Postupně dochází k fibrotizaci jaterní tkáně a při dlouhodobém trvání se rozvíjí jaterní cirhóza (Obr. 1), která je terénem pro vznik hepatocelulárního karcinomu (HCC).

Kromě genetiky a vlivů prostředí přispívají ke vzniku MASH rizikové faktory, které jsou shodné s rizikovými faktory pro metabolický syndrom – sedavý způsob života, nevhodné stravovací návyky, nedostatečná pohybová aktivita. MASH je spojena s 2–5x vyšším rizikem diabetu 2. typu, s vyšším kardiovaskulárním (KV) rizikem a rizikem progresu jaterního postižení. To je patofyziologicky dáno metabolickou dysfunkcí a inflexibilitou (1–3).

Pacienti s MASLD mají také významně změněnou skladbu střevního mikrobiomu charakterizovanou mimo jiné jeho sníženou diverzitou, což vede k dysbióze a ke zvýšení permeability střevní stěny (4, 5). Na složení mikrobiomu mají příznivý vliv středomořská dieta, omega-3 nenasycené mastné kyseliny (n-3-PUFA), káva, zelený čaj a žlučové kyseliny, naopak nepříznivě ho ovlivňují nasycené mastné kyseliny,

fruktóza, ethanol, antibiotika, inhibitory protonové pumpy, emulgátory a konzervanty ve stravě. Dysbióza je spojena se systémovým zánětem, časnou karcinogenezí, urychlenou progresí jaterní fibrózy a zvýšeným rizikem vzniku HCC. Pacienti s MASLD mají významně změněný systémový i střevní pool žlučových kyselin a tyto změny souvisí s vyšším stupněm steatózy (5, 6).

Změna nomenklatury steatotického onemocnění jater

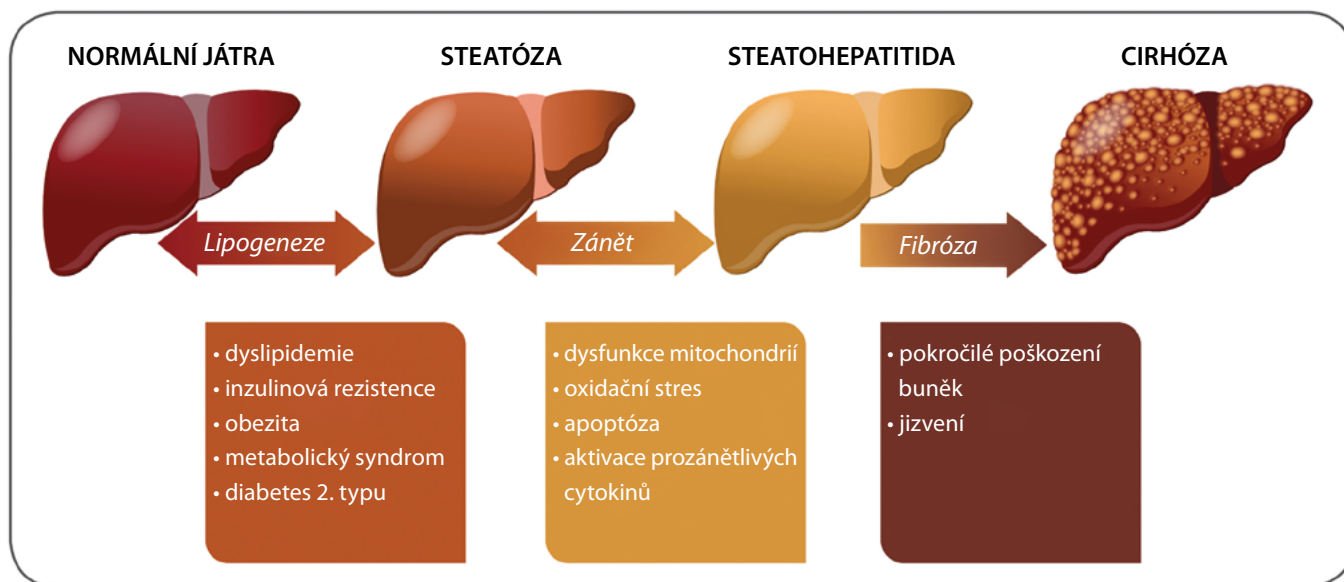
Důvodem ke změně nomenklatury NAFLD a NASH (nealkoholové steatotické onemocnění jater a nealkoholická steatohepatitida) bylo na jedné straně použití vylučujících, matoucích a stigmatizujících pojmů v těchto názvech, na straně druhé nový přístup k tomuto onemocnění, kdy je důraz kladen na kardiometabolický základ MASLD. Tato změna bude navíc vždy spjatá s Prahou, protože mezinárodní summit, který o úpravě nomenklatury rozhodl, proběhl v roce 2023 právě v našem hlavním městě.

Kardiometabolický základ MASLD je důvodem, proč je u každého jedince s jaterní steatózou (prokázanou sonograficky, histologicky nebo

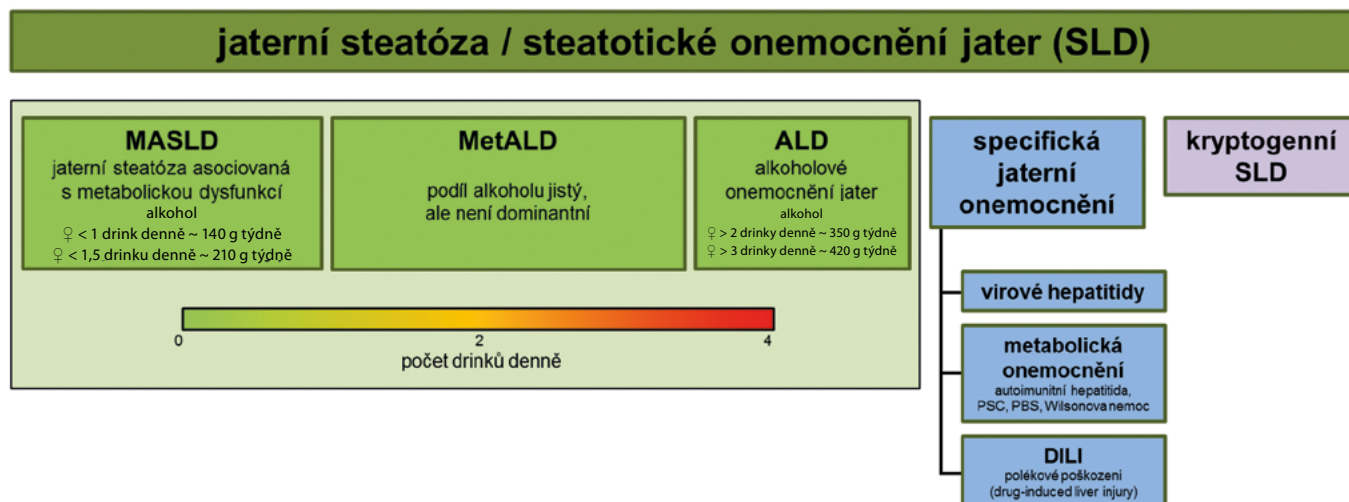
dle neinvazivního skóre) po vyloučení jiných jaterních onemocnění, třeba pátrat po 5 kardiometabolických rizicích, která zahrnují nadváhu/obezitu, (pre)diabetes, arteriální hypertenzi, hypercholesterolemii a nízký HDL cholesterol (7).

Nová nomenklatura také klade větší důraz na vliv alkoholu ve vývoji steatotického jaterního onemocnění. Rozlišuje MASLD u jedinců s minimální konzumací alkoholu (< 1 drink denně u žen a < 1,5 drinku denně u mužů), MetALD, u jejíhož rozvoje je podíl alkoholu jistý, ale není dominantní, a ALD u jedinců, kteří vypijí > 2 drinky denně u žen a > 3 drinky denně u mužů (Obr. 2). To umožňuje stratifikaci rizika a staging onemocnění na individuální úrovni. Právě pacienti s MetALD tvoří v ČR významnou skupinu, na kterou by se měl zaměřit další výzkum (7). Na význam konzumace alkoholu poukazuje i rakouská práce, ve které byla míra konzumace alkoholu zjištěna pomocí stanovení ethylglukuronidu ve vlasech. Poločas ethylglukuronidu ve vlasech je výrazně delší než v moči a tato metoda vykazuje vynikající přesnost. Výzkum odhalil, že přibližně 25–29 % pacientů s MASLD má (skrytý) významný příjem alkoholu (8).

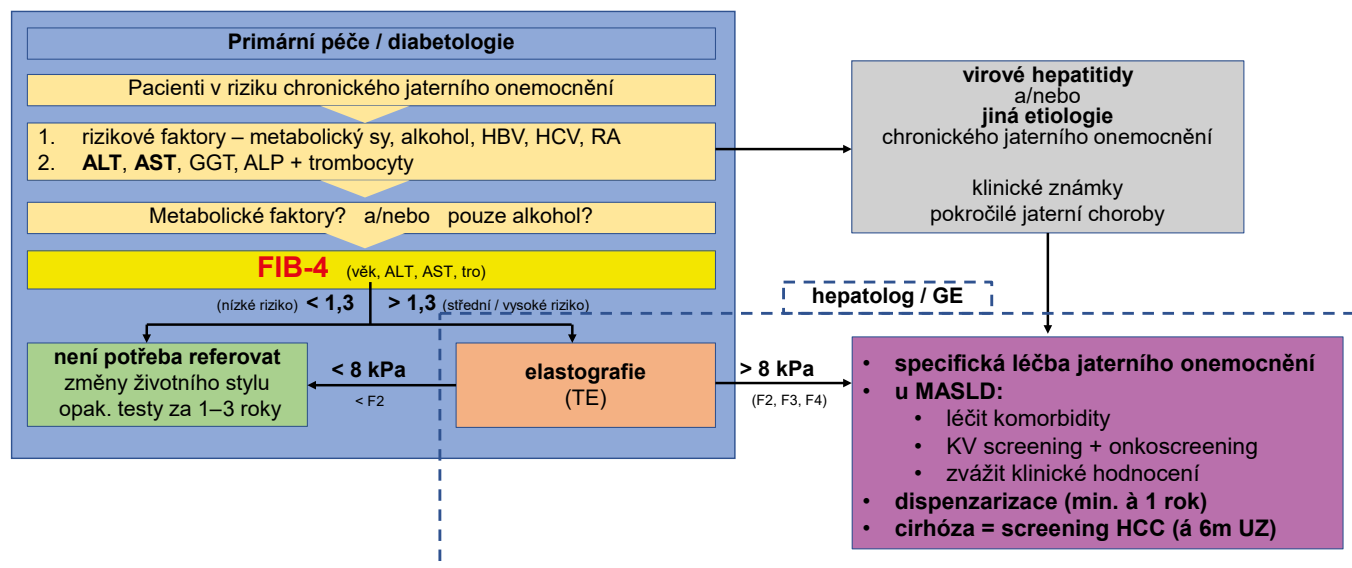
Obr. 1. Postupná progresie postižení jater u MASLD (1, 3)



Obr. 2. Nová nomenklatura a klasifikace steatotického onemocnění jater (7)



Obr. 3. Využití neinvazivních testů jaterní fibrózy u pacientů v primární péči nebo mimo klinická centra (17, 18)



Stoupající prevalence a nedostatečný záchyt MASLD

Prevalence MASLD narůstá. Toto onemocnění má asi 80 % jedinců s obezitou, 65 % pacientů s diabetem 2. typu (9) a celková prevalence činí podle metaanalýzy studií zahrnující 1 030 160 osob ze 17 zemí 32,4 % (39,7 % u mužů a 25,6 % u žen). Ovšem zatímco studie publikované před rokem 2005 ukazovaly celosvětový výskyt MASLD 25,5 %, ve studiích po roce 2016 to bylo již 37,8 % (10). Odhadovaná prevalence MASLD v roce 2040 je 56 % populace, ve věkové skupině nad 50 let dokonce 62 % (11). Podle dalších odhadů již v roce 2030 očekáváme neúměrný nárůst pacientů s pokročilou fibrózou stupně F3 a F4 a 2–3násobný nárůst jaterních dekompenzací a úmrtí v důsledku MASLD a HCC (12).

Zdá se tedy, že MASLD je značně poddiagnostikována. Hlavní nedostatky v diagnostice MASLD zahrnují nedostatečnou informovanost o tomto onemocnění, absenci časných příznaků, nedostatek neinvazivních diagnostických nástrojů, obavy z jaterní biopsie i chybějící účinnou terapii (13–15). Evropská společnost pro studium jater vypracovala index připravenosti zemí na diagnostiku a léčbu MASLD. Index pro ČR je relativně příznivý, a to díky existenci doporučených postupů pro MASLD, dostatku diabetologů a vysoké úrovni primární péče.

Screening MASLD u rizikových pacientů

Jak uvádějí evropská i česká doporučení, přítomnost jaterní steatózy je třeba vyšetřit u každého pacienta s rizikem chronického jaterního onemocnění (metabolický syndrom, konzumace alkoholu, hepatitida B nebo C, pozitivní rodinná anamnéza) v ambulanci praktického lékaře, internisty nebo diabetologa. Nejjednodušším způsobem je použití neinvazivního skóre FIB-4, které vychází z věku, ALT, AST a trombocytů, tedy snadno stanovitelných hodnot. Je-li toto skóre $> 1,3$, je doporučeno odeslat pacienta k provedení elastografie jater. Při výsledku elastografie $> 8 \text{ kPa}$ je vhodné pacienta odeslat k vyšetření specialistovi (hepatolog/gastroenterolog). Terapeuticky jde u MASLD především o úpravu životního stylu, léčbu komorbidit, screening KV onemocnění a onkoscreening. Ostatní rizikové pacienty je třeba sledovat a opakovaně vyšetřovat skóre FIB-4 každé 1–3 roky (Obr. 3) (17, 18).

Screening MASLD má význam i při absenci specifické léčby tohoto onemocnění. Ukázala to studie publikovaná v roce 2024, ve které téměř 5 tisíc jedinců s rizikem MASLD nebo ALD podstoupilo základní hepatologické vyšetření a edukaci týkající se nadměrného pití alkoholu nebo změny stravovacích návyků, zvýšení fyzické aktivity a poklesu tělesné hmotnosti. Výsledky po 6 měsících a po 2 letech ukázaly významný efekt této edukace, který nebyl omezen jen na jedince s pozitivním záchytem MASLD nebo ALD (19).

Kazuistika z klinické praxe – smutný příběh pacienta aneb jak zbytečně neumřít na „vyšší jaterky“

Přednášel MUDr. Václav Hejda

I. interní klinika FN Plzeň

Úvod

MASLD je vysoce prevalentní onemocnění. Probíhá ale dlouho skrytě a lékaři v běžné praxi na něj často nemyslí. To jsou důvody, proč je u řady pacientů zachyceno až ve stadiu komplikací, kdy až třetina nemocných umírá do 1 roku od zjištění diagnózy.

Popis případu

Muž narozený v roce 1961 byl vyšetřen v gastroenterologické ambulanci v březnu 2021. Jednalo se o jedince s nadváhou (BMI 29,85 kg/m²), který měl ve zdravotní dokumentaci od praktického lékaře v posledních 10 letech zvýšené jaterní testy na 2–3násobek normálních hodnot (ALT 1,5–2,0 μkat/l, AST 0,9–1,6 μkat/l, GGT 5–8 μkat/l). Pokud by bylo v té době stanoveno skóre FIB-4, pohybovalo by se trvale kolem 2,5. Tento nález byl řešen pouze intermitentně užíváním potravinových doplňků (ostropěstec). Pacient nikdy nepodstoupil ultrasonografické (USG) vyšetření ani u něj nebyl proveden staging či stanovení stupně fibrózy.

První manifestací kardiometabolického syndromu u tohoto pacienta byla ischemická choroba srdeční. V roce 2019 prodělal infarkt myokardu, který byl řešen implantací bypassu (CABG). Propuštěn byl

ale pouze se sekundární prevencí KV onemocnění a nebyl odeslán na hepatologické vyšetření. Jaterní testy přitom stoupaly, v té době měl AST 2,59 $\mu\text{kat/l}$, ALT 2,62 $\mu\text{kat/l}$ a GGT 4,24 $\mu\text{kat/l}$, glykemie byla v normě, nebyla přítomna dyslipidemie, počet trombocytů byl $146 \times 10^9/\text{l}$. Pokud by bylo v té době stanoveno skóre FIB-4, ukázalo by hodnotu 3,82, tedy progresi jaterního postižení, která je prognosticky nepříznivou známkou.

V březnu 2021 měl pacient podstoupit operaci kýly. V mezidobí došlo ke změně praktického lékaře a pacient byl v rámci předoperačního vyšetření pro zvýšené jaterní testy odeslán na hepatologické vyšetření. Vyloučena byla jiná jaterní onemocnění (virové hepatitidy apod.), alkohol byl negativní. Již vstupní USG vyšetření prokázalo morfologické známky jaterní cirhózy s hraničními projevy portální hypertenze. Navíc bylo zachyceno suspektní ložisko v centru levého laloku, periferně dilatované žlučovody nebo větve vena portae. Rychle byla provedena PET MR, která ukázala multifokální hepatocelulární karcinom s invazí do levé větve vena portae. Zjištěno bylo také metastatické postižení krčních lymfatických uzlin a vzdálená metastáza v kalvě, prokazatelná i palpačně. Indikována byla tenkojehlová biopsie jaterního ložiska pod USG kontrolou. Histologické vyšetření ukázalo významnou steatózu a cirhózu a dobře diferencovaný hepatocelulární karcinom. AFP (α -1 fetoprotein) byl negativní (10 IU/ml) stejně jako další nádorové markery.

Po konzultaci s onkologem byla u nemocného indikována cílená léčba sorafenibem, která byla zahájena v červenci 2021. Léčba byla komplikována intolerancí, pacient byl přijat k symptomatické terapii pro celkové zhoršení stavu, zvracení, snížený perorální příjem a bolesti v epigastriu. Léčba sorafenibem byla přerušena na konci srpna 2021. Pacient měl i nadále gastrointestinální potíže (zvracení, průjem), byl převeden na symptomatickou a paliativní terapii, léčba sorafenibem byla ukončena a pacient velmi záhy zemřel.

Závěr

Jde tedy o případ pacienta s dlouhodobě zvýšenými a postupně se zvyšujícími jaterními testy, který byl ale poprvé vyšetřen u hepatologa až po mnoha letech, ve stadiu pokročilého nálezu – jaterní cirhózy. První USG vyšetření jater zachytilo známky HCC, který byl potvrzen již v generalizovaném stadiu a pacienta do 6 měsíců usmrtil.

Diskuze

Jako problematické se může jevit posouzení konzumace alkoholu u pacientů s jaterní steatózou/fibrózou. Hepatologové vycházejí převážně z anamnestického rozhovoru a podle jejich zkušeností pacienti obvykle ochotně referují množství konzumovaného alkoholu, pokud je ve společensky přijatelných mezích. Někdy je možné využít dotazníky. Hodnotit je třeba počet zkonsumovaných jednotek alkoholu za týden. Zvýšení jaterních testů, především GGT, dává velká část lékařů do souvislosti s pitím alkoholu, a to i u nemocných s jasnými projevy metabolického syndromu, u nichž metabolické příčiny zjevně převažují nad dopadem alkoholu na jaterní tkáň. Alkoholové poškození jater není pravděpodobné u jedinců konzumujících ≤ 210 g alkoholu za týden u mužů, což odpovídá 2 standardním drinků denně, a ≤ 140 g/týden u žen odpovídajících zhruba 1 drinku denně.

Index FIB-4 a úskalí jeho využití v klinické praxi

Přednášel MUDr. Václav Šmíd

IV. interní klinika VFN a I. LF UK Praha

Jak již bylo uvedeno, u každého pacienta se zvýšeným rizikem jaterního onemocnění je třeba pátrat po jaterní steatóze, ideálně vyloučit přítomnost jaterní fibrózy. Dnes je standardní metodou jaterní elastografie. Biopsie jater se používá pouze v případě diagnostických nejasností. Elastografie ale není snadno dostupná, proto je v prvním kroku doporučen neinvazivní test. Nejpoužívanější je index FIB-4, který se vypočítá jako $(\text{věk} \times \text{AST}) : (\text{trombocyty} \times \sqrt{\text{ALT}})$. Nevýžaduje žádné další hodnoty, jako BMI, obvod pasu, přítomnost diabetu aj. Je-li index FIB-4 $< 1,3$ u jedinců do 65 let nebo $< 2,0$ u jedinců nad 65 let, je riziko jaterní fibrózy nízké a vyšetření se opakuje po 1–3 letech dle přítomnosti rizikových faktorů. Vyšší hodnota indexu FIB-4 do 2,6 znamená střední riziko a hodnota $> 2,6$ vysoké riziko jaterní fibrózy. Tito jedinci by měli být odesláni k elastografii (Obr. 4) (18).

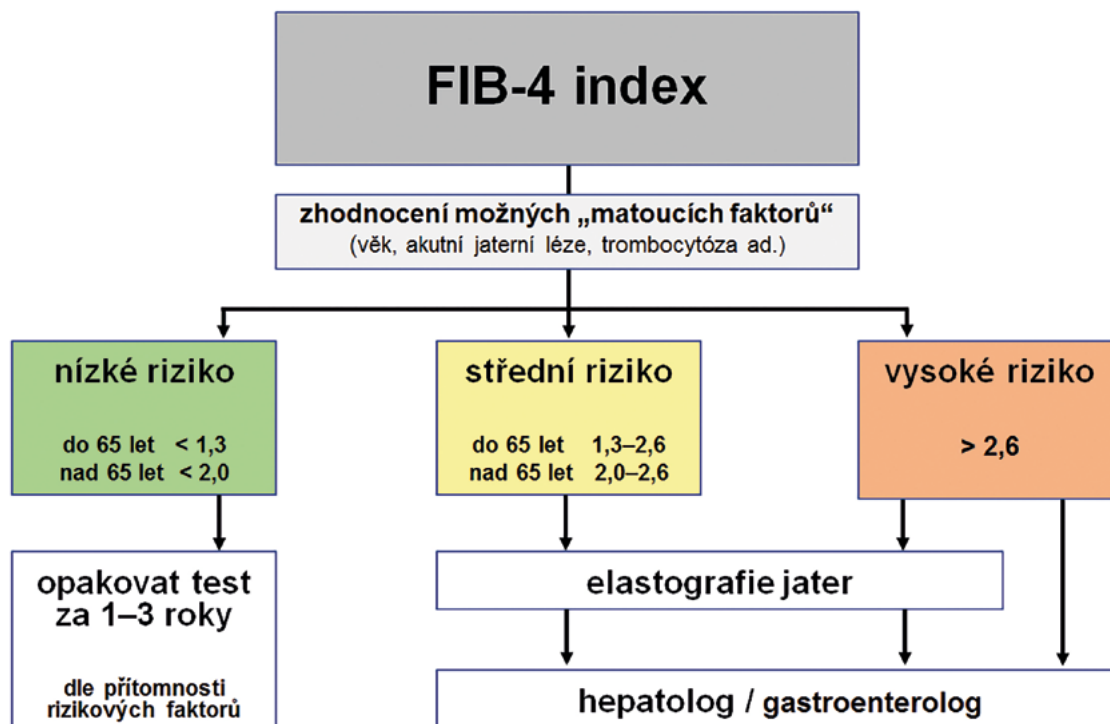
Výhodami indexu FIB-4 jsou uspokojivá specifita a senzitivita (zejm. ve věku 35–65 let), automatická kalkulace, časová nenáročnost a prakticky nulové náklady. Nevýhody zahrnují nižší senzitivitu ve věku > 65 let, nutnou klinickou expertizu s posouzením validity vstupů (trombocyty, akutní jaterní léze) a výsledné hodnoty indexu a potřebu verifikace nálezu druhým testem (elastografie).

Nedávná práce ukázala, že stratifikace pacientů podle FIB-4 (nízké / střední / vysoké riziko) umožní určit skupinu pacientů s vyšším rizikem nejen časné dekompenzace jaterního postižení ale i úmrtí z jakýchkoliv příčin (20). Bylo ale také doloženo, že u pacientů s nízkým stupněm jaterní fibrózy, tj. s výsledkem elastografie kolem 8 kPa, je pro odhad rizika jaterní fibrózy přesnější prostý obvod pasu, zatímco u jedinců s výsledkem elastografie kolem 12 kPa se odhad rizika pomocí FIB-4 vyrovná indexu NFS (NAFLD skóre fibrózy) zahrnujícímu věk, BMI, glykémii, AST, ALT, trombocyty a sérový albumin. Každý diagnostický nástroj má svá úskalí a je k tomu třeba s tímto přistupovat.

Diskuze

V řadě interních ambulancí se již běžně používá automatický výpočet FIB-4. V dnešní době by mohla být problémem dostupnost elastografie, pokud by se zvýšil záchyt pacientů indikovaných k tomuto vyšetření. Jedním z důvodů této nedostupnosti je úhrada ze zdravotního pojištění, kdy je v současné situaci hrazena pouze tranzitní elastografie (na přístroji FibroScan®). Ovšem tzv. pasivní „strain“ elastografii lze dnes provádět na každém středně kvalitním USG přístroji, a proto směřují současné snahy k úhradě tohoto vyšetření. Součástí těchto snah je i zařazení indexu FIB-4 na seznam laboratorních vyšetření. Cílem je zvýšit povědomí lékařů o významu tohoto indexu, jeho používání, schopnost jeho interpretace a stratifikace pacientů ze strany lékařů a odesílání k elastografii. Zkušenosti hepatologů ukazují, že pacienti jsou k elastografii odesíláni až po dlouhodobém zvýšení jaterních testů, často např. po změně praktického lékaře. Hodnota indexu FIB-4 $> 2,6$ přitom obvykle odpovídá již vyššímu stupni fibrózy (F2/F3), což ukazuje na dobrou výpovědní hodnotu tohoto indexu.

Obr. 4. Využití indexu FIB-4 u jedinců se zvýšeným rizikem jaterního poškození ke stanovení rizika jaterní fibrózy a indikce elastografie (18)



Budeme mít v blízké době cílenou účinnou léčbu?

Přednášel prof. MUDr. Radan Brůha CSc.

IV. interní klinika VFN a I. LF UK Praha

MASLD je časté onemocnění s mnoha léčebnými směry. Vyžaduje individualizovaný a mnohdy mezioborový přístup. Léčba se zaměřuje na příčinu MASLD, tj. obvykle nadváhu/obezitu. Dále je potřebná léčba průvodních onemocnění, často diabetu 2. typu, dyslipidemie, hypertenze a KV onemocnění. Třetí součástí terapeutického přístupu je léčba cílená na ovlivnění fibrózy / zánětu jaterní tkáně.

Základem léčby jsou tedy režimová opatření. Analýza 17 kohortových studií zahrnující téměř 227 tisíc jedinců sledovaných 7 let ukázala, že pouhý počet kroků za den ovlivní celkovou a KV mortalitu. Zvýšení počtu kroků/den o 500 bylo spojeno se 7% poklesem KV mortality a zvýšení počtu kroků/den o 1000 s 15% poklesem celkové mortality (21). Pokud se týká léčby diabetu, má u pacientů s MASLD význam volba antidiabetika. Bylo doloženo, že podávání SGLT2 inhibitorů je u pacientů s diabetem a MASLD spojeno s regresí jaterního poškození a nižší incidencí nežádoucích jaterních příhod (22).

Cílená léčba jaterního poškození je indikována u pacientů s pokročilou fibrózou a zánětlivou složkou jaterního poškození. Identifikace těchto nemocných zatím není jednoznačně definována, pravděpodobně budou využívány neinvazivní testy.

V březnu 2024 byl v USA schválen první lék pro léčbu NASH s pokročilou fibrózou (v původní nomenklatuře) – agonista THR- β , resmetirom. Jde o podmíněně schválení po první části studie fáze 3, dosud chybí dlouhodobá data. Lék je cílený pouze na játra a prokázal ústup NASH u třetiny pacientů a zmírnění fibrózy u čtvrtiny léčených. FDA navíc

neurčuje, jak stanovit „NASH s pokročilou fibrózou“ a jak hodnotit efekt léčby. V Evropě čeká resmetirom na schválení.

Jako slibnější se jeví další hodnocené léky, u nichž jsou k dispozici výsledky studií fáze 2b a v současné době jsou hodnoceny ve studiích fáze III: první zástupce třídy agonistů pan-PPAR, lanifibranor (agonista všech izotypů receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů), léky již používané v diabetologii a obezitologii – agonista GLP1 receptorů semaglutid a duální agonista receptorů GLP1/GIP tirzepatid – a také kombinace analog FGF21 (fibroblastového růstového faktoru 21), efruxifermin + pegozafermin. Tyto přípravky mají potenciál ovlivnit i průvodní onemocnění u MASLD. Dále jsou k dispozici preparáty ovlivňující „surogátní markery“ pro jaterní choroby i komorbiditu. Pro ně ale není dostatek dat, aby mohly být zařazeny do doporučení pro léčbu MASLD. Proto je dnes stále základem léčby MASLD úprava životního stylu.

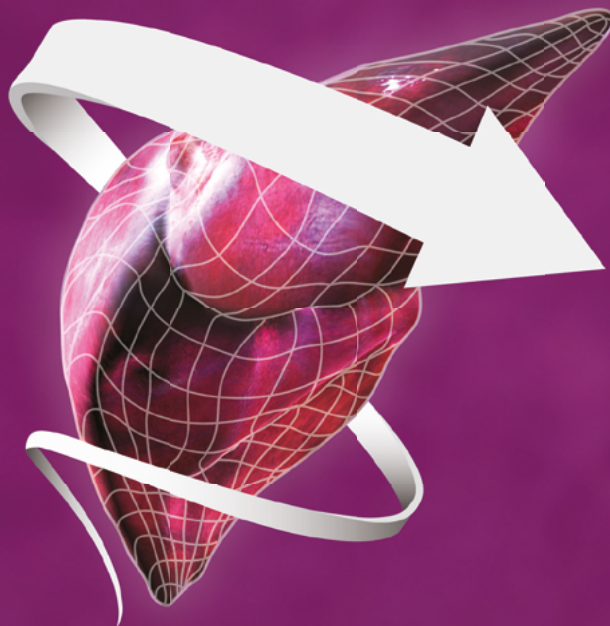
Diskuze

Nabízí se otázka, zda by mohla v budoucnu cílená léčba jaterní steatózy rozetnout bludný kruh metabolického poškození. Pravděpodobně bude ale potřeba ovlivnit více komponent metabolického syndromu a stále bude nutný komplexní přístup a společné působení jednotlivých složek léčby proti systémovému zánětu. Cena prvního specifického léku, resmetiromu, je zatím velmi vysoká a neúnosná pro běžné používání u všech pacientů s těžší jaterní fibrózou. Compliance nemocných s tímto poškozením k režimovým opatřením je relativně dobrá. Potřebné je vysvětlit jim všechna rizika, včetně progresu onemocnění, možné nutnosti transplantace jater, vzniku zhoubného nádoru a absenci specifické léčby. V praxi lze sledovat regresi fibrózy u pacientů s poklesem tělesné hmotnosti a tyto výsledky jsou zřetelné i pro pacienta.

URSOSAN®

ursodeoxycholová kyselina

Léčba hepatitid různé etiologie s cholestatickým syndromem¹



U pacientů s nealkoholickou steatohepatitidou UDCA signifikantně snižuje:^{2,3,4}

- markery cholestázy GGT a ALP a transaminázy AST, ALT
- histologický stupeň steatózy a skóre fibrózy
- lobulární zánět

Literatura: 1. SPC přípravku Ursosan 250 mg. 2. Ratzliff V., et al. 2011. J. Hepatol. 54(5): 1011–1019. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030. 3. Laurin J., et al. 1996. Hepatology 23(6): 1464–1467. doi: 10.1002/hep.510230624. 4. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G., et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology. 2010;52(2):472–479. doi:10.1002/hep.23727.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky**.

Složení: Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangitida (PSC). Disoluce radiotransparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsii s funkčním žlučovníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozdělené do 2–3 dávek. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu: 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. Disoluce žlučových kamenů: obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer – délka léčby optimálně 0,5–2 roky. Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let: 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atárií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hliníkový nebo oxid hliníkový snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtýdenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 7. 1. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

PRO.MED.CS Praha a. s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

www.promed.cz

PRO.MED.CS
Praha a. s.

Kyselina ursodeoxycholová v léčbě MASLD, ANO či NE?

Přednášela MUDr. Klára Chmelová, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Mechanismus působení UDCA

Kyselina ursodeoxycholová (UDCA) je fyziologická sekundární žlučová kyselina, která vzniká z kyseliny chenodeoxycholové působením střevní mikrobioty ve střevním lumen. Cirkuluje v enterohepatálním oběhu a u člověka tvoří 4 % objemu žlučových kyselin. Je více hydrofilní než jiné žlučové kyseliny, což je výhodné v případě poškození cholangiocyty a hepatocytů detergentním působením žluči. UDCA se používá u cholestatických syndromů, jako jsou primární biliární cholangitida (PBC), primární sklerotizující cholangitida (PSC), poruchy jaterního transportu žlučových a bilirubinu, těhotenská intrahepatální cholestáza či progresivní intrahepatální familiární cholestáza, v dávce 13–15 mg/kg/den.

UDCA ale nevede jen ke zvýšení hydrofility žluči, má také imuno-modulační efekt, např. snižuje účinky T lymfocytů na cholangiocyty. Žlučové kyseliny fungují také v buněčné signalizaci jako ligandy cytoplazmatických i nukleárních receptorů. Příkladem je farnesoid-X-receptor (FXR) přítomný v tenkém střevě a v játrech nebo TGR5 receptor (G protein-coupled bile acid receptor), který se nachází v cytoplazmatické membráně řady tkání včetně tenkého střeva. Žlučové kyseliny touto cestou stimulují glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1), čímž významně zasahují do metabolismu glukózy (23–25). Uvedené mechanismy se překrývají s patogenetickými pochody u MASLD, z čehož vyplývá možnost jejich terapeutického využití i u tohoto onemocnění.

Klinické důkazy o účinnosti UDCA u MASLD

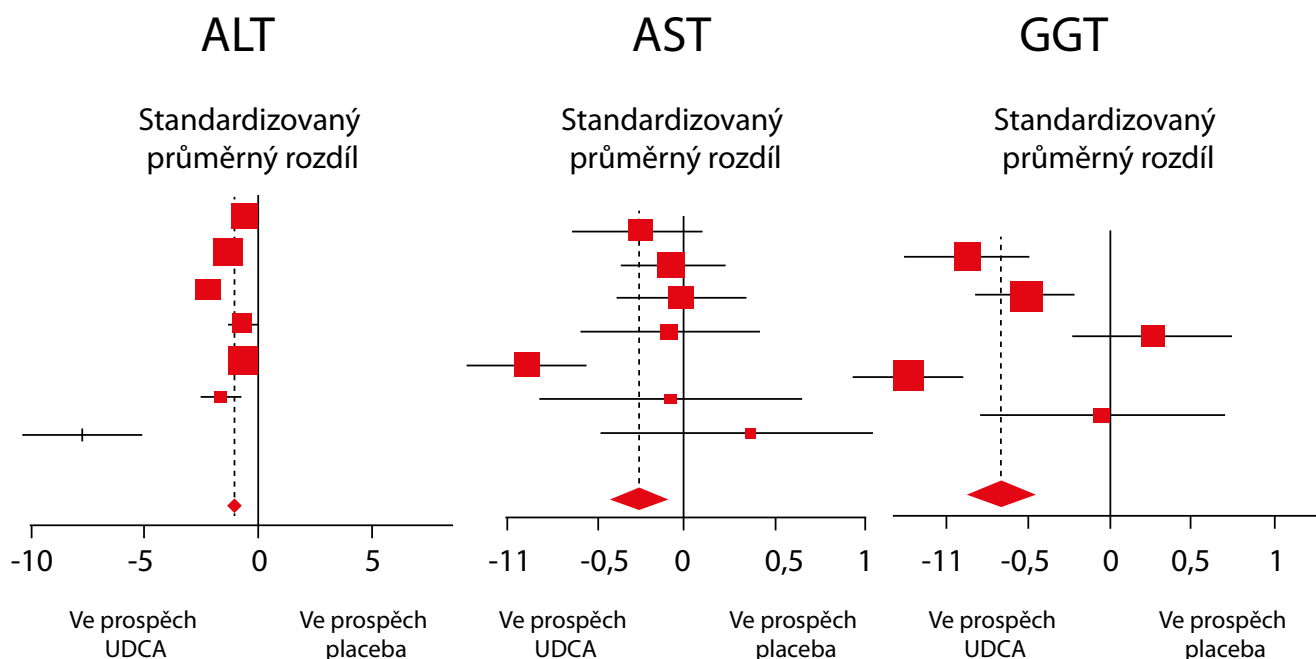
Jak ukazují výsledky klinických studií, 6měsíční až dvouleté podávání UDCA vede ke statisticky významnému snížení hladiny LDL cholesterolu a skóre FIB-4 (24). Metaanalýza všech 7 hlavních studií s UDCA v různých dávkách u pacientů MASLD publikovaných po roce 2000 dokládá, že tato léčba je spojena s poklesem jaterních enzymů, především aminotransferáz a GGT (Obr. 5) (26). Limitem prací je absence důkazů o histologické regresi fibrózy, jelikož jaterní biopsie nebyla cílem prověřování. Potřebná jsou i data z prospektivních studií o dlouhodobém přínosu UDCA.

Diskuze

Mnozí pacienti s MASLD užívají v léčbě potravinové doplňky, např. ostropestřec. Hepatologové ale konstatují, že jde o výrobky bez prokázané účinnosti považované za placebo a jejich užívání představuje zbytečně vynaložené finance za přípravky bez efektu na proces fibrotizace, které mohou mít navíc jiné škodlivé účinky. Ani hepatoprotektiva nemají příliš přesvědčivé účinky s výjimkou UDCA, nejdůležitější je nasměrovat pacienty k úpravě životního stylu. Žlučové kyseliny jsou potentními signalizačními molekulami, které zasahují do metabolických drah a ovlivňují GLP-1, což poukazuje i na význam využívání moderních antidiabetik u pacientů s MASLD a diabetem 2. typu. Do klinického uvažování je třeba zařadit fakt, že léčba MASLD je součástí terapeutického přístupu u pacientů s kardiometabolickým syndromem.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

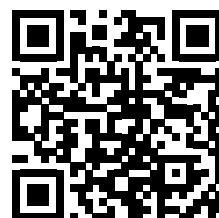
Obr. 5. Pokles jaterních enzymů u pacientů s MASLD při léčbě UDCA – metaanalýza 7 studií (26)



LITERATURA

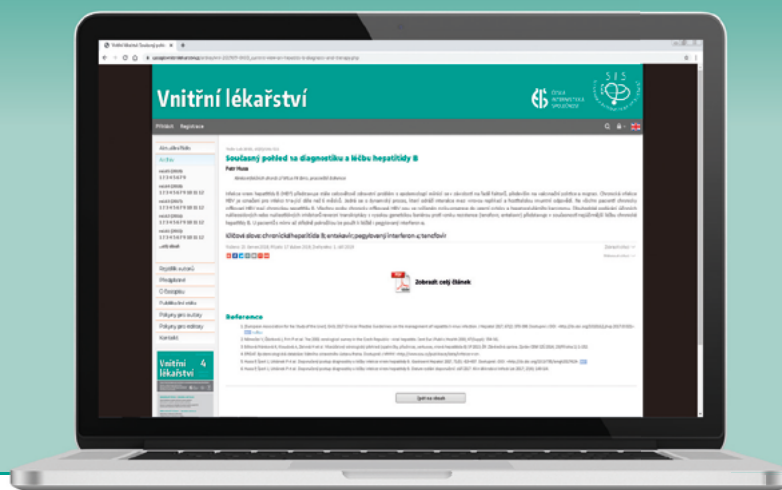
- Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug; 28 Suppl 1:68-76.
- Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2011 Jul;54(1):344-353.
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology. 2010 Nov;52(5):1836-1846.
- Abenavoli L, Scarlata GGM, Scarpellini E, et al. Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Gut Microbiota: From Fatty Liver to Dysmetabolic Syndrome. Medicina (Kaunas). 2023 Mar 17;59(3):594.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015 Apr; 62(1 Suppl): S47-64.
- Puri P, Liangpunsakul S, Christensen JE, et al. TREAT Consortium. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis. Hepatology. 2018 Apr; 67(4):1284-1302.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023 Dec 1;78(6):1966-1986.
- Stauffer K, Huber-Schönauer U, Streibinger G, et al. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2022 Oct;77(4):918-930.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 191 million participants. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):37-55.
- Riaz K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep; 7(9): 851-861.
- Le MH, Yeo YH, Zou B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. Clin Mol Hepatol. 2022 Oct; 28(4): 841-850.
- Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018 Jan;67(1):123-133.
- Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. J Hepatol. 2015 Apr;62(1 Suppl):S65-75.
- Rinella ME, Lominadze Z, Loomba R, et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jan;9(1):4-12.
- Zelber-Sagi S, Gados J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. Therap Adv Gastroenterol. 2016 May;9(3):392-407.
- Lazarus JV, Mark HE, Villota-Rivas M, et al. NAFLD policy review collaborators. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? J Hepatol. 2022 Apr;76(4):771-780.
- European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021 Sep;75(3):659-689.
- Doporučený postup ČHS pro diagnostiku a léčbu NAFLD 2019 & 2023. Dostupné na <https://www.ces-hep.cz/doporučene-postupy-ceske-hepatologicke-spolocnosti>.
- Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, et al. Screening for Fibrosis Promotes Lifestyle Changes: A Prospective Cohort Study in 4796 Individuals. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 May;22(5):1037-1047.e9.
- Sanyal AJ, Munoz B, Cusi K, et al. TARGET-NASH Investigators. Validation of a Clinical Risk-based Classification System in a Large Nonalcoholic Fatty Liver Disease Real-world Cohort. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Oct;21(11):2889-2900.e10.
- Banach M, Lewek J, Surma S, et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2023 Dec 21;30(18):1975-1985.
- Jang H, Kim Y, Lee DH, et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Intern Med. 2024 Apr 1;184(4):375-383.
- Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid, mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. J Hepatol. 2001 Jul;35(1):134-146.
- Elhini SH, Wahsh EA, Elberry AA, et al. The Impact of an SGLT2 Inhibitor versus Ursodeoxycholic Acid on Liver Steatosis in Diabetic Patients. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Dec 5;15(12):1516.
- Shen H, Zhang Y, Ding H, et al. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. Cell Physiol Biochem. 2008;22(1-4):1-14.
- Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2020 Aug;86(8):1476-1488.

Navštivte web Vnitřního lékařství



www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

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



Jak zajistit optimální péči o polyvaskulárního pacienta?

Odpověď na tuto otázku nabídlo sympozium společnosti KRKA na XXXI. kongresu České internistické společnosti, které proběhlo 30. 10. 2024.

Prof. Piňha se věnoval aterosklerotickému poškození karotických tepen. Jak předeslal, dnes je u těchto nemocných upřednostňována medikamentózní léčba před intervenční. Razance léčby vychází z rozsahu stenózy karotid. Jejím cílem je prevence ischemických cévních mozkových příhod (CMP) a poklesu kognitivních funkcí, ale je třeba také myslet na související riziko koronárních příhod. Základním opatřením je úprava životního stylu (nekuřáctví, pohyb, kontrola tělesné hmotnosti), významná je kompenzace rizikových faktorů aterosklerotického onemocnění (krevní tlak, glykemie, lipidy). Při polyvaskulárním aterosklerotickém poškození může mít přínos kombinovaná antiagregační a antikoagulační léčba. Ve studii COMPASS s pacienty se současně přítomnou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) byl prokázán přínos přidání rivaroxabanu ke kyselině acetylsalicylové (ASA) z hlediska snížení rizika kardiovaskulárních (KV) příhod. Kromě ICHDK byl podobný příznivý efekt pozorován i u podskupiny pacientů s poškozením karotických tepen. Prof. Widimský se zaměřil na léčbu stabilní ICHS. Připomněl, že riziko velkých vaskulárních příhod u těchto nemocných zvyšuje přítomnost komorbidit – renální insuficience, diabetu, srdečního selhání a polyvaskulárního onemocnění. Podrobněji se věnoval antitrombotické léčbě. Připomněl prokázaný morbi-mortalitní přínos ASA a klopidoogrelu a rozebral studii COMPASS, ve které rivaroxaban (2,5 mg 2× denně) přidáný k ASA významně snížil riziko velkých KV příhod (MACE), KV mortalitu i celkovou mortalitu u rizikových pacientů se stabilní ICHS anebo ICHDK. Největší přínos přidání rivaroxabanu byl pozorován u pacientů s polyvaskulárním poškozením. Tento efekt duální antitrombotické léčby nebyl limitován zvýšeným výskytem závažných krvácení. U pacientů se stabilní ICHS s vysokým rizikem ischemických příhod tak rivaroxaban přináší vedle hypolipidemik, antihypertenziv, ACE inhibitorů a ASA další snížení relativního rizika MACE (o 26 %) a celkové mortality (relativní pokles o 23 %) a je v této indikaci uveden i v doporučení Evropské kardiologické společnosti (ECS).

Doc. Karetová ve své přednášce shrnula aktuální doporučení ECS pro léčbu ICHDK. Zdůraznila význam screeningu tohoto onemocnění (u pacientů s diabetem, renálním poškozením, kumulací aterosklerotických rizikových faktorů nebo s rizikovými faktory aterosklerózy ve věku > 65 let) a upozornila na častý výskyt maskovaných klaudikací (daných absencí pohybu nebo překryvem s jiným onemocněním). Popsala diagnostický postup ICHDK zahrnující zhodnocení schopnosti chůze, funkční testy, stanovení indexu kotníkových tlaků a ultrasonografii. Základem léčby ICHDK jsou režimová opatření (nekouřit, každodenní procházky) a kompenzace KV rizikových faktorů. U izolované asymptomatické ICHDK se další léčba nepodává. U symptomatických nemocných s nízkým rizikem okluze stačí antitrombotická léčba jedním přípravkem (ASA nebo klopidoogrel). Při vysokém riziku okluze a u pacientů po revaskularizaci je při absenci vysokého rizika krvácení doporučena duální antitrombotická léčba rivaroxabanem + ASA. Teprve pokud při řádné medikaci intermitentní klaudikace přetrvávají, rozhoduje vaskulární tým o provedení revaskularizace.

Postup při poškození karotických tepen

Přednášel prof. MUDr. Jan Piňha, CSc.

Klinika kardiologie, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Možnosti a cíle léčby aterosklerotické stenózy karotických tepen

Volba terapie při aterosklerotickém poškození karotických tepen vychází především ze stupně stenózy. Razance terapie se řídí přítomností změn v karotických arteriích včetně stenóz detekovaných ultrasonografickým vyšetřením. Při změnách indikujících stenózu 30–60 %

je vhodná agresivní terapie přítomných rizikových faktorů zahrnující i medikamentózní terapii dyslipidemie i hypertenze. V případě 60–99 % stenózy je zvažována i revaskularizační terapie – dle symptomů a celkového stavu pacienta. V současné době je příklon spíše k farmakoterapii, především u asymptomatických stenóz (1).

Cílem agresivní kontroly rizikových faktorů je prevence ischemické CMP i poklesu kognitivních funkcí na základě mikrovaskulárního poškození, které nelze řešit operačně ani jinou cévní intervencí. Nelze také zapomínat, že stenóza karotických tepen je provázána vysokým rizikem často fatální manifestace ICHS. Podle dat z roku 1991 je riziko

úmrť z KV příčin v následujících 5 letech u pacientů s 50% stenózou karotické tepny zhruba 10 %, s 50–75% stenózou kolem 15 % a při stenóze > 75 % stoupá nad 30 % (2).

Životní styl

V primární prevenci CMP má velký přínos zdravý životní styl. Prospektivní kohortová studie probíhající po dobu 20 let s každoročními kontrolami 43 685 mužů z Health Professionals Follow-up Study a 71 243 žen z Nurses' Health Study ukázala, že nekuřáci s BMI < 25 kg/m², kteří se věnují pohybové aktivitě průměrně > 30 min/den, mají dobré dietní skóre a konzumují alkohol v množství 5–30 g/den u mužů a 5–15 g/den u žen, mají významně nižší relativní riziko všech CMP (o 69 % u mužů a o 79 % u žen) i relativní riziko ischemických CMP (o 80 % u mužů, resp. o 81 % u žen) v porovnání s jedinci, kteří nesplňují žádný z těchto „faktorů nízkého rizika“ (3). Zajímavým zjištěním také je, že pití kávy (> 4 šálky denně v porovnání s < 1 šálkem za měsíc) u žen-nekuřáček/bývalých kuřáček během 24 let sledování snížilo riziko CMP o 43 % (HR = 0,57, 95% CI 0,39–0,84). U kuřáček tento efekt pití kávy pozorován nebyl (4).

Kompenzace dyslipidemie

Další strategií snižování rizika CMP je ovlivnění hladiny LDL cholesterolu a non-HDL cholesterolu. Zde se uplatňují režimová opatření včetně některých diet, jako je dieta MIND kombinující středomořskou dietu + dietu DASH, dále PortFolio dieta nebo Pesco-vegetariánská dieta, a také nutraceutika, např. steroly/stanoly, berberin, monakolin či omega 3 mastné kyseliny. Z hypolipidemické farmakoterapie jsou na prvním místě doporučeny statiny v maximálních tolerovaných dávkách (např. atorvastatin 10–80 mg/den, rosuvastatin 5–40 mg/den), případně

jejich kombinací s ezetimibem – dostupné jsou i přípravky pro kombinovanou léčbu se statiny a ezetimibem v jedné tabletě. Pro rizikové osoby, které statiny netolerují, nebo nedosahují optimálního snížení aterogenních lipidů, jsou dostupné novější účinné léky na principu vakcín, krátkých interferujících RNA nebo kyselina bempedoová. Jako poslední volba pro aterosklerotickými změnami kriticky ohrožené pacienty je možná i extrakorporální eliminační metoda, LDL/Lp(a) aferéza (5).

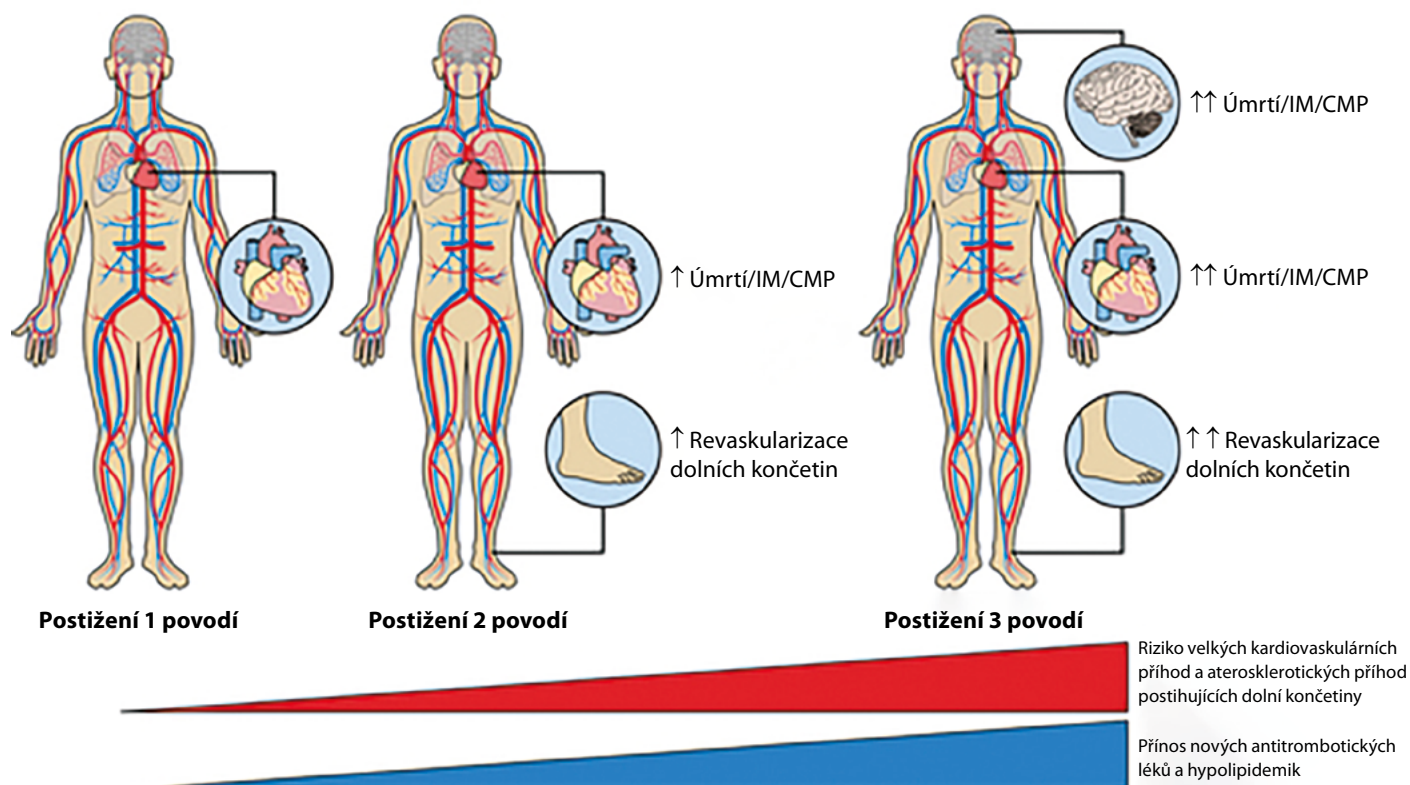
Preferenze medikamentózní léčby před intervenční

Retrospektivní studie provedená na 2 kanadských pracovištích v letech 1990–2014 naznačila, že při pečlivém sledování rizikových osob a vysoce kvalitní medikamentózní léčbě je riziko okluze karotické tepny nižší než riziko spojené s implantací karotického stentu nebo karotickou endarterektomií a toto riziko klesá s intenzivnější farmakoterapií. V době okluze karotické tepny došlo v této studii k CMP pouze u 0,3 % pacientů, po okluze karotické tepny u 0,9 % (u všech před rokem 2005, dále již CMP v této skupině zaznamenána nebyla) (6).

Otázka protidestičkové léčby

Otázkou u pacientů s asymptomatickou stenózou karotických tepen je protidestičková léčba. Výsledky klinických studií jsou kontroverzní. Zatímco v observační studii Emboli protidestičková léčba oproti absenci této léčby významně snížila 2leté riziko ipsilaterální CMP nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) a riziko jakékoliv CMP nebo úmrť z KV příčin, v placebem kontrolované studii Bruit protidestičková léčba po mediánu sledování 2,3 roku významně nesnížila roční výskyt TIA, CMP, nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu (IM) v kombinaci s celkovou mortalitou či bez celkové mortality (7).

Obr. 1. Polyvaskulární aterosklerotické postižení, riziko KV příhod a přínos nových antitrombotických léků a hypolipidemik (8)



Antiagregační a antikoagulační léčba ale může mít význam u pacientů s polyvaskulárním postižením zahrnujícím aterosklerózu karotických tepen, ICHS a ICHDK (Obr. 1), podobný přínos byl prokázán při agresivní terapii hypolipidemiky (8).

Hodnocení celkového klinického přínosu ve studii COMPASS ukázalo nižší riziko výskytu složeného sledovaného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, CMP, IM, fatální krvácení nebo symptomatické krvácení do kritických orgánů u pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním při přidání rivaroxabanu 2,5 mg/den k ASA (HR 0,80, 95% CI 0,70–0,91, $p = 0,0005$), přičemž přínos se zvyšoval s délkou léčby (Obr. 2). Analýza podskupiny zhruba 600 asymptomatických pacientů bez předchozí CMP s postižením karotických tepen ukázala, že tito nemocní profitují z přidání rivaroxabanu k ASA minimálně stejně jako celková populace ve studii COMPASS z hlediska rizika výskytu závažných KV příhod, závažných KV nebo končetinových příhod a mohou mít i nižší riziko závažného krvácení (9).

Úhradové podmínky platné od 1. 11. 2019 pro kombinaci protidestičkové a antikoagulační terapie (ASA 100 mg/den + rivaroxaban 2X denně 2,5 mg) zahrnují anamnézu IM či mnohočetného postižení koronárních tepen současně s onemocněním periferních tepen (včetně karotických) definovaným jako intermitentní klaudikace a periferní arteriální stenóza $\geq 50\%$ nebo předchozí revaskularizace a $\geq 50\%$ stenóza karotické tepny.

Závěr – jak postupovat u pacientů s postižením karotických tepen

Základem preventivních postupů u osob s aterosklerotickým postižením karotických tepen jsou nefarmakologická opatření. Zahrnují nekuřáctví, nejméně 30 minut fyzické aktivity denně a kontrolu hmot-

nosti zajišťující obvod pasu < 94 cm u mužů, resp. < 80 cm u žen. Dále je třeba kompenzovat rizikové faktory aterosklerotických onemocnění, a to krevní tlak na hodnoty 130–140/80–90 mm Hg (při kritické stenóze jsou kritéria mírnější), glykemii nalačno na $< 5,6$ mmol/l, hladinu LDL cholesterolu na $< 1,4$ mmol/l (při polyvaskulárním postižení na $< 1,0$ mmol/l) a hladinu triglyceridů na $< 1,7$ mmol/l. Při polyvaskulárním aterosklerotickém postižení prokázala účinnost kombinovaná antiagregační a antikoagulační léčba.

Přístupy u stabilní ICHS

Přednášel prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky VFN a 1. LF UK

Chronické formy ICHS zahrnují stabilní anginu pectoris, stav po IM, stav po revaskularizaci myokardu (PCI či CABG) a chronické srdeční selhání. Mezi hlavní rizikové faktory aterosklerotického postižení koronárních tepen řadíme pozitivní rodinnou anamnézu, hypercholesterolemii, diabetes mellitus, obezitu, kouření a hypertenzi. Rizikové faktory trombózy in situ zahrnují pokles průtoku anebo tlaku (při hypotenzii či stenóze), dehydrataci a jiné prokoagulační stavy, psychický či fyzický stres a zánět.

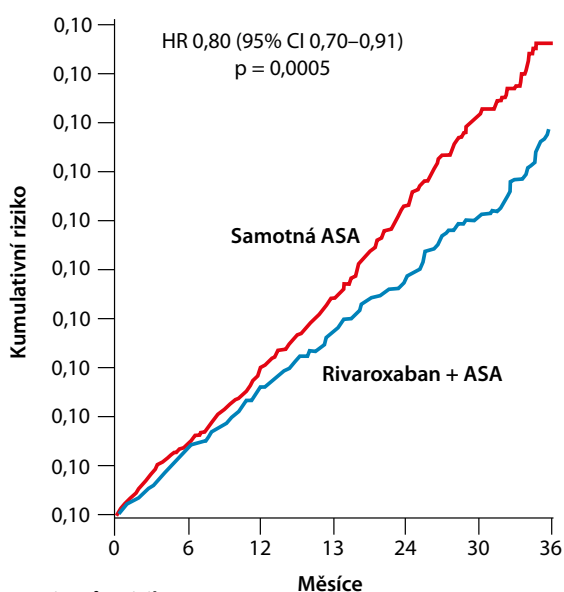
Riziko velkých vaskulárních příhod u pacientů s ICHS zvyšuje přítomnost komorbidit, a to renální insuficience 1,17 x, diabetes mellitus 1,44 x, srdeční selhání 1,71 x a polyvaskulární onemocnění 1,99 x (10, 11). Téměř čtvrtina (24,7 %) pacientů s chronickou ICHS má podle registru REACH zároveň postižení i jiné arteriální povodí, zejm. jde o cerebrovaskulární onemocnění nebo ICHDK (12). Prevalence stenózy renálních arterií u pacientů postupujících srdeční katetrizací činí podle průměru dat z 6 studií 30 %, přičemž 19 % pacientů má $> 50\%$ stenózu a 17 % bilaterální stenózu renálních tepen (13). To nabádá k provedení současného vyšetření renálních tepen u pacientů s ICHS a těžkou hypertenzí.

Léčba chronické ICHS

Léčba stabilní anginy pectoris zahrnuje nitráty, β -blokátory, blokátory kalciových kanálů (cave: kombinace β -blokátoru s verapamilem je kontraindikována), antitrombotickou léčbu ASA a revaskularizaci (dle výsledku koronarografie). Dalšími možnostmi do budoucna jsou vitamin B anebo kolchicin, ale zde jsou potřebné důkazy z dalších studií.

Kyselina acetylsalicylová již ve straších randomizovaných placebem kontrolovaných studiích prokázala významný morbi-mortalitní přínos, konkrétně v dílčí studii Physicians' Health Study zahrnující 333 mužů s chronickou stabilní anginou pectoris vedla dávce 162,5 mg/den během 5 let ke snížení rizika akutního IM (3,9 % vs. 12,9 % u placeba) (14) a u 1529 mužů po prodělaném IM vedla v dávce 324 mg/den během 10–28 měsíců sledování ve studii Coronary Drug Project k 30% poklesu relativního rizika úmrtí ze všech příčin (5,8 % vs. 8,3 % u placeba) (15). Studie CAPRIE s 19 185 pacienty s těžkým aterosklerotickým postižením (nedávná ischemická CMP, nedávný IM nebo symptomatická ICHDK) následně ukázala, že klopidoogrel v dávce 75 mg/den vede v porovnání s ASA (325 mg/den) během 1–3 let ke statisticky významnému snížení relativního rizika složeného parametru zahrnujícího ischemickou CMP, IM nebo úmrtí z KV příčin (výskyt 5,3 % vs. 5,8 %, pokles relativního rizika [RRR] o 8,7 %, $p = 0,043$). I když je

Obr. 2. Kumulativní incidence složeného parametru klinického přínosu (úmrtí z KV příčin, CMP, IM, fatální krvácení nebo symptomatické krvácení do kritických orgánů) u pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním při přidání rivaroxabanu 2,5 mg/den ke kyselině acetylsalicylové (ASA) ve studii COMPASS (9)



Počet pacientů v riziku

Rivaroxaban + ASA	9152	9004	7869	6255	2889	2192	653
Samotná ASA	9126	8971	7783	6136	3841	2157	664

superiorita klopidoogrelu v porovnání s ASA ze statistického pohledu spíše hraniční, je třeba uvést, že bezpečnost obou léků byla srovnatelná s numericky nižším výskytem gastrointestinálního krvácení ve skupině s klopidoogrelem (16).

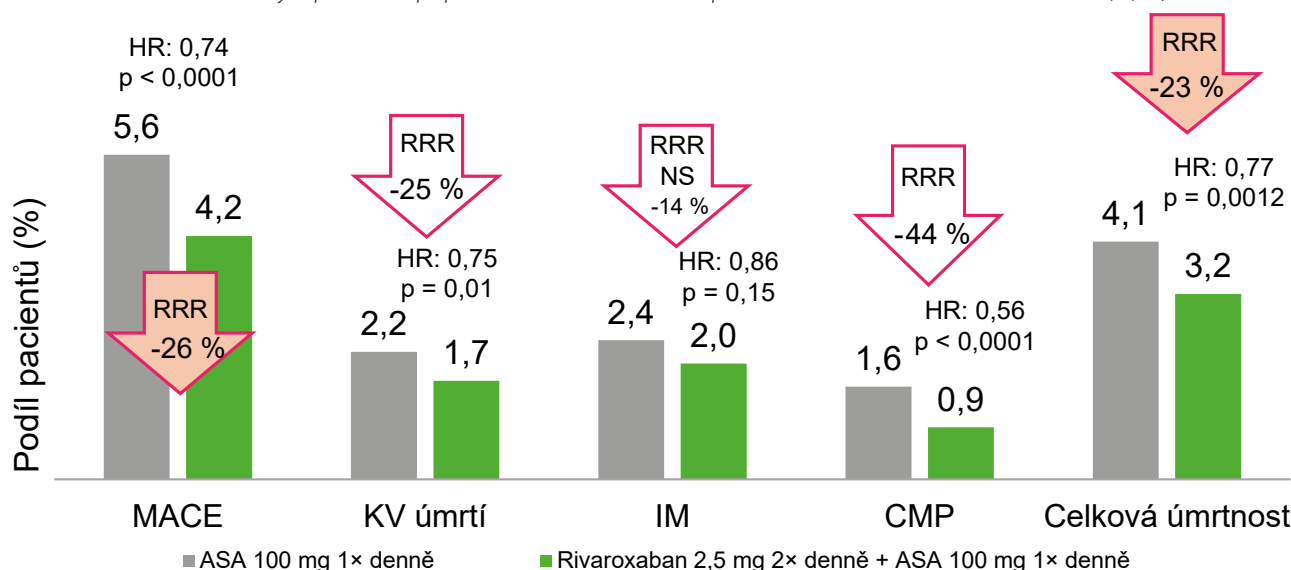
Hodnoceny byly i kombinace antitrombotické léčby. Bylo zjištěno, že kombinace warfarin + ASA sice snižuje riziko ischemických příhod v porovnání s monoterapií ASA, ale nesnižuje celkovou mortalitu z důvodu vyššího rizika krvácení. Proto jsou hledány do kombinace s ASA bezpečnější antikoagulační léky, které by se mohly stát standardem antitrombotické léčby rizikových nemocných s chronickými formami aterosklerózy. Ve studii COMPASS bylo v kombinaci ASA hodnoceno přímé perorální antikoagulans rivaroxaban s dvojitým antitrombotickým účinkem (17, 18).

Studie COMPASS

COMPASS (19, 20) byla randomizovaná dvojité zaslepená multicentrická studie fáze III, která u 27 400 pacientů s ICHS anebo ICHDK porovnávala účinnost a bezpečnost rivaroxabanu v monoterapii (5,0 mg 2× denně), vaskulární dávky rivaroxabanu (2,5 mg 2× denně) plus ASA (100 mg/den) a ASA (100 mg/den) v monoterapii při redukcí rizika MACE (IM, CMP, nebo úmrtí z KV příčin), což byl primární sledovaný parametr. Ze zařazených pacientů mělo 90 % ICHS a 27 % ICHDK, ve 38 % se jednalo o diabetiky, 62 % bylo po prodělaném IM a 4 % po CMP.

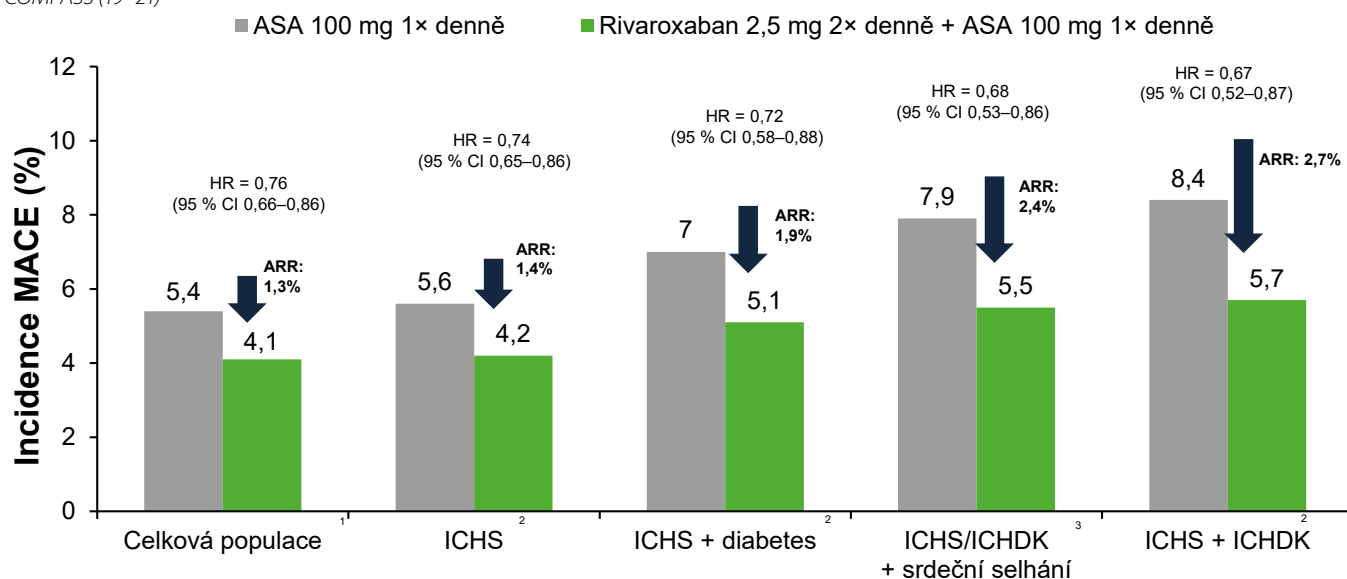
Studie byla ukončena o rok dříve kvůli výrazně větší účinnosti pozorované v rameni s rivaroxabanem 2,5 mg 2× denně + ASA. Průměrná doba sledování byla 23 měsíců. Výsledky ukázaly významné snížení rizika výskytu primárního sledovaného parametru ve skupině s riva-

Obr. 3. Snížení rizika sledovaných parametrů při přidání rivaroxabanu k ASA u pacientů se stabilní ICHS ve studii COMPASS (19, 20)

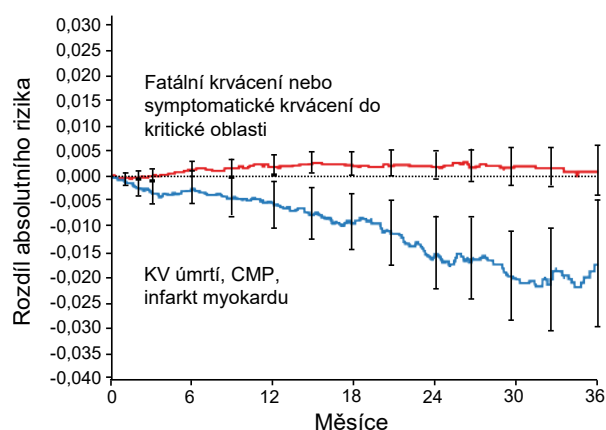


ASA – kyselina acetylsalicylová; CMP – cévní mozková příhoda; HR – poměr rizik; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; MACE – velké kardiovaskulární příhody (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda); RRR – relativní pokles rizika

Obr. 4. Snížení incidence primárního sledovaného parametru (MACE) při přidání rivaroxabanu k ASA u podskupin pacientů se stabilní ICHS ve studii COMPASS (19–21)



ARR – absolutní pokles rizika; ASA – kyselina acetylsalicylová; CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik; ICHS – ischemická choroba srdeční; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; MACE – velké kardiovaskulární příhody (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda)

Obr. 5. Snížení rizika MACE bez zvýšení rizika kritického krvácení při přidání rivaroxabanu k ASA u pacientů se stabilní ICHS ve studii COMPASS (22)

ASA – kyselina acetylsalicylová; CMP – cévní mozková příhoda; ICHS – ischemická choroba srdeční; KV – kardiovaskulární; MACE – velké kardiovaskulární příhody (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda)

roxabanem + ASA v porovnání se samotnou ASA (HR = 0,76, 95% CI 0,66–0,86, $p = 0,001$). Pokud se týká sekundárních sledovaných parametrů, vedlo přidání rivaroxabanu k ASA ke statisticky významnému 25% poklesu relativního rizika úmrtí z KV příčin ($p = 0,01$), 44% snížení rizika CMP ($p = 0,0001$) a 23% relativnímu snížení celkové mortality ($p = 0,0012$) (Obr. 3). Přínos kombinace rivaroxabanu s ASA byl zjištěn u všech podskupin pacientů (s ICHS, s ICHS + diabetem, s ICHS + ICHDK či s ICHS/ICHDK + srdečním selháním) (Obr. 4) (19, 20). Pacienti s nejvyšším rizikem KV příhod profitovali z duální antitrombotické strategie nejvíce – ve skupině s ICHS + ICHDK vedlo přidání rivaroxabanu k ASA k 33% poklesu relativního rizika primárního sledovaného parametru (19–21).

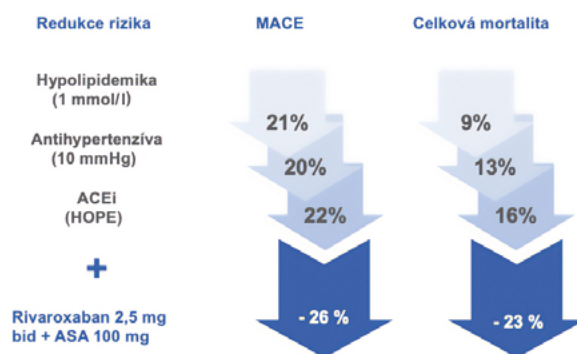
Duální inhibice byla pro pacienty v průběhu času přínosem (pokles rizika MACE), aniž by došlo k odpovídajícímu zvýšení rizika kritického krvácení (fatální krvácení nebo symptomatické krvácení do kritického orgánu) (Obr. 5) (22). Riziko závažného krvácení bylo podobné i u podskupin pacientů s vysokým rizikem (včetně pacientů s polyvaskulárním postižením) (19–21).

Současné indikace rivaroxabanu

Popsané výsledky studie COMPASS (19–22) vedly k zařazení rivaroxabanu do doporučení ECS. V dávce 2,5 mg 2× denně je v rámci duální antitrombotické léčby doporučen u pacientů s ICHS nebo ICHDK s vysokým rizikem ischemických příhod (24).

Díky výsledkům studie COMPASS a studie ATLAS ACS 2- TIMI 51 (23), která prokázala významné snížení rizika MACE a celkové mortality při podávání rivaroxabanu 2,5/5 mg 2x denně u pacientů po nedávném akutním koronárním syndromu (AKS), je rivaroxaban nyní indikován v dávce 2 × 2,5 mg:

- společně s ASA samotnou nebo s kombinací ASA + klopido-
grel k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po AKS se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů a
- společně s ASA k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ICHS nebo symptomatické onemocnění periferních tepen.

Obr. 6. Přínos doporučené léčby u pacientů s ICHS s vysokým rizikem ischemických příhod (19, 20, 25–27)

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ASA – kyselina acetylsalicylová; MACE – velké kardiovaskulární příhody (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda)

Závěr

Rivaroxaban disponuje příznivými daty ze studií COMPASS a ATLAS ACS2, které obě prokázaly statisticky významné snížení rizika MACE a celkové mortality, a to u pacientů se stabilní ICHS, resp. po AKS. Duální antitrombotická strategie léčby aterogenních cévních změn se zdá být v sekundární prevenci účinnější než samotná ASA. U vysoce rizikových pacientů s ICHS tak rivaroxaban v dávce 2,5 mg 2× denně přináší vedle hypolipidemik, antihypertenziv, ACEi a ASA další snížení relativního rizika MACE (o 26 %) a celkové mortality (relativní pokles o 23 %) (Obr. 6) (19, 20, 25–27).

Péče o nemocné s ischemií končetin

Přednášela doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

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

Rizika ischemické choroby dolních končetin

Aktuální doporučení ESC pro léčbu periferní aterosklerózy dělí rizikové faktory ICHDK na tradiční, které zahrnují genetickou predispozici, vyšší věk, kouření, mužské pohlaví, diabetes, dyslipidemii a hypertenzi, a netradiční, jako je nízký socio-ekonomický stav, sedavý způsob života, obezita, alkohol, menopauza aj. (28).

U nemocných s ICHDK je vždy třeba myslet na polyvaskulární onemocnění. Velký průnik byl popsán zejm. s koronární aterosklerózou – ICHS má až 50 % pacientů s ICHDK. Také je třeba mít na paměti, že ICHDK bývá často maskovaná. Je nutné po ní pátrat, protože řada pacientů s nedostatkem pohybové aktivity nedosahuje při chůzi nikdy takové rychlosti nebo vzdálenosti, aby se u nich projevil intermitentní klaudikace (28). Mnohdy tedy o polyvaskulárním aterosklerotickém onemocnění pacient ani lékař neví.

Studie s evolokumabem přitom ukázala, že polyvaskulární postižení je spojeno s významně větším KV rizikem než aterosklerotické postižení jen jedné oblasti tepenného řečiště, a současně, že hypolipidemická léčba znamená u těchto nemocných výrazně větší přínos (29).

Klasifikace ICHDK

Spektrum pacientů s ICHDK je velmi široké. Zahrnuje asymptomatické jedince s lehkým poklesem indexu kotníkových tlaků

Tab. 1. Kategorie ICHDK podle klinické manifestace (28)

Klinické charakteristiky ICHDK	Rutherfordova klasifikace		Fontainova klasifikace	
	Kategorie	Projevy a příznaky	Stadium	Projevy a příznaky
Asymptomatická ICHDK	0	Asymptomatické	I	Asymptomatické
Symptomatická (náma-hou navozená) ICHDK	1	Mírné klaudikace	IIa	Neinvalidizující intermitentní klaudikace
	2	Střední klaudikace	IIb	Invalidizující intermitentní klaudikace
	3	Těžké klaudikace		
Chronická ischemie ohro-žující končetinu	4	Ischemická klidová bolest	III	Ischemická klidová bolest
	5	Malá ztráta tkáně	IV	Ischemická ulcerace nebo gangréna
	6	Velká ztráta tkáně		

(ABI, ankle-brachial index) nebo hraniční stenózou při ultrasono-grafickém vyšetření, pacienty s klaudikacemi maskovanými jiným onemocněním, pacienty zachycené až ve stadiu kritické ischemie a také nemocné s akutním zhoršením symptomů. Rozlišujeme 1) asymptomatickou ICHDK bez intermitentních klaudikací ale se sníže-ným ABI nebo indexem palcového tlaku (TBI, toe-brachial index), 2) symptomatickou ICHDK s intermitentními klaudikacemi, atypickými příznaky nebo již trofickými změnami a snížením ABI/TBI, ovšem bez kritického ohrožení perfúze dolní končetiny a 3) chronickou ischemií ohrožující končetinu, která je kromě ostatních projevů ICHDK charakterizovaná arteriálním tlakem u kotníku < 50 mm Hg, nebo na palci nohy < 30 mm Hg, nebo transkutánním tlakem kyslíku (TcPO₂) < 30 mm Hg a vede k ischemické klidové bolesti, nehojícímu se kožnímu defektu (pregangréna) vředu otevřenému déle než 2 týdny nebo gangréně (28). Kategorie ICDK podle klinických příznaků ukazuje tabulka 1 (28).

Záchyt a diagnostika ICHDK

Časný záchyt ICHDK umožňuje pouze řádný screening. Je vhodný u diabetiků, u pacientů s renálním postižením, u osob starších 65 let s rizikovými faktory aterosklerózy a u mladších jedinců s kumulací aterosklerotických rizikových faktorů. Screening pomocí oscilometrie je hrazen i v primární péči.

Diagnostika ICHDK je postavena na klinických projevech, fyzikál-ním vyšetření, zhodnocení narušení schopnosti chůze pomocí do-tazníku nebo zátěžového testu, funkčních testech (např. 6minutový test chůze), měření ABI, popř. TBI, duplexní ultrasonografií, případně na pozitivitě kritérií pro diagnózu kritické končetinové ischemie.

Posouzení narušení schopnosti chůze a funkční testy jsou po-třebné u všech pacientů s ICHDK. ABI je doporučen jako první neinvazivní diagnostický test k potvrzení snížené perfúze dolních končetin. Diagnózu ICHDK potvrzuje hodnota ABI < 0,90. Při vyšších hodnotách je u pacientů se suspektní ICHDK vhodné změřit ABI po zátěži. Pro přítomnost ICHDK svědčí jeho pokles o > 20 % oproti klidové hodnotě. Ze zobrazovacích metod je pro screening ICHDK doporučena duplexní ultrasonografie. CT a MR představují důleži-té metody zobrazení ve chvíli pokročilé choroby, kdy uvažujeme o revaskularizaci (28).

Doporučení pro léčbu ICHDK

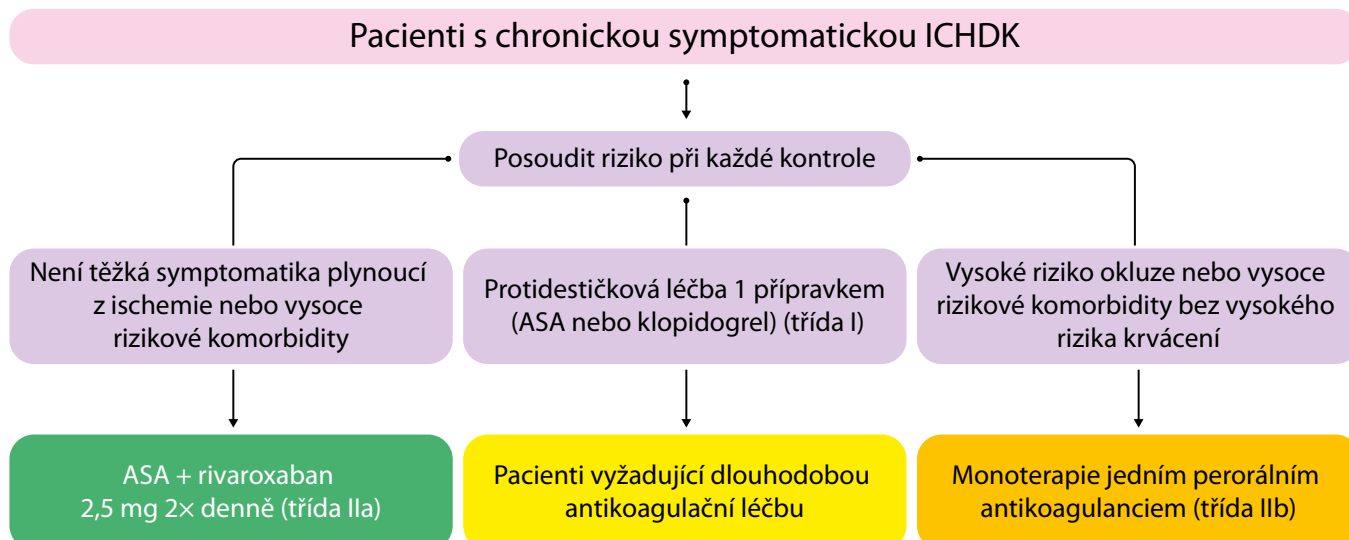
Základem léčby ICHDK jsou režimová opatření. Pacienti mají být vedeni k pohybu, při nedostupnosti pohybové terapie pod dohledem je základní rehabilitací chůze, která posiluje tvorbu kolaterál. Je proto třeba pacientům důrazně doporučit každodenní procházky. Nutné je zanechat kouření (metoda 3 A: ask, advice, arrange), doporučena je zdravá strava a kontrola tělesné hmotnosti. U pacientů s ICHDK je třeba kompenzovat KV rizikové faktory, jako je hypertenze, dyslipidemie nebo hyperglykemie. Základní farmakoterapií ICHDK představuje ASA nebo klopido-grel. Po 3 měsících má být provedena kontrola výskytu příznaků na dolních končetinách, kompenzace KV rizikových faktorů a je třeba zhodnotit kvalitu života. O vhodnosti revaskularizace lze uvažovat, je-li kvalita života v důsledku omezení schopnosti chůze závažně snížena. Není vhodná např. u pacientů s dušností v důsledku CHOPN nebo s omezením chůze v důsledku artrózy. Revaskularizace se neprovádí jako prevence vzniku kritické ischemie dolní končetiny a rozhodně není indikována u asymptomatických jedinců. Revaskularizace je však vždy klíčová ve stadiu kritické, končetinu ohrožující ischemie (28).

Co se týká hypolipidemické léčby, pacienti s ICHDK jsou považo-váni za jedince s vysokým KV rizikem srovnatelným s pacienty po IM. Cílová hladina LDL cholesterolu je u nich < 1,4 mmol/l, případně mají mít více než 50% snížení výchozí hladiny LDL-cholesterolu. Vhodné jsou statiny, v případě potřeby v kombinaci s ezetimibem. Pacienty, kteří netolerují statiny, je třeba referovat k podávání inkisiranu nebo PCSK9 inhibitorů, případně jim podat kyselinu bempedoovou samot-nou nebo v kombinaci s ezetimibem (28). Studie ODYSSEY outcomes (30) ukázala, že přidání alirokumabu ke statinu vede u pacientů po AKS v posledních 12 měsících k významnému snížení rizika periferních ischemických příhod.

Antitrombotická léčba v podobě monoterapie ASA (70–160 mg 1x denně) nebo klopido-grelu (75 g 1x denně) je doporučena u všech pacientů se symptomatickou ICHDK v prevenci velkých KV příhod. Podle doporučení úrovně 2A je u pacientů s periferní ischemií, bez vysokého rizika krvácení vhodné podávat kombinaci ASA (100 mg 1x denně) v kombinaci s rivaroxabanem (2,5 mg 2x denně), a to včetně pacientů po revaskularizaci v oblasti dolních končetin.

U pacientů s asymptomatickou ICHDK lze uvažovat o monoterapii ASA (75–100 mg 1x denně) pouze pokud jde o diabetiky, u nichž nejsou

Obr. 1. Dlouhodobá antitrombotická léčba u pacientů se symptomatickou ICHDK podle doporučení ECS z roku 2024 (28)



přítomny kontraindikace. Vždy je třeba posoudit riziko hemoragické gastropatie a dalších potenciálních nežádoucích účinků.

Duální protidestičková léčba se podává u pacientů po revaskularizaci, a to nejméně po dobu 1 měsíce, v některých situacích až 3 měsíce. Není doporučena dlouhodobě (28).

Pro prodloužení vzdálenosti ušlé bez klaudikací lze u pacientů se symptomatickou ICHDK použít cilostazol. Je třeba mít ale na paměti, že tento lék neovlivňuje prognózu nemocných a je nutno respektovat kontraindikace jeho podání (28).

Studie Voyager PAD (31) hodnotila přidání rivaroxabanu nebo placebo k chronické medikaci ICHDK. Zařazeno bylo 6564 pacientů s vysoce rizikovou symptomatickou ICHDK po revaskularizaci. Pacienti byli randomizováni k podávání rivaroxabanu 2,5 mg 2x denně a placebo vždy v kombinaci s ASA 100 mg 1x denně za dvojité zaslepených podmínek. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval IM, ischemickou CMP, úmrtí z KV příčin, akutní ischemii dolní končetiny a amputaci z cévních příčin. Kombinovaná léčba s rivaroxabanem vedla v porovnání se samotnou ASA k významnému snížení rizika výskytu tohoto složeného parametru během 3 let: 17,3 % vs. 19,9 %, HR 0,85, 95% CI 0,76–0,96, $p = 0,009$. Rozdíl mezi terapeutickými skupinami byl patrný již po 6 měsících a po 1 roce. NNT (počet pacientů, které je nutné léčit, aby se předešlo 1 příhodě) byl pouhých 39. Kombinovaná léčba s rivaroxabanem vedla také ke snížení rizika výskytu sekundárních sledovaných parametrů, jako je neplánovaná opakovaná revaskularizace dolní končetiny a hospitalizace pro koronární nebo periferní trombotickou příhodu. Výskyt velkých krvácení byl při duální léčbě mírně zvýšen, nedošlo ale

k žádnému případu intrakraniální či fatální hemoragie, ani hemoragie do kritického orgánu.

Dnes je tato kombinace malé tzv. „vaskulární“ dávky rivaroxabanu a protidestičkového léku označována jako duální antitrombotická léčba.

Závěr

Pro pacienty s ICHDK je dnes k dispozici účinná léčba. Jejím cílem je prevence ischemie dolní končetiny, zmírnění symptomů a zlepšení kvality života. Proto je důležitý screening (u pacientů s diabetem, renálním postižením, kumulací aterosklerotických rizikových faktorů nebo s rizikovými faktory aterosklerózy ve věku > 65 let) a včasné nasazení léčby. Základem jsou režimová opatření (nekouřit, každodenní procházky) a kompenzace KV rizikových faktorů. Při volbě další farmakoterapie je třeba zvážit tíži ICHDK, aterosklerotické postižení dalších oblastí arteriálního řečiště, prodělané revaskularizace a přítomnost komorbidit (diabetes, srdeční selhání, renální insuficience). U izolované asymptomatické ICHDK (např. při ABI 0,85) se protidestičková léčba nepodává. U nemocných s nízkým rizikem a výskytem stabilních mírných klaudikací stačí antitrombotická léčba jedním přípravkem (ASA nebo s lehkou preferencí klopido-grel). Při vysokém riziku okluze je doporučena duální (plná) p. o. antitrombotická léčba rivaroxabanem + ASA. Teprve pokud klaudikace přetrvávají, rozhoduje vaskulární tým o provedení endovaskulární nebo chirurgické léčby. Duální protidestičková léčba se podává jen dočasně po revaskularizačním zákroku (během reendotelizace). U kritické ischemie dolní končetiny se provádí urychleně CT vyšetření a revaskularizační výkon, potřebná je celková péče, korekce anémie, nutrice a hemodynamická kompenzace.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Saba L, Antignani PL, Gupta A, et al. International Union of Angiology (IUA) consensus paper on imaging strategies in atherosclerotic carotid artery imaging: From basic strategies to advanced approaches. *Atherosclerosis*. 2022 Aug;354:23-40.
2. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991;22(12):1485-1490.
3. Chiuvè SE, Rexrode KM, Spiegelman D, et al. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*. 2008; 118(9):947-954.

4. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, et al. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation*. 2009 Mar 3;119(8):1116-23.
5. Piha J. Jak zvládat ošklivá dvojčata, LDL-cholesterol a lipoprotein (a) [How to deal with twins, LDL-cholesterol and lipoprotein (a)]. *Vnitř Lek*. 2016 Fall;62(11):903-907. Czech. PMID: 28128577.
6. Yang C, Bogiatzi C, Spence JD. Risk of Stroke at the Time of Carotid Occlusion. *JAMA Neurol*. 2015 Nov;72(11):1261-1267.

Ochrana před nepředvídatelným



ÚHRADOVÉ PODMÍNKY

Vybrané specializace předepisujících lékařů: DIA, HEM, GER, INT, KAR (včetně specializace angiolog), NEU*

P: Rivaroxaban 2,5 mg, podáváný společně s kyselinou acetylsalicylovou, je hrazen u dospělých pacientů:

- s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením věnčitých tepen a zároveň onemocněním periferních tepen** (včetně karotických tepen), které je definováno jako intervenční výkon na periferním cévním řečišti v minulosti či provedená končetinová amputace (ne z důvodu traumatu) nebo výskyt intermitentních klaudikací a významná periferní arteriální stenóza (50% a více) nebo předchozí revaskularizace a asymptomatická stenóza (50% a více) karotické tepny.
- s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením věnčitých tepen a zároveň s renální insuficiencí (eGFR méně než 60ml/min) či s přítomností diabetes mellitus.**

Xerdoxo 2,5 mg je na pozitivním listu VZP. ^{2,3}



SÚKL kód	Název přípravku	Doplňek	Cena v lékárně	Úhrada	Doplatek
0239126	XERDOXO	2,5MG TBL FLM 56 KAL	761,21 Kč	761,21 Kč	0,00 Kč

Literatura:

- https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0239126
- Aktuálně platný ceník KRKA, platný od 1. 1. 2025
- <https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/ambuleky>

XERDOXO 2,5 mg

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Xerdoxo 2,5 mg potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Xerdoxo, podáváný společně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Přípravek Xerdoxo, podáváný společně s ASA, je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod, kteří mají ischemickou chorobu srdeční (IHS) nebo symptomatické onemocnění periferních tepen (PAD). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 2,5 mg 2x denně. AKS: Pacienti užívající přípravek Xerdoxo 2,5 mg 2x denně mají rovněž užívat denní dávku 75–100 mg ASA nebo denní dávku 75–100 mg ASA souběžně s denní dávkou 75 mg klopidoogrelu nebo se standardní denní dávkou tiklopidinu. Léčba má být u jednotlivých pacientů pravidelně hodnocena zvažením rizika ischemické příhody oproti riziku krvácení. Rozhodnutí o prodloužení léčby nad 12 měsíců má být provedeno individuálně u každého jednotlivého pacienta, protože zkušenosti s léčbou trvající déle než 24 měsíců jsou omezené. Léčbu přípravkem Xerdoxo je třeba zahájit co nejdříve po stabilizaci AKS (včetně revaskularizačních zákroků), nejdříve za 24 hodin po přijetí do nemocnice a v době, kdy by normálně byla ukončena parentální antikoagulační léčba. ICHS/PAD: Pacienti užívající přípravek Xerdoxo 2,5 mg 2x denně mají také užívat denní dávku 75–100 mg ASA. U pacientů po úspěšném revaskularizačním výkonu na dolní končetině z důvodu symptomatického PAD nemá být léčba zahájena, dokud není dosaženo hemostázy. Doba trvání léčby má být stanovena pro každého jednotlivého pacienta na základě pravidelných hodnocení a má být zvaženo riziko trombotických příhod oproti riziku krvácení. AKS, CAD/PAD: U pacientů s akutní trombotickou příhodou nebo výkonem na cévách a potřebou duální protidestičkové léčby má být vyhodnoceno pokračování podávání přípravku Xerdoxo 2,5 mg 2x denně v závislosti na typu příhody nebo výkonu a protidestičkovém režimu. Pokud dojde k vynechání dávky, má pacient pokračovat užitím příští pravidelné dávky dle doporučeného dávkovacího schématu. Dávka se nezdvíhášobuje, aby se nahradila vynechaná dávka. Dávka se neupravuje s ohledem na hmotnost, věk a pohlaví. Podávání přípravku dětem do 18 let se nedoporučuje. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku těsně před užitím rozdrvena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. Informace o převodech z antagonistů vitamínu K a parentálních antikoagulačních na Xerdoxo a naopak – viz plně znění SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Aktivní klinicky významné krvácení. Léze nebo stavy, které jsou považovány za významné riziko závažného krvácení. Mohou mezi ně patřit současné nebo nedávno prodělané ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jlové varixy nebo poranění na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin, atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux, atd.), perorálními antikoagulačními (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban, atd.) a výjimkou specifické situace, kdy je pacient převáděn z antikoagulační léčby nebo když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru. Souběžná léčba AKS protidestičkovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitní ischemické ataky (TIA). Souběžná léčba ICHS/PAD s ASA u pacientů s předchozím hemoragickým nebo lakunárním typem cévní mozkové příhody nebo s jakoukoli cévní mozkovou příhodou během minulého měsíce. Jaterní onemocnění, které je spojeno s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotických pacientů s klasifikací Child-Pugh B a C. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů s AKS byla účinnost a bezpečnost rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně hodnocena v kombinaci s ASA v zkoumání účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci se samotnou protidestičkovou léčbou ASA nebo ASA plus krátkodobě podávaným klopidoogrelem. V případě potřeby by duální protidestičková léčba klopidoogrem měla být krátkodobá: je třeba se vyhnout dlouhodobé duální protidestičkové léčbě. Léčba v kombinaci s jinými protidestičkovými látkami, např. prasugrelem nebo tikagorelem, nebyla studována a nedoporučuje se. V průběhu léčby se doporučuje pacienta klinicky sledovat v souladu s praxí běžnou při podávání antikoagulační léčby, případně vyšetřit hladinu hemoglobinu/hematokrit. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xerdoxo je třeba přerušit. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) mohou být plazmatické hladiny rivaroxabanu významně zvýšeny (v průměru 1,8násobně), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Přípravek musí být u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min užíván s opatrností. Použití se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min), kteří souběžně užívají jiné léčivé přípravky zvyšující koncentraci rivaroxabanu v plazmě, musí být přípravek Xerdoxo používán s opatrností. Použití přípravku Xerdoxo se nedoporučuje u pacientů souběžně léčených systémově podávanými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (například ritonavir). Je třeba postupovat opatrně, pokud jsou pacienti souběžně léčení léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou například nesteroidní antirevmatika (NSAID), ASA a inhibitory agregace trombocytů nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). U pacientů s rizikem závažné gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu. Pacienti s onemocněním gastrointestinálního traktu (včetně rektálního krvácení), gastrointestinální a abdominální bolesti, dyspepsie, nauzea, zácpa, průjem, vyrážka, zvýšený transamináz, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie, poptační krvácení, konuze, sekrece z ran. **Balení:** 56 tablet. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 9. 7. 2020. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 16/179/19-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepřetržitá veřejná informační služba: tel. +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/leiva-a-jine-produkty.

Krka CR, s.r.o., Sokolovská 192/79, 186 00 Praha 8 - Karlín. Tel. +420 221 115 115, www.krka.cz



7. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(1):3-81.
8. Gutierrez JA, Aday AW, Patel MR, Jones WS. Polyvascular Disease: Reappraisal of the Current Clinical Landscape. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019 Dec;12(12):e007385.
9. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation.* 2020 Jul 7; 142(1):40-48.
10. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, et al; REACH Registry Investigators. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J.* 2009 Jul;158(1):141-148.e1.
11. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010 Sep 22;304(12):1350-1357.
12. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):180-189.
13. White CJ, Olin JW. Diagnosis and management of atherosclerotic renal artery stenosis: improving patient selection and outcomes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009 Mar;6(3):176-190.
14. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1991 May 15;114(10):835-839.
15. Aspirin in coronary heart disease. The Coronary Drug Project Research Group. *J Chronic Dis.* 1976 Oct;29(10):625-642.
16. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-1339.
17. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010 Jan;31(1):17-28.
18. Mitchell JR. Prostaglandins in vascular disease: a seminal approach. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981 Feb 21;282(6264):590-594.
19. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1319-1330.

20. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Jan 20; 391(10117):205-218.
21. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2019 Aug 13;140(7):529-537.
22. Eikelboom JW, Bosch JJ, Connolly SJ, et al. Major Bleeding in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease Treated With Rivaroxaban Plus Aspirin. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 24;74(12):1519-1528.
23. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5; 366(1): 9-19.
24. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.
25. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1397-1405.
26. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):957-967.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145-153.
28. Backer J, Deglise S, Della Corte A, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024 Sep 29;45(36):3538-3700.
29. Schwartz GG, Giugliano RP. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition after acute coronary syndrome or prior myocardial infarction. *Curr Opin Lipidol.* 2022 Jun 1;33(3):147-159.
30. 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 Nov 29;379(22):2097-2107.
31. Debus ES, Nehler MR; executive committee of the Voyager PAD trial. The Voyager PAD Trial - New Path for Post-revascularisation PAD Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020 May;59(5):699-700.

VZDĚLÁVEJTE SE ON-LINE a získejte kredity

- získejte 2–12 kreditů za kurz
- vyberte si z různých medicínských specializací
- vzdělávejte se dle svých časových možností

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



www.solen.cz



**On-line
vzdělávání**

Finerenon pro širší spektrum pacientů od 1. 10. 2024

Rozšíření indikačního omezení úhrady finerenonu bylo tématem symposia společnosti BAYER na XXXI. kongresu České internistické společnosti v Praze.

MUDr. Jan Škrha jr. upozornil na vysokou prevalenci chronického onemocnění ledvin (CKD) a jeho častý současný výskyt s diabetem, který je nejčastějším rizikovým faktorem vzniku tohoto onemocnění. CKD i diabetes významně zvyšují kardiovaskulární (KV) riziko pacienta a při jejich současném výskytu je nárůst tohoto rizika šestinásobný. V léčbě CKD se dnes využívají blokátory systému renin-angiotenzin (RAS), inhibitory SGLT2 a rovněž finerenon – selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů (MRA). Ve sdružené analýze randomizovaných placebem kontrolovaných studií FIDELITY zahrnující přes 13 tisíc pacientů s CKD a diabetem 2. typu (DM2) finerenon významně snížil riziko složeného KV i renálního sledovaného parametru. Nové úhradové podmínky platné od 1. října 2024 umožňují jeho širší využití u pacientů s CKD a DM2. Zahrnují léčbu nejvyšší tolerovanou dávkou blokátoru RAS, normokalemii, albuminurii ≥ 3 mg/mmol a eGFR alespoň 0,42 ml/s/1,73 m² (alespoň 25 ml/min/1,73 m²). Předepisovat finerenon mohou internisté, diabetologové, kardiologové, angiologové a nefrologové.

Významu vyšetření albuminurie v běžné interní ambulanci se věnoval MUDr. Monhart. Jak vysvětlil, CKD vede k poruchám funkce ledvin jak kvantitativním, v podobě snížení glomerulární filtrace, tak kvalitativním projevujícím se albuminurií. Podle současných doporučení se ke screeningu a monitorování CKD používá odhad glomerulární filtrace (eGFR) a poměr albumin : kreatinin v moči (UACR). Vyšetření albuminurie nelze opomíjet. Její přítomnost svědčí o poškození orgánů, umožňuje přesně klasifikovat CKD a u pacientů s diabetem je často časnějším markerem CKD než pokles eGFR. Přítomnost albuminurie zvyšuje riziko úmrtí z KV příčin, a to i u jedinců s normální eGFR. Navíc jde o snadno proveditelné nenákladné vyšetření. UACR je vhodné paušálně vyšetřovat u pacientů s diabetem, hypertenzí a CKD. U všech těchto nemocných je stanovení UACR přínosem pro časnou diagnostiku a klasifikaci postižení ledvin, přináší informaci o KV prognóze pacientů a umožňuje zvolit optimální farmakoterapii.

MUDr. Šoupal prezentoval kazuistiku 74letého muže s DM2, CKD a hypertenzí, u něhož komplexní léčba s využitím inhibitoru SGLT2, agonisty GLP-1 receptorů a finerenonu vedla (při výborné kompenzaci glykemie) k zachování glomerulární filtrace a výraznému poklesu albuminurie až do normálního rozmezí UACR. Tato kazuistika dokládá, že díky kombinaci moderních léků s renoprotektivními účinky zasahujících více patofyziologických mechanismů rozvoje CKD je dnes možná úspěšná léčba tohoto onemocnění. Vzhledem k vysokému počtu pacientů s diabetickým onemocněním ledvin leží jejich léčba z velké části na bedrech diabetologů a internistů.

Dostupnější léčba pro pacienty s DM2 a CKD

Přednášel MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

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

Chronické onemocnění ledvin a kardiovaskulární riziko

Celosvětová prevalence CKD převyšuje 9 % (1), a dosahuje tak prevalence diabetu. Jde o etiologicky i klinicky vysoce heterogenní onemocnění. Nejčastějším rizikovým faktorem rozvoje CKD je diabetes 1. i 2. typu. Ve vyšších věkových kategoriích je patrný zejména dopad DM2 (1). CKD je významný KV rizikový faktor a násobí KV riziko dané přítomností diabetu. Společný výskyt CKD a diabetu zvyšuje KV riziko téměř šestinásobně (2).

CKD vede k poruchám funkce ledvin jak kvantitativním, v podobě snížení glomerulární filtrace, tak kvalitativním, projevujícím se albuminu-

rií. V běžné praxi se v diagnostice CKD používá výpočet eGFR a UACR. Klinická diagnóza CKD u pacienta s diabetem je definována hodnotou UACR ≥ 30 mg/g ($> 3,39$ g/mol) anebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (< 1 ml/s/1,73 m²) přítomnou déle než 3 měsíce (3). Přítomnost jednoho nebo obou těchto markerů CKD je spojena se zvýšením KV mortality. Riziko úmrtí z KV příčin se významně zvyšuje při snížení eGFR pod 75 ml/min/1,73 m² (pod 1,25 ml/s/1,73 m²) anebo při zvýšení UACR nad 10 mg/g (nad 1,13 g/mol) (4).

Při současném výskytu diabetu a CKD se metabolické dráhy zvyšující KV riziko kombinují s hemodynamickými faktory. Příkladem mohou být inhibitory SGLT2, které upravují patologii přítomnou u diabetu zvýšením reabsorpce glukózy a sodíku v proximálních tubulech ledvin a zároveň navozují vazokonstrikci aferentní arterioly s následným poklesem intraglomerulárního tlaku. Přetěžování glomerulů u diabetu

významně akceleruje rozvoj CKD a důležitou roli v patofyziologii CKD hraje také neinfekční zánět (5). Volba medikace určuje, jaká patofyziologická dráha bude terapeuticky ovlivněna. Již řadu let jsou díky svým nefroprotektivním účinkům používány blokátory RAS. Dnes je možné v léčbě CKD využít i SGLT2 inhibitory, a to nejen u diabetiků, a také finerenon – selektivní nesteroidní MRA. Nová data naznačují také přínos agonistů GLP-1, kteří by se v budoucnu mohli stát 4. pilířem léčby CKD (5). Svědčí pro to nedávno publikované výsledky studie FLOW se semaglutidem (6).

Finerenon v léčbě chronického onemocnění ledvin u diabetiků

Finerenon zeslabuje aktivitu mineralokortikoidních receptorů, čímž působí protizánětlivě a potlačuje tvorbu fibrinu. Tento efekt se projevuje nejen v ledvinách, ale i v myokardu, kde se zvýšená fibrogenese podílí na rozvoji srdečního selhání a přispívá ke zvýšené KV mortalitě diabetiků. Finerenon tedy ovlivňuje několik patofyziologických drah rozvoje CKD (7–14).

Sdružená analýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD nazvaná FIDELITY (15), která zahrnovala přes 13 tisíc pacientů s CKD a DM2 včetně českých nemocných, prokázala, že finerenon vede k významnému snížení složeného KV sledovaného parametru (KV mortalita, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody, hospitalizace pro srdeční selhání) o 14 % (HR = 0,86, 95% CI 0,78–0,95, $p = 0,0018$) a k významnému snížení složeného renálního sledovaného parametru odrážejícího

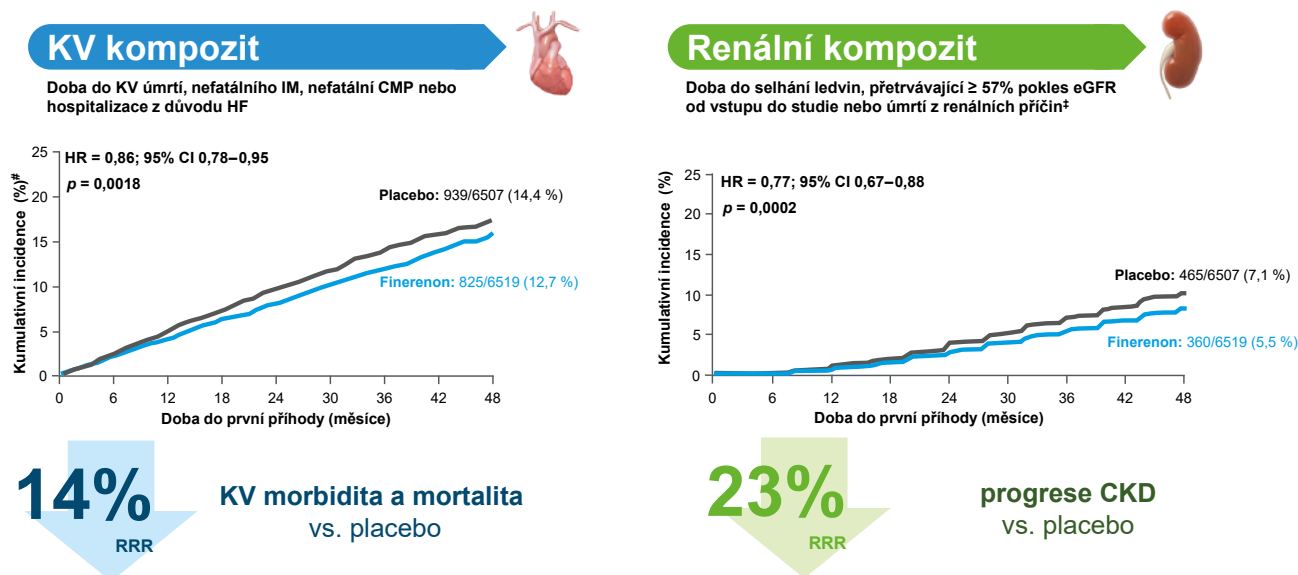
pokles renálních funkcí (nejméně 4 týdny přetrvávající pokles eGFR o ≥ 57 % oproti vstupu do studie, nebo úmrtí z renálních příčin) o 23 % (HR = 0,77, 95% CI 0,67–0,88, $p = 0,0002$) (Obr. 1) (15).

Výhodou této nefroprotektivní medikace je nízký výskyt významných nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky byly v minulosti důvodem omezujícím využití některých nefroprotektivních přípravků. Finerenon nevede k významnému poklesu systolického krevního tlaku a není spojen s rizikem gynekomastie, které bylo popsáno u jiných antagonistů mineralkortikoidních receptorů. Častěji se při léčbě finerenonem objevuje hyperkalemie, která ale nemá klinicky významný dopad (u 14 % pacientů s finerenonem a u 6,9 % pacientů s placebem). Vysazení finerenonu z důvodu hyperkalemie bylo v analýze FIDELITY nutné jen u 1,7 % pacientů v porovnání s 0,6 % pacientů s placebem (15).

Podle současných doporučení KDIGO tvoří finerenon, jako jediný nesteroidní MRA, součást základní doporučené léčby u pacientů s diabetem a CKD, a to společně s inhibitorem SGLT2 a inhibitorem RAS (16).

Nové podmínky úhrady finerenonu platné od 1. října 2024 v ČR umožňují jeho širší využití u pacientů s CKD a diabetem. Zahrnují léčbu nejvyšší tolerovanou dávkou blokátoru RAS (ACEI nebo sartanu), absenci hyperkalemie (hladina kalia $< 4,8$ (5,0) mmol/l) a renální parametry: UACR ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g) a eGFR alespoň 0,42 ml/s/1,73 m² (alespoň 25 ml/min/1,73 m²). Hrazena je maximálně 1 tableta finerenonu denně, a to do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73 m² neboli pod 0,25 ml/s/1,73 m² nebo do transplantace ledviny (Obr. 2). Předepisovat finerenon mohou internisté, diabetologové, kardiologové, angiologové a nefrologové (17).

Obr. 1. Snížení rizika KV i renálních příhod při léčbě finerenonem u pacientů s DM2 a CKD ve sdružené analýze FIDELITY (15)



Obr. 2. Podmínky úhrady pro zahájení léčby finerenonem u pacientů s DM2 při preskripci internistou, diabetologem, kardiologem, angiologem nebo nefrologem platné v ČR od 1. 10. 2024 (17)



Proč vyšetřovat UACR?

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

Interní oddělení Nemocnice Znojmo

Význam vyšetření albuminurie

V diabetologii je stanovení albuminurie dobře zavedeným běžným vyšetřením. Je ale přínosné i u pacientů s dalšími chorobami, např. s hypertenzí nebo CKD.

Albumin v moči svědčí o poškození orgánů a poskytuje informaci o KV prognóze pacientů. Vedle hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), který při hodnotách $> 9 \%$ zvyšuje KV mortalitu o 52% (18), a hypertenze, kdy každé zvýšení systolického krevního tlaku o 20 mm Hg a diastolického krevního tlaku o 10 mm Hg zvyšuje riziko úmrtí z KV příčin nebo cévní mozkové příhody o 100% (19), je UACR $> 3 \text{ mg/mmol}$ spojen s nárůstem KV mortality o 62% a UACR $> 30 \text{ mg/mmol}$ o 162% (20). Tuto souvislost vysvětluje kardio-renálně-metabolické kontinuum (21). Stanovení albuminurie je přitom snadno proveditelné nenákladné vyšetření vhodné při každém pravidelném vyšetření pacienta s interním onemocněním.

Dalším důvodem rutinního vyšetřování albuminurie je fakt, že samotné stanovení glomerulární filtrace nedovoluje přesně klasifikovat CKD a určit riziko úmrtí z KV příčin. KV mortalita i riziko progresy CKD totiž stoupá nejen s klesající eGFR, ale i s narůstající albuminurií (3).

U pacientů s diabetem představuje albuminurie navíc často časnější marker CKD a zvýšeného KV rizika než pokles eGFR. Středně až silně zvýšená albuminurie může být přítomna ještě před poklesem eGFR pod $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Obr. 3) (22–24).

Analýza 14 586 dospělých osob v letech 1988–2000 ukázala, že albuminurie a její nárůst jsou spojeny s vyšší KV mortalitou ve všech kategoriích eGFR (Obr. 4) (20). To znamená, že albuminurie zvyšuje riziko úmrtí z KV příčin i u jedinců s normální eGFR.

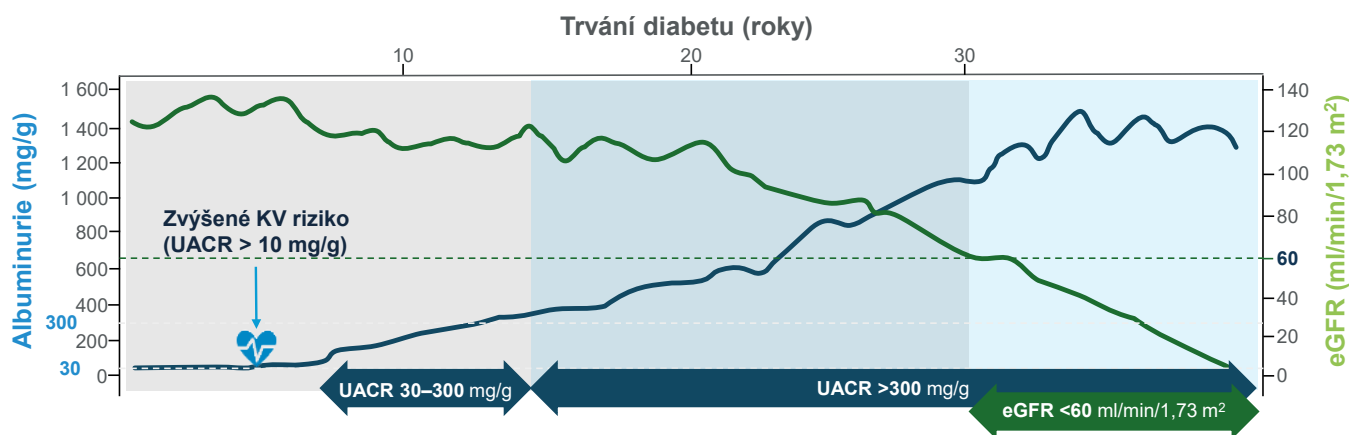
U koho a kdy albuminurii vyšetřovat

UACR je vhodné paušálně vyšetřovat u pacientů s diabetem, hypertenzí anebo CKD. U všech těchto nemocných je toto vyšetření přínosem pro časnou diagnostiku a klasifikaci postižení ledvin, přináší informaci o KV prognóze pacientů a umožňuje zvolit optimální farmakoterapii.

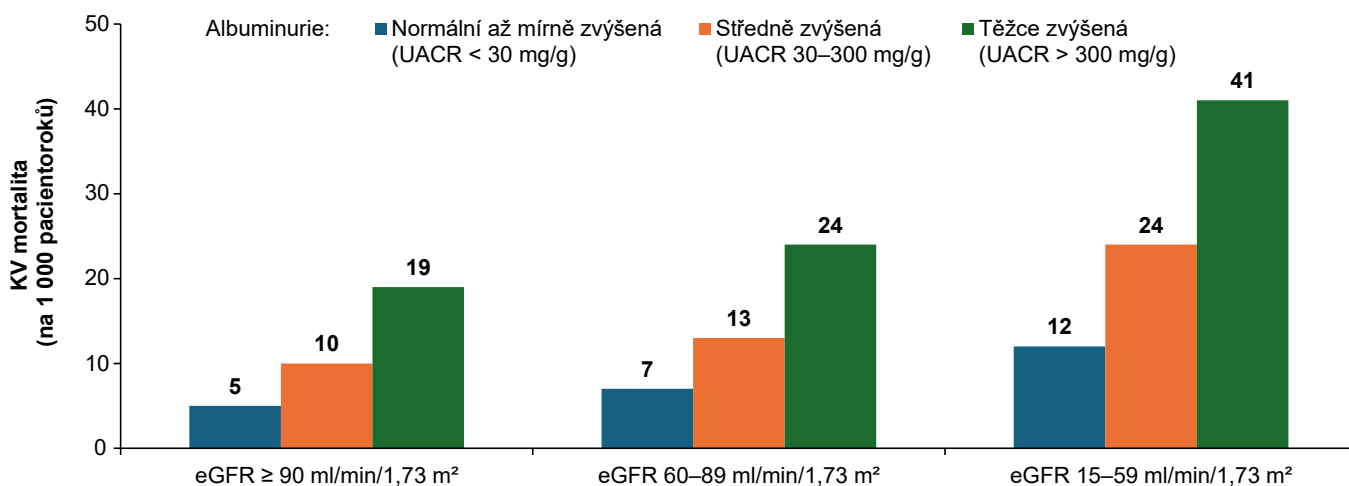
Screening, monitorování a léčba CKD u pacientů s diabetem

Podle pokynů ADA, KDIGO a ESC/EASD je doporučeno screeningové vyšetření UACR a eGFR u všech pacientů s DM2 nejméně jednou ročně, bez ohledu na léčbu (25–27). V případě již zjištěného CKD je na základě konsenzu KDIGO a ADA z roku 2022 doporučena frekvence monitorování 1–4x za rok podle rizika progresy nefropatie. U pacientů v kategorii albuminurie A1 a A2 je doporučeno monitorování 1x ročně v případě nízkého a středně zvýšeného rizika, 2x ročně v případě vyso-

Obr. 3. Albuminurie často představuje časnější marker CKD a zvýšeného KV rizika než pokles eGFR (22–24)



Obr. 4. KV mortalita podle kategorie eGFR a albuminurie (20)



kého rizika a 3–4× ročně v případě velmi vysokého rizika a také u všech pacientů v kategorii albuminurie A3 (Obr. 5) (28). Pacienti v kategorii albuminurie A3 (UACR > 30 mg/mmol) by měli být odesláni na specializované vyšetření na nefrologii. Vždy je třeba posoudit preference pacienta, věk a celkovou prognózu.

Léčba CKD může ovlivnit renální i KV prognózu pacientů s DM2. Jak již bylo uvedeno, albuminurie a snížená eGFR představují u diabetiků nezávislé prediktory KV mortality (4).

V terapii CKD u diabetiků je doporučena úprava životního stylu (zdravá strava, dostatek pohybu, snížení tělesné hmotnosti u jedinců

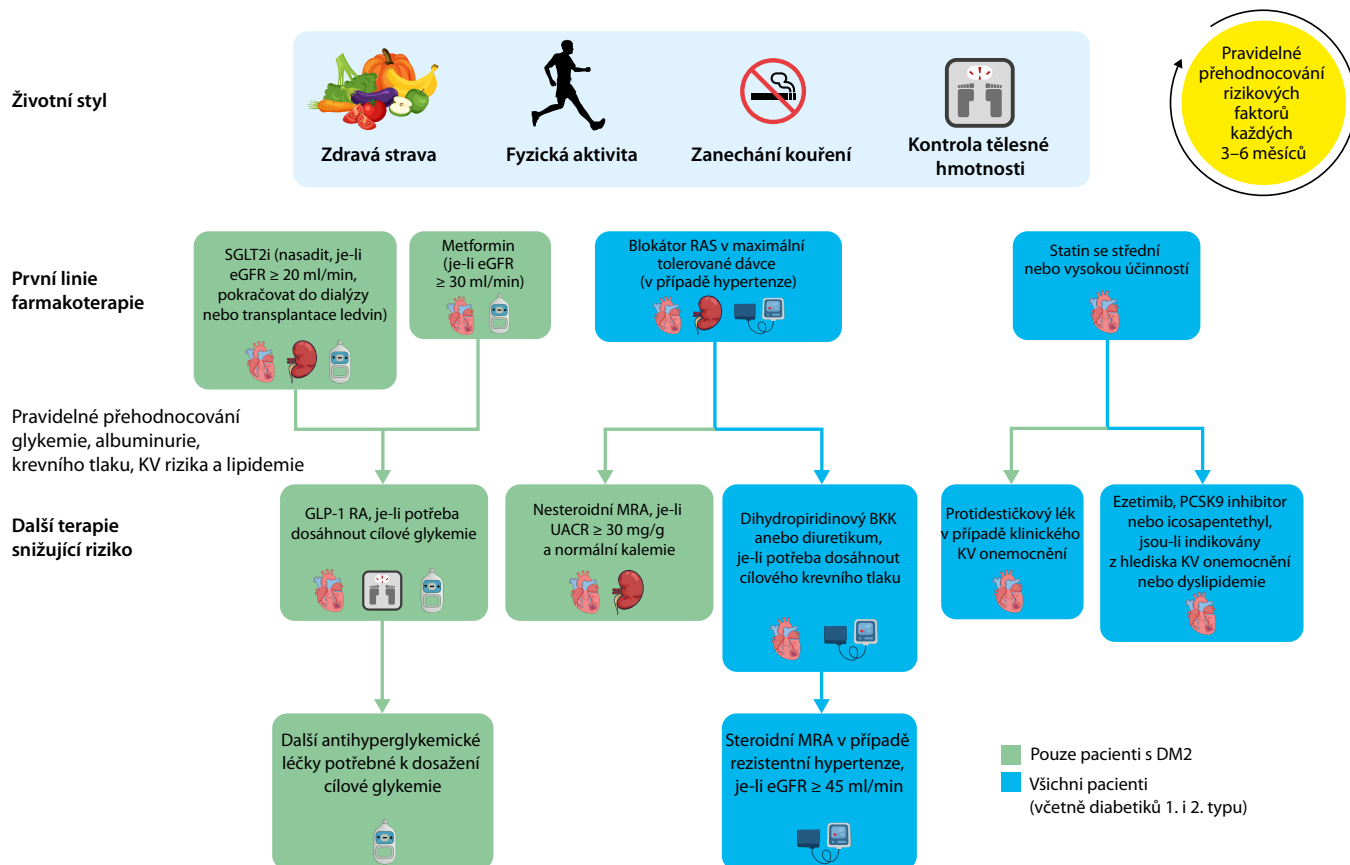
s nadváhou/obezitou, zanechání kouření u kuřáků) s pravidelnou kontrolou rizikových faktorů každých 3–6 měsíců. V 1. linii jsou z antidiabetik doporučeny SGLT2 inhibitory a metformin, v případě hypertenze inhibitor RAS v nejvyšší tolerované dávce a při dyslipidemii statin se střední až vysokou účinností. Jako další terapie snižující riziko jsou doporučeny agonisté GLP-1 receptorů, u jedinců s UACR > 3 mg/mmol a normální kalemii finerenon, při nedostatečně kompenzované hypertenzi dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (BKK) anebo diuretika, u pacientů s aterosklerotickým onemocněním protidestičkový lék a v závislosti na hladině lipidů a KV riziku také další skupiny hypolipidemik (Obr. 6) (28).

Obr. 5. Prognóza CKD podle eGFR a kategorie albuminurie (28)

Prognóza CKD podle GFR a kategorie albuminurie

			Kategorie albuminurie (mg albumin/g kreatininu)				
			A1 Normální až mírně zvýšená	A2 Středně zvýšená	A3 Výrazně zvýšená		
			< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol	Riziko progresse CKD	
GFR kategorie (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normální až vysoká	≥ 90	Skrining Monitoring 1× ročně	Léčba Monitoring 1× ročně	Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3× ročně	
	G2	Mírně snížená	60–89	Skrining Monitoring 1× ročně	Léčba Monitoring 1× ročně	Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3× ročně	Nízké riziko (pokud nejsou žádné jiné markery onemocnění ledvin, bez CKD) Středně zvýšené riziko Vysoké riziko Velmi vysoké riziko
	G3a	Mírně až středně snížená	45–59	Léčba Monitoring 1× ročně	Léčba Monitoring 2× ročně	Léčba a doporučení k NEF Monitoring 3× ročně	
	G3b	Středně až výrazně snížená	30–44	Léčba Monitoring 2× ročně	Léčba a doporučení k NEF Meranie 3× ročně	Léčba a doporučení k NEF Monitoring 4+	
	G4	Výrazně snížená	15–29	Léčba a doporučení k NEF Monitoring 4+	Léčba a doporučení k NEF Monitoring 4+	Léčba a doporučení k NEF Monitoring 4+	
	G5	Selhání ledvin	< 15				

Obr. 6. Léčba CKD podle doporučení KDIGO z roku 2024 (28)



Screening, monitorování a léčba CKD u pacientů s hypertenzí

Albuminurie je citlivým a relativně rychlým markerem kompenzace krevního tlaku. Kromě výše uvedených důvodů pro monitorování albuminurie může u pacientů s hypertenzí tento údaj naznačit, zda hodnoty z domácího měření krevního tlaku odpovídají skutečnosti. Podle doporučení společnosti pro léčbu hypertenze z roku 2023 (30) je třeba poškození ledvin jako cílového orgánu hypertenze sledovat podle eGFR a UACR. UACR se vyznačuje vysokou citlivostí, střední reprodukovatelností a relativně vysokou rychlostí (v řádu týdnů až měsíců), eGFR střední citlivostí, vysokou reprodukovatelností a střední rychlostí (>6 měsíců). Oba tyto parametry mají prognostický význam (29).

Také u pacientů s hypertenzí je UACR nezávislým prediktorem úmrtí z KV příčin v celém rozsahu funkce ledvin. KV mortalita se významně zvyšuje s poklesem eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² a s nárůstem UACR nad 10 mg/g (30). Přítomnost albuminurie je vedle dalších parametrů (KV onemocnění, diabetes, familiární hypercholesterolemie) také jednoznačným důvodem nasazení antihypertenzní farmakoterapie i u pacientů, u nichž by byla jinak vzhledem k hodnotám krevního tlaku zvažována pouze režimová opatření (31).

V léčbě CKD u pacientů s hypertenzí je kromě režimových opatření v 1. linii doporučeno podávání SGLT2 inhibitorů, kompenzace krevního tlaku k cílovým hodnotám < 120 mm Hg pomocí nejvyšší tolerované dávky blokátoru RAS a v závislosti na hladině lipidů a KV riziku statin se střední nebo vysokou účinností. U diabetiků s UACR > 3 mg/mmol a normální kalemii je doporučen finerenon a při nedostatečně kompenzované glykemii přidání agonisty GLP-1 receptorů. Pokud není dostatečně kompenzována hypertenze, jsou doporučeny dihydropyridinové BKK anebo diuretika, při rezistentní hypertenzi steroidní MRA, u pacientů s aterosklerotickým onemocněním protidestičkový lék a v závislosti na hladině lipidů a KV riziku také další skupiny hypolipidemik (32).

Vlastní zkušenosti s léčbou CKD u pacientů s DM2

Přednášel MUDr. Jan Šoupal Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu

1. LF UK a VFN, Praha

Kazuistika – komplexní léčba pacienta a s DM2 a CKD s využitím finerenonu

Současné možnosti léčby diabetického onemocnění ledvin (DKD) umožňují významně oddálit stadia vyžadující náhradu funkce ledvin. Příkladem je pacient z následující kazuistiky.

Jde o 74letého muže, který se již 40 let léčí pro DM2. Je na intenzifikované inzulínové léčbě, trvale používá glukózový senzor a má výbornou kompenzaci glykemie (HbA_{1c} 38 mmol/mol), což je prvním předpokladem prevence mikrovaskulárních komplikací. Průměrná koncentrace glukózy u něj dle senzoru na přelomu let 2023 a 2024 byla 7,1 mmol/l a čas v cílovém rozmezí glykemie činil 84 %. Tento pacient má také BMI 32 kg/m², hypertenzi léčenou pětikombinací antihypertenziv (ACEI, β-blokátor, blokátor kalciového kanálu, indapamid, rilmenidin),

dyslipidemií, pro kterou užívá rosuvastatin 20 mg/den a ezetimib, a mikrovaskulární komplikace. Má proliferativní retinopatii (od roku 2016 je nález stabilní, bez další progresy) a rovněž CKD diabetické etiologie stadia G3b/A3. Jak ukazují jeho hodnoty z roku 2017 – UACR (89,12 mg/mmol) a eGFR (0,58 ml/s/1,73 m²) – jde o pacienta s vysokým rizikem progresy DKD.

Léčba pacientů s DM a CKD musí být komplexní. Cílem této léčby (nejen u diabetu) je snížení rizika progresy CKD a KV komplikací (33). Primární jsou nefarmakologická opatření, kam u pacientů s CKD spadá snížení příjmu proteinů na 0,8 g/kg tělesné hmotnosti za den a příjmu soli na 2 g/den, pravidelná fyzická aktivita nejméně 150 min za týden, snížení tělesné hmotnosti a zanechání kouření. V 1. linii farmakoterapie je u pacientů DKD doporučen metformin, SGLT2 inhibitor, statin a inhibitor RAS v maximální tolerované dávce (33). Často se opomíjí doporučená kontrola kalemie za 2–4 týdny po nasazení nebo změně dávky blokátoru RAS.

U popisovaného pacienta byl v únoru 2018 nasazen inhibitor SGLT2. Tato léčba vedla ke stabilizaci eGFR (hodnoty se v letech 2018–2021 pohybovaly v rozmezí 0,49–0,59 ml/s/1,73 m²) a ke snížení albuminurie (hodnoty UACR se v letech 2018–2021 pohybovaly v rozmezí 23,74–41,91 mg/mmol). V březnu 2022 byla s primárním cílem snížení tělesné hmotnosti nasazena také léčba agonistou GLP-1 receptorů – semaglutidem. Tato léčba měla zřejmě také příznivý vliv na renální funkci, UACR klesl z 30,47 mg/mmol v době nasazení na 25,61 v srpnu 2023 a eGFR se mírně zvýšila z 0,49 v březnu 2022 na 0,53 v srpnu 2023.

U pacientů s diabetem a CKD je doporučen také finerenon (16, 33). Působí renoprotektivně jinými mechanismy než inhibitory SGLT2 a agonisty GLP-1, které tento pacient již užíval, a jak dokládají data z klinických studií (15), může významně přispět k prevenci progresy renálního postižení.

Z důvodu nízké eGFR byla u tohoto pacienta podle doporučení zahájena léčba finerenonem v dávce 10 mg/den (doporučená iniciační dávka při eGFR 25–59 ml/min/1,73 m²) (35). U pacientů s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² není třeba se příliš obávat zvýšení kalemie a finerenon se nasazuje v dávce 20 mg/den. Za měsíc po nasazení finerenonu je doporučeno zkontrolovat hladinu kalemie, která má být nadále monitorována každé 4 měsíce. Pokud je iniciační dávka finerenonu z hlediska kalemie bezpečná, zvyšuje se i u pacientů s nízkou eGFR dávka na 20 mg/den. Pokud je třeba podávání finerenonu přerušit z důvodu hyperkalemie, nasazuje se znovu po poklesu hladiny kalie na ≥ 5,0 mmol/l v dávce 10 mg/den (34). První zkušenosti MUDr. Šoupala z praxe u 20–30 pacientů léčených finerenonem nezahrnují žádný případ nárůstu kalemie nedovolujícího zvýšení dávky finerenonu na 20 mg/den nebo vyžadujícího terapeutický zásah. S rozšiřujícím se používáním finerenonu je ale určitě potřeba na tuto problematiku myslet a vyvarovat se např. kombinace spironolaktону s finerenonem (2 blokátorů mineralokortikoidního receptoru).

I u popisovaného pacienta byla dávka finerenonu zvýšena na 20 mg /den. V únoru 2024 byla při této léčbě zjištěna stabilizace eGFR (0,50 ml/s/1,73 m²) a výrazný pokles UACR do rozmezí normálních hodnot na 2,44 mg/mmol (Obr. 7). Také při 2 následujících a zatím posledních kontrolách přetrvávaly normální hodnoty albuminurie. Tento

Obr. 7. Vývoj hodnot renálních parametrů u pacienta s DKD s dobře kompenzovanou glykemií při postupném nasazování renoprotektivní medikace

	3/2016	4/2017	2/2018	2/2019	1/2020	2/2021	3/2022	8/2023
UACR (mg/mmol)	82,33	89,12	39,14	41,91	23,74	25,38	30,47	25,61
eGFR (ml/s)	0,55	0,58	0,49	0,51	0,52	0,59	0,49	0,53
Moč chemicky								
pH	7,0	6,5	6,5	6,0	6,5	6,0	6,5	7,0
Hustota	1,017	1,016						
Bílkovina orient.:	0,30	0,20	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
Glykosurie:	Neg	Neg	5			6	>56	56
Ketolátky:	Neg	Neg	N			Neg	Neg	Neg
Bilirubin:	Neg	Neg	N			Neg	Neg	Neg
Urobilinogen:	Neg	Neg	N			Neg	Neg	Neg
Erytrocyty v moči:	Neg	Neg	N			Neg	Neg	Neg
Leuko:	Neg	Neg	N			Neg	Neg	Neg
Nitrity:	Neg	Neg	N			Neg	Neg	Neg
Moč – sediment:								
ERY:	2,0	0,0	0			0	1,0	0,0
LEUKO:	1,0	0,0	0			0	3,0	0,0
Epit.pl:	2,0		1,0			1,0	1,0	
Bakterie	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

2/2024

Finerenon 20 mg 1× d

2,44 UACR (mg/mmol)

0,50 gGFR (ml/s)

Gliflozin

GLP-1 RA

Finerenon (10 mg)

výsledek ukazuje, že současné terapeutické prostředky nabízejí nejen prevenci rozvoje diabetických komplikací, ale také možnost již rozvinuté komplikace do určité míry odvrátit. Pacient se díky kombinované renoprotektivní léčbě přesunul ze stadia CKD G3b/A3 do stadia G3b/A1. Navíc u něj došlo k výrazné redukcí počtu antihypertenziv – vysazen byl indapamid, β-blokátor, BKK a rilmenidin a ponechán pouze ACEI.

Závěr

Hodnoty glomerulární filtrace a albuminurie určují riziko progresu CKD a komplikace tohoto onemocnění. Díky kombinaci moderních léků s renoprotektivními účinky zasahujících více patofyziologických mechanismů rozvoje CKD je dnes možná úspěšná léčba. Vzhledem

k vysokému počtu pacientů s diabetickým onemocněním ledvin leží jejich léčba z velké části na bedrech diabetologů a internistů. Tito lékaři by proto měli využívat stanovení albuminurie jak ke screeningu onemocnění ledvin a rozhodování o léčbě, tak k monitoraci úspěšnosti léčby. Optimální léčba diabetického onemocnění ledvin je komplexní, využívá léky, které se v mechanismu účinku doplňují, a od října 2024 může na předpis internisty, diabetologa, kardiologa, angiologa nebo nefrologa zahrnovat také finerenon, a to u nemocných s CKD a diabetem léčených nevyšší dávkou blokátoru RAS, kteří nemají hyperkalemii, mají UACR ≥ 3 mg/mmol a jejich eGFR dosahuje alespoň 0,42 ml/s/1,73 m².

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):709–733.

2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2013 Feb;24(2):302–308.

3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.

4. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al; CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Jul;3(7):514–525.

5. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. Diabetes Care. 2023 Sep 1; 46(9):1574–1586.

6. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):109–121.

7. Fagart J, Hillisch A, Huyet J, et al. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule. J Biol Chem. 2010 Sep 24;285(39):29932–29940.

8. Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. ChemMedChem. 2012 Aug;7(8):1385–1403.

9. Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P, et al. Finerenone Impedes Aldosterone-dependent Nuclear Import of the Mineralocorticoid Receptor and Prevents Genomic Recruitment of Steroid Receptor Coactivator-1. J Biol Chem. 2015 Sep 4;290(36):21876–21889.

10. Grune J, Benz V, Brix S, et al. Steroidal and Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists Cause Differential Cardiac Gene Expression in Pressure Overload-induced Cardiac Hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol. 2016 May;67(5):402–411.

11. Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. Hypertension. 2018 Apr;71(4):599–608.

12. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. S. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. J Cardiovasc Pharmacol. 2014 Jul;64(1):69–78.

13. Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, et al. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Protects Against Acute Kidney Injury-Mediated Chronic Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. Hypertension. 2017 May;69(5):870–878.

14. Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM, et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. Kidney Int. 2018 Jun;93(6):1344–1355.

15. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474–484.

Od 1. 10. 2024 se rozšiřují úhradové podmínky pro léčivý přípravek Kerendia® u dospělých diabetiků 2. typu nově již s albuminurií od 3 mg/mmol a od eGFR 25 ml/min/1,73 m² (není ohraničeno ze shora). Nově ho může předepisovat i kardiolog.

**Rozšíření
úhradových podmínek
přípravku Kerendia®
od 1. 10. 2024⁹**

3 pilíře léčby
u dospělých pacientů s DM2 a CKD⁷

AACE 2022 - A1¹

KDIGO 2022 - 2A²

ADA 2023 - A³

ESC 2023 - IA^{4,5}

ESH - IA⁶

**EXPERTNÍ STANOVISKO
ZÁSTUPCŮ ODBORNÝCH
SPOLEČNOSTÍ (CZ)⁸**

**ACEi
nebo
ARB**

Kerendia®
finerenon



**NESTEROIDNÍ
MRA**

SGLT2i

Změňte prognózu Vašich pacientů s DM2 a CKD

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; KV, kardiovaskulární; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; MRA, antagonist mineralokortikoidního receptoru; SGLT2i, inhibitor sodíko-glukózoového kotransportéru 2.
 Podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění najdete na www.sukl.cz
 Reference: 1. Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update Endocrine Practice 2022, Oct; 28(10): 923-1049; 2. Rossing P, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int. 2022 Nov; 102(5): 990-999; 3. ElSayed NA, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S191-S202; 4. Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(39): 4043-4140; 5. McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(37): 3627-3639; 6. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1; 41(12):1874-2071; 7. Blazek O, Bakris GL. The evolution of "pillars of therapy" to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. Am Heart J Plus 2022;19:100187; 8. Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin; Vnitřní lékařství 2024;70(1):44-48; 9. www.sukl.cz.

Materiál je určen osobám oprávněným předepisovat a vydávat léky.
 ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU KERENDIA

▼ 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: Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenon 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR ≥25 až <60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru ≤4,8 mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru >4,8 až 5,0 mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru >5,0 mmol/l, u pacientů s eGFR <25 ml/min/1,73 m² a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR ≥15 ml/min/1,73 m² může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru >5,5 mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru ≤5,0 mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefruem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itrakonazol, ketonazol, ritonavir, nefinavir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR <15 ml/min/1,73 m²). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospektivity léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekojily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023. Výdej přípravku Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.
 MA-M-FIN-CZ-0028-1
 08/2023

9/2024 PP-KER-CZ-0299-1

Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika
 Receptce: Tel: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, www.bayer.cz

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314.
17. SÚKL. Kerendia, ceny a úhrady. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0255476 (cited 7. 1. 2025)
18. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc.* 2019 Feb 19;8(4):e011295.
19. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
20. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, et al. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol.* 2008 May 15;167(10):1226-1234.
21. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al; American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Nov 14;148(20):1636-1664.
22. Afkarian M. Diabetic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2015 Jan; 30(1): 65-74; quiz 70-71.
23. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec 7;12(12):2032-2045.
24. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012 Nov 10;380(9854):1662-1673.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Addendum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl. 1):S175-S184.

26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1-S115.
27. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323.
28. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Dec 1;45(12):3075-3090.
29. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension on The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
30. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010 Jun 12;375(9731):2073-2081.
31. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr; 105(4S):S117-S314.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov; 102(5S):S1-S127.
34. SPC Kerendia. www.sukl.cz.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Beta-blokátory a jejich pozice v doporučených postupech po infarktu myokardu

Přednášela prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika FN a LF UK v Plzni

Na XXXI. kongresu České internistické společnosti zazněla přednáška prof. Rosolové, která byla věnována živě diskutované otázce pokračující léčby β -blokátory u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS). Paní profesorka připomněla, že β -blokátory mají své místo v kombinované léčbě hypertenze u nemocných s tachykardií, srdečním selháním, fibrilací síní anebo po infarktu myokardu. V kardiologii se dnes využívání selektivní β_1 -blokátory, z nich nejvyšší kardioselektivitu prokázal bisoprolol. U AKS jsou β -blokátory doporučeny u všech pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF) $\leq 40\%$ bez ohledu na příznaky srdečního selhání, měly by být ale zváženy u všech pacientů. Při léčbě AKS jsou doporučeny také ACEI, a to u všech jedinců se symptomy srdečního selhání, s LVEF $\leq 40\%$, diabetem, arteriální hypertenzí anebo chronickým onemocněním ledvin, přičemž opět je vhodné je zvážit u všech pacientů. Zde lze s výhodou doložené vyšší compliance a lepší prognózy pacientů využít fixní kombinace, např. ACEI perindoprilu a β -blokátoru bisoprololu. U chronického koronárního syndromu je v probíhajících studiích hodnocena možnost vysazení β -blokátoru. Důvodem je fakt, že dnes pacienti s AKS podstupují revaskularizační léčbu a v sekundární prevenci užívají řadu léků na základě medicíny založené na důkazech, zatímco β -blokátory nemají doložený přínos u pacientů po reperfúzi myokardu se zachovanou nebo mírně sníženou LVEF. Navíc mohou mít některé nežádoucí účinky. Dosavadní studie naznačují, že vysazení β -blokátorů není spojeno s horšími výsledky. Přínos jejich pokračujícího podávání byl zjištěn jen u podskupiny nemocných s hypertenzí. Jednoznačný dlouhodobý přínos po AKS mají ACEI. Přinejmenším u hyperteniků lze tedy využít pokračující podávání fixní kombinace ACEI + β -blokátoru. Jasná doporučení týkající se doživotní léčby β -blokátory po AKS bude ale možné vyvodit až po dokončení probíhajících studií. Samozřejmě je u těchto nemocných nutná i další doporučená léčba (statiny, antiagregační léčba, úprava životního stylu a případně antidiabetika s kardioprotektivními účinky).

Význam aktivace sympatického nervového systému

Již Framinghamská studie ukázala, že u běžné populace se stoupající klidovou tepovou frekvencí narůstá koronární, kardiovaskulární i celková mortalita (1). Znamená to, že aktivita sympatického nervového systému (SNS), která je dána geneticky a životním stylem, výrazně ovlivňuje délku života.

Sympatický nervový systém a jeho mediátory, adrenalin a noradrenalin, zvyšují krevní tlak a tepovou frekvenci. Tyto mediátory mají také trofické účinky, podílejí se na vzniku hypertrofie levé komory u neléčené hypertenze a na hypertrofii stěny arterií. To vše dále zvyšuje krevní tlak a vede ke vzniku komplikací. Zvýšená aktivita sympatiku je spojena také s protrombotickým stavem, který je dán zvýšením hematokritu a agregability trombocytů. Poslední poznatky také ukazují, že aktivita SNS má proaterogenní účinky dané inzulinovou rezistencí, dyslipidemií a snížením fibrinolýzy (2).

Snížení aktivity SNS lze dosáhnout úpravou životního stylu zahrnující racionální stravu se snížením energetického příjmu, redukcí hmotnosti, dostatek pohybu a nekuřáctví. Pokud ale tato opatření selhávají, je třeba přistoupit k farmakoterapii. Aktivitu sympatiku snižují periferní a centrální blokátory sympatiku, diuretika (cestou snížení sodíku), inhibitory ACE a sartany (cestou snížení aktivity angiotenzinu II) a ze skupiny blokátorů kalciových kanálů také fenylkylaminy.

Beta-blokátory v léčbě hypertenze

Podle aktuálních doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) (3) i doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH) stále platí, že u osob s hypertenzí (opakovaně naměřené hodnotě krevního tlaku $> 140/90$ mm Hg) je třeba úpravou životního stylu a farmakoterapií dosáhnout nejprve hodnot krevního tlaku (TK) $< 140/80$ mm Hg, přičemž cílovou hodnotou u většiny pacientů do 79 let věku je TK $< 130/80$ mm Hg. Pro přínos hodnot TK $< 120/70$ mm Hg u pacientů s hypertenzí není dostatek důkazů. Již v 1. kroku léčby hypertenze je podle ESH (3), ČSH i Evropské kardiologické společnosti (ESC) (4) doporučena kombinace antihypertenziv z různých tříd, a to ACEI nebo sartan v kombinaci s blokátorem kalciových kanálů (BKK) nebo diuretikem. Monoterapie je ke zvážení pouze u pacientů s hypertenzí 1. stupně s nízkým kardiovaskulárním (KV) rizikem nebo u velmi starých (> 80 let) a křehkých pacientů. Mezi antihypertenziva 1. volby patří také β -blokátory, jsou ale preferovány u jedinců s další poruchou, jako je tachykardie, srdeční selhání, stav po infarktu myokardu nebo fibrilace síní. Ve druhém kroku léčby hypertenze je doporučena trojkombinace antihypertenziv, ve 3. kroku se u rezistentní hypertenze přidává spironolakton nebo jiné diuretikum, α -blokátor nebo β -blokátor.

Dosahování cílových hodnot TK není ani při současných možnostech antihypertenzní léčby dostatečné. Podle studie EUROASPIRE

III–V bylo u nejrizikovějších pacientů s hypertenzí, což jsou jedinci s ischemickou chorobou srdeční (IČHS), dosahováno kompenzace TK pod 140/90 mm Hg pouze v 40 % v letech 2006/7, v 60 % v letech 2012/13 a v 50 % v letech 2016/17 (5, 6).

Beta-blokátory u akutního koronárního syndromu

Podle doporučení ESC z roku 20247 jsou β -blokátory u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) doporučeny vždy, pokud je ejekční frakce levé komory (LVEF) $\leq 40\%$, a to bez ohledu na příznaky srdečního selhání (úroveň doporučení IA). Měly by být ale zváženy u všech pacientů s AKS bez ohledu na LVEF (úroveň doporučení IIa/B) (7).

Beta-blokátory tvoří heterogenní skupinu látek. První generace zahrnuje trimepranol (a v ČR nedostupný nadolol, oxprenolol a propranolol) a používá se dnes spíše vzácně, převážně v nekardiologických indikacích. Druhou generaci tvoří β 1-selektivní látky – atenolol, bisoprolol, metoprolol – které ovlivňují pouze β 1-receptory vyskytující se převážně v srdci a stěnách cév (8). Největší kardioselektivitu mezi těmito β -blokátory prokázal bisoprolol, který je rovněž metabolicky neutrální, jak dokládá absence jeho efektu na plazmatické lipidy u pacientů s normocholesterolemií a hypertenzí (1, 9–11). V léčbě hypertenze

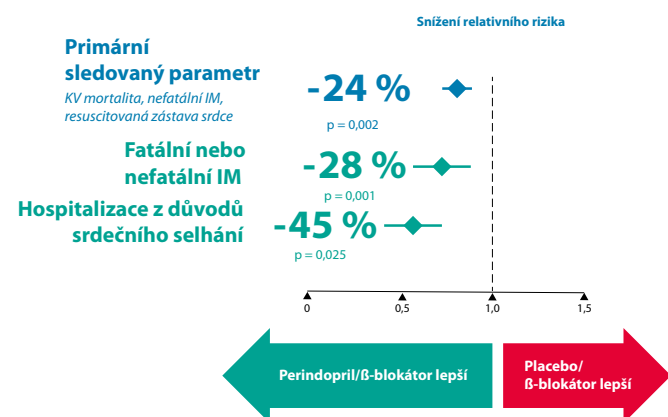
a srdečního selhání se dnes také používají β -blokátory 3. generace, karvedilol a nebivolol, které kromě selektivity k β 1-receptorům vykazují i vazodilatační účinky (8).

U pacientů s AKS jsou vedle β -blokátorů doporučeny ACEI, a to u všech jedinců se symptomy srdečního selhání, s LVEF $\leq 40\%$, diabetem, arteriální hypertenzí anebo chronickým onemocněním ledvin (úroveň doporučení I/A). I ACEI by ale měly být zváženy u všech pacientů bez ohledu na LVEF (úroveň doporučení IIa/B). V případě LVEF $\leq 40\%$ a srdečního selhání nebo diabetu doporučuje ESC také antagonisty mineralokortikoidních receptorů (úroveň doporučení I/A) (7). U těchto nemocných lze využít fixní kombinace více účinných látek, např. ACEI perindoprilu a β -blokátoru bisoprololu (Cosyrel®). Tato fixní kombinace v jedné tabletě je indikována pro léčbu hypertenze, IČHS u pacientů s infarktem myokardu nebo koronární revaskularizací v anamnéze anebo chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory (zde pouze v dávkách 5 mg/5 mg nebo 5 mg/10 mg) (12). Bylo doloženo, že fixní kombinace antihypertenziv zvyšuje compliance o 54 % a zlepšuje prognózu léčených (13).

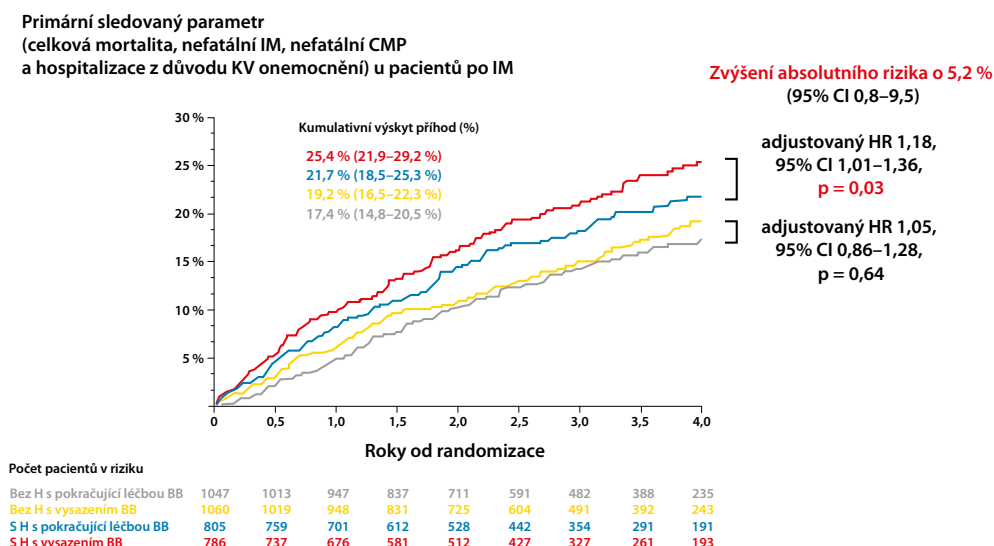
Beta-blokátory u chronického koronárního syndromu

Pokračující doživotní léčba β -blokátory u zaléčených pacientů po AKS je dnes živě diskutovaným tématem. Jedná se o pacienty, kteří přicházejí na kontrolu s medikací nasazenou na oddělení intervenční kardiologie. Starší studie z dob před zavedením revaskularizační léčby AKS, z nichž vychází dosavadní praxe, prokázaly u pacientů po IM se sníženou LVEF (14) a u pacientů s anginou pectoris (15) celoživotní kardioprotektivní přínos β -blokátorů v podobě snížení rizika recidivy IM, náhlé smrti a anginy pectoris. Tento přínos ale nebyl prokázán u pacientů po IM s normální LVEF ani u pacientů s chronickým koronárním syndromem (pojem používaný jako synonymum chronické ischemické choroby srdeční). Dnešní pacienti po IM, kteří podstupují revaskularizační léčbu a jsou zaléčení statiny a ACEI, mají obvykle normální nebo jen lehce sníženou LVEF.

Obr. 1. Přínos kombinace β -blokátoru s ACEI v porovnání s β -blokátorem + placebem u pacientů s IČHS a hypertenzí ve studii EUROPA (17)



Obr. 2. Snížení rizika složeného sledovaného parametru (celková mortalita, nefatální IM, nefatální CMP a hospitalizace z důvodu KV onemocnění) při pokračující léčbě β -blokátorem (BB) oproti jeho vysazení u pacientů po IM v závislosti na přítomnosti hypertenze (H) (20)



PRESTARIUM[®] NEO COMBI

perindopril arginin/indapamid



Kontroluje TK
i u pacientů
s PRE-DIABETEM^{1,2}

pacient
s PRE-DIABETEM



pacient s RODINNOU
ANAMNÉZOU DM2

pacient
s NADVÁHOU

pacient
s OBEZITOU



Reference: 1/ Farsang C. et al., Adv Ther. 2021; 38:1776-1790. 2/ Blood Press. 2013; 22 Suppl 1:3-10.

Zkrácená informace o přípravku PRESTARIUM[®] NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a 10 mg/2,5 mg: PRESTARIUM[®] NEO COMBI 5 mg/1,25 mg a PRESTARIUM[®] NEO COMBI 10 mg/2,5 mg je kombinací dlouhodobě působícího inhibitory ACE s diuretikem. **Složení¹:** Jedna potařovaná tableta obsahuje 5 mg perindoprilu-argininu, resp. 10 mg, odpovídající 3,395 mg, resp. 6,79 mg perindoprilu, a 1,25 mg, resp. 2,5 mg indapamidu. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Terapeutické indikace²:** Léčba esenciální hypertenze u dospělých; přípravek Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným perindoprilem. Přípravek Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podáváním současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání²:** Jedna tableta přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg, resp. 10 mg/2,5 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem. **Starší pacienti:** Prestarium Neo Combi 1 tableta denně, Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg a 10 mg/2,5 mg: můžou být léčeni, pokud je normální renální funkce a po zvážení odpovědi krevního tlaku. Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg: kreatinin v plazmě musí být přizpůsobený ve vztahu k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví. **Porucha funkce ledvin:** provádí se pravidelná kontrola kreatininu a draslíku. Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg: Clearance kreatininu (CrCl) > 60 ml/min není nutná úprava dávkování. CrCl 30–60 ml/min doporučuje se zahájit léčbu vhodnou dávkou kombinace jednotlivých monokomponent. CrCl < 30 ml/min léčba je kontraindikována. Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg: CrCl < 60 ml/min léčba je kontraindikována. **Kontraindikace²:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jiné inhibitory ACE, na sulfonamidy nebo na kteroalkolovou pomocnou látku. Angioedém v anamnéze (Quinckeův edém) ve spojitosti s podáním ACE inhibitorů (viz bod upozornění). Hleditámi/diopatičtí angioedém. Současné užívání přípravku Prestarium Neo Combi s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²). Hypokalemie. Závažná porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) u přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg. Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (CrCl < 60 ml/min) u přípravku Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg. Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg nesmí být nasazeno dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz bod Interakce a Zvláštní upozornění²). **Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce²):** Signifikanční bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Zvláštní upozornění²). Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod Fertilita, těhotenství a kojení). Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností s přípravkem nemá být používán u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. **Upozornění²:** **Zvláštní upozornění:** Nedoporučuje se současné podávání s lithiem, s draslíky šetřícími diuretiky a solemi draslíku. **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proto se duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokády považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie:** používání s mimořádnou opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu aluprinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:** okamžité vysazení léčby a monitorování až do úplného vymizení symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitory ACE s raskadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání raskadotriolu, mTOR inhibitorů a gliptiny. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi během desenzibilizační léčby jedním blankotřídním (včel, vosy). Prestarium Neo Combi má být s opatrností používán u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a nemá být podáván u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedním. Je možné těmto reakcím předjet dočasným vysazením inhibitory ACE alespoň na 24 hodin před léčbou. **Anafylaktoidní reakce během afeřezy LDL** pomocí dextran-sulfátu: vzácné se vyskytl život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předjet dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou afeřezou. **Anafylaktoidní reakce u pacientů dialyzovaných pomocí vysoké propustných membrán:** použít jinou membránu nebo jinou skupinu antihypertenziv. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství:** okamžité ukončení léčby, v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu. **Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jatelní kóma:** ukončení léčby. **Fotosenzitivita:** ukončení léčby. **Porucha funkce ledvin:** v případě funkční renální insuficience bez zjevných stávajících renálních lézí má být léčba ukončena a případně znovu započata buď v nižší dávce, nebo podáním pouze jedné ze složek přípravku. Běžné lékařské prohlídky zahrnují sledování hladiny draslíku a kreatininu, po dvou týdnech léčby a poté každé dva měsíce během období stabilní terapie. Nedoporučuje se v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny. **Opatrnosti pro použití:** **Porucha funkce jater:** ukončení léčby v případě žloutenky nebo elevace jaterních enzymů. Zvláště podání inhibitory ACE mělo vzácné souvislost se syndromem počinajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. **Porucha funkce ledvin:** léčba má být zastavena a případně znovu započata buď v nižší dávce anebo podáním pouze jedné ze složek přípravku; doporučeno časté sledování hladiny draslíku a kreatininu. **Renovaskulární hypertenze:** léčba má být zahájena na nemocničním lůžku, a má být sledována funkce ledvin a hladiny draslíku. **Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů u pacientů s nízkým krevním tlakem, se stenózou srdeční arterie, měštným srdečním selháním nebo cirhózou a edémy a ascites:** léčba má být zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována. **Náhlá hypotenze při preexistující depleci sodíku** (zejména při stenóze renální arterie): po obnově uspokojivé objemu krve a krevního tlaku je třeba léčbu zahájit na bezpečné dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek. **Závažné srdeční selhání (stupeň IV)/srdeční insuficience:** zahájení léčby pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. **Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofičtí kardiomyopatie:** používat s opatrností u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory. **Ateroskleróza:** zahájení léčby nízkou dávkou u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrální oběhovou nedostatečností. **Suchořka:** léčba draslíkem: pravidelné monitorování. **Hyperkalemie:** může vyvolat závažná a někdy fatální arytmie; je doporučeno časté monitorování hodnot draslíku v krvi v případě renální insuficience, zhoršených renálních funkcí, věku > 70 let, diabetu mellitu: zahájení léčby pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou; dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolické acidozy a souběžného užívání draslíkových diuretik a soli draslíku nebo v případě pacientů užívajících jiné léky související se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Hypokalemie:** může způsobit svalové poruchy. **Zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy;** vysoké riziko pro starší pacienty a/nebo podvážně jedince, cirhotické pacienty s edémem a ascites, kornatní a srdečně selhávající pacienty a pacienty s dlouhým QT intervalem; častější monitorování je nezbytné nutně ve všech těchto případech; napomáhá rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. **Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčiny v séru** může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigována sérová hořčina. **Hladiny sodíku:** nutno stanovit jev před zahájením léčby; sledování hladiny sodíku musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou. **Hypernatremie s hypovolemii** mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. **Současná ztráta chloridových iontů** může vést k sekundární kompenzaci metabolické alkalóze (vyskytá a stupeň tohoto jevu je malý). **Hyperkalemie:** přenosu léčby až do vyšetření funkce příštích tělesek. **Plazmatické hladiny hořčiny:** bylo prokázáno, že ztlazidy a podobná antidiuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčiny močí, což může mít za následek hypokalemii. **Hyperurikémie:** zvýšená tendence k začátku dny. **Anestezie:** jeden den před operací je doporučeno přerušit léčbu. **Dědičná porucha intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktóza malabsorbe:** přípravek nemá být podáván. **Sodík:** Prestarium Neo Combi je v podstatě „bez sodíku“ (obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě). **Diabetici:** v případě hypokalemie by měla být pečlivě monitorována glykemie. U pacientů s inzulín-dependentním diabetem mellitem není léčba přípravkem Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg vhodná, protože, má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou. **Etnické rozdíly:** vyšší výskyt angioedému a zřejmě méně účinný na snížení krevního tlaku u černošské populace ve srovnání. **Pediatrická populace:** účinnost a snášenlivost nebyla stanovena. **Sportovci:** může vyvolat pozitivní reakci u antidopingových testů. **Choroidální edém, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným komorovým úhlem:** primární léčbou je o nejlépejším vysazení léčby. Pokud se nitroční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. **Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným komorovým úhlem** mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze. **Interakce²:** **Kontraindikace:** aliskiren (u pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělní léčba sakubitrilu/valsartanu. **Nedoporučované kombinace:** aliskiren (u jiných pacientů, než diabetiků nebo s poruchou funkce ledvin), lithium, kalium šetřící diuretika a sole draslíku, současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Baklofen, nesteroidní antilofika (včetně kyseliny acetylsalicylové > 3 g/den), antiaritmika, léky vyvolávající torsades de pointes, léky snižující hladiny draslíku, draslík šetřící diuretika, digitalisové přípravky, raskadotriol, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), alopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Antidepressiva imipriminového typu (tricyklická), neuroleptika, antihypertenziva a vazodilatancia, hepariny, cytostatika a imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid nebo tetraksoalkid, anestetika, sympatomimetika, injekce zata, meformin, jodované kontrastní látky, vápník (a jeho soli). **Fertilita, těhotenství a kojení²:** Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství a kojení. Je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje²:** Schopnost řídit a obsluhovat stroje při užívání přípravku může být snížena. **Nežádoucí účinky²:** **Časté:** hypersenzitivita (reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím), parestezie, bolest hlavy, dysgeuze, astenie, závrate, vertigo, zhoršení zraku, tinitus, hypokalemie, hypotenze, kašel, dyspnoe, zácpa, nauzea, zvracení, bolest břicha, dyspepsie, průjmy, vyrážka, pruritus, makulopapulární vyrážka, svalové křeče. **Méně časté:** ezofagitida, hypoglykemie, hyponatremie změnny nálad, deprese, poruchy spánku, somnolence, synkopa, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, angioedém kopřivka, purpura, hyperurikémie, fotosenzitivní reakce, periferní, artralgie, myalgie, renální insuficience, erektilní dysfunkce, bolest na hrudi, malátnost, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád, renální selhání. **Vzácné:** zhoršení psoriázy, únava, zvýšená hladina bilirubinu a jaterních enzymů v krvi, hypochloremie, hypomagnezémie, anémie/oligurie, syndrom nepřítomné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), zčervenalí. **Velmi vzácné:** rininitida, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, pancytopenie, hyperkalemie, zmatenost, časná mrtváčka, možná sekundární k nadměrné hypotenzi u vysoké rizikových pacientů, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), angina pectoris a infarkt myokardu (možné sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoké rizikových pacientů), ezofagitida, abnormalní hepatální funkce, erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza, Steven-Johnsonův syndrom, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu, renální selhání. **Není známo:** Raynaudův fenomén, torsades de pointes (potenciálně fatální), hepatální encefalopatie (v případě jaterní insuficience), myopie, rozmazané vidění, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální edém, svalová slabost, rhabdomyolýza, možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematosus, EKG – prodloužení QT intervalu, zvýšená hladina glykémie a kyseliny močové v krvi. **Předávkování²:** Prestarium Neo Combi je kombinovaný přípravek obsahující argininovou sůl perindoprilu, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, a indapamid, derivátu sulfonamidu, farmakologický rázením ACE inhibitorů, s antihypertenzivním účinkem na systolický a diastolický arteriální tlak v poloze vleže v lůžce. **Uchovávaní:** Uchovávejte v dobře uzavřené nádobě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 a 90 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Camot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrační číslo: S8/502/06-C (5 mg/1,25 mg), S8/215/09-C (10 mg/2,5 mg). **Datum poslední revize textu:** 15.5.2023 (5 mg/1,25 mg), 5.5.2023 (10 mg/2,5 mg). **Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.** Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojištění>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 307, www.servier.cz

U pacientů po IM s moderní léčbou je v současné době hodnocena možnost ukončení terapie β -blokátory. Dosud jsou známy výsledky 2 z těchto studií (REDUCE AMI a ABYSS). Pro úplné zodpovězení této otázky bude ale třeba počkat na závěry probíhajících studií REBOOT-CNIC, REDUCE-SWEDEHEART, BETAMI, DANBLOCK a SMART DECISION.

V post-hoc analýze studie EUROPA zahrnující 7 534 pacientů s ICHS a hypertenzí ukázala přínos kombinace ACEI s β -blokátorem v porovnání s placebem a β -blokátorem. Perindopril s bisoprololem vedly ke snížení rizika složeného sledovaného parametru (KV mortalita, nefatální IM, resuscitovaná zástava srdce) o 24 % ($p = 0,002$), rizika fatálního nebo nefatálního IM o 28 % ($p = 0,001$) a rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 45 % ($p = 0,025$) (16). ACEI jsou doporučeny u pacientů s chronickým koronárním syndromem v případě současného výskytu hypertenze, diabetu anebo srdečního selhání. Součástí tohoto doporučení i zjednodušení léčebného režimu používáním fixních kombinací (17).

Důvody, proč je zvažováno nepodávat β -blokátory v celoživotní léčbě pacientů s chronickým koronárním syndromem, zahrnují výše uvedený fakt, že dnešní pacienti po AKS podstoupili revaskularizační léčbu a v sekundární prevenci je u nich indikována řada léků na podkladě medicíny založené na důkazech, zatímco β -blokátory nemají doložený přínos u pacientů po reperfúzi myokardu se zachovanou nebo mírně sníženou LVEF. Navíc mohou β -blokátory způsobit depresi, únavu z bradykardie a možná i ne zcela doložené zhoršení sexuálních funkcí u mužů.

Studie COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) s 45 852 pacienty jako první ukázala, že efekt metoprololu na recidivu IM a fibrilaci komor přetrvává pouze po dobu 1 roku po IM a jeho celoživotní podávání zvyšuje riziko kardiogenního šoku a nemá žádný efekt na mortalitu (18).

V roce 2024 byly publikovány 2 studie, které hodnotily možnost vysazení β -blokátorů po IM. První z nich je prospektivní, randomizovaná, otevřená studie REDUCE-AMI (19), která zařadila zhruba 5 000 pacientů po IM se zachovanou LVEF ze švédského registru. Průměrný věk zařazených byl 59 let a 23 % tvořily ženy. Pacienti byli randomizováni k užívání nebo neužívání β -blokátorů po dobu 3,5 roku po IM. Primární složený sledovaný parametr zahrnoval celkovou mortalitu a IM. Podávání β -blokátorů IM riziko tohoto parametru významně nesnížilo: HR 0,96, 95% CI 0,79–1,16, $p = 0,64$. Významný rozdíl při podávání β -blokátorů nebyl zjištěn ani z hlediska výskytu sekundárních sledovaných parametrů, jimiž byly celková mortalita, KV mortalita, IM a hospitalizace pro srdeční selhání. Kvalita života nebyla zjišťována. I když má tato studie své limity, jako je absence placeba, malý efekt podávané léčby a relativně vysoký podíl pacientů s pře-

křížením terapie (14 % a 18 %), došli její autoři k závěru, že neobhájila dlouhodobé podávání β -blokátorů u pacientů po IM po reperfúzi se zachovanou LVEF (19).

Druhou prací byla multicentrická otevřená randomizovaná studie non-inferiority ABYSS (20), která proběhla na 49 pracovištích ve Francii. Zařadila 3 698 pacientů, u nichž byla po dobu 3 let po IM buď vysazena, nebo ponechána léčba β -blokátory. Složený primární sledovaný parametr zahrnoval celkovou mortalitu, nefatální IM, nefatální cévní mozkové příhody (CMP) a hospitalizace z důvodu KV onemocnění. Ani výsledky této studie neprokázaly přínos pokračující léčby β -blokátory. Poměr rizik pro vysazení β -blokátorů vs. pokračující léčbu činil 1,16 (95% CI 1,01–1,33, $p = 0,44$ pro non-inferioritu) (20).

Analýza podskupin ale ukázala, že u pacientů s hypertenzí má pokračující léčba β -blokátory přínos z hlediska snížení rizika primárního sledovaného parametru. Tito pacienti tvořili 62 % sledované populace a vysazení β -blokátorů u nich vedlo ke statisticky významnému zvýšení relativního rizika mortality, IM, CMP nebo hospitalizace z KV příčin o 18 % (HR 1,18, 95% CI 1,01–1,36, $p = 0,03$), přičemž absolutní riziko se zvýšilo o 5,2 %. U pacientů bez hypertenze vysazení β -blokátorů statisticky významný nepříznivý efekt nemělo (HR 1,05, 95% CI 0,86–1,28, $p = 0,64$) (20).

Shrnutí

Kombinace kardioselektivního β -blokátoru a ACEI je indikována

- u pacientů s arteriální hypertenzí, pokud mají vyšší aktivitu SNS, obezitu, tachyarytmii, srdeční selhání anebo diabetes mellitus,
- u akutního koronárního syndromu, vždy pokud je LVEF ≤ 40 %, ke zvážení je ovšem jejich podávání u všech pacientů bez ohledu na LVEF,
- u chronického koronárního syndromu jsou ACEI doporučeny v případě současného výskytu hypertenze, diabetu anebo srdečního selhání, β -blokátory by v pokračující léčbě těchto nemocných měly být podle dosavadních poznatků podávány určitě v případě hypertenze.

Preferovány jsou fixní kombinace β -blokátoru + ACEI (např. perindopril + bisoprolol). V léčbě těchto nemocných nelze zapomínat ani na úpravu životního stylu, antiagregační léčbu, statiny v nejvyšší tolerované dávce a u diabetiků na kompenzaci diabetu s využitím antidiabetik s kardioprotektivními účinky.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993 Apr;125(4):1148–1154.
2. Rosolová H. Sympatický nervový systém a kardiovaskulární riziko. Praha: Maxdorf Jensen; 2000.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874–2071.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227–3337.
5. Mayer O, Bruthans J, Rychetská M, et al. Změny úrovně sekundární prevence ischemické choroby srdeční mezi lety 1995–2017 v České republice: porovnání studií EUROASPIRE I, II, III, IV a V. *Vnitř Lék.* 2018;64(12):1190–1199.
6. Vorlíčková I, Mayer O, Bruthaus J, et al. The changes in achievement of target LDL-cholesterol levels between 2006 and 2017 in Czech patients with chronic coronary heart disease. *Cor et Vasa.* 2019;61(1):20–27.

7. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12; 44(38): 3720-3826.
8. Pedersen ME, Cockcroft JR. The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties. Curr Hypertens Rep. 2006 Aug;8(4):279-286.
9. Wellstein A, Palm D, Belz GG. Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonists in vitro. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 Suppl 11:536-40.
10. Wellstein A, Palm D, Belz GG, et al. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. Eur Heart J. 1987 Dec; 8 (Suppl M):3-8.
11. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Poletti L, et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16 Suppl 5:S76-80.
12. SPC Cosyrel. www.sukl.cz. Poslední revize textu 17. 2. 2023.
13. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. Curr Med Res Opin. 2017 Oct;33(10):1783-1787.
14. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ. 1999 Jun 26;318(7200):1730-7.

15. Shu de F, Dong BR, Lin XF, et al. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2012 Jun;19(3):330-341.
16. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. Am Heart J. 2015 Dec;170(6):1092-1098.
17. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537.
18. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al; COMMIT (Clopigrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005 Nov 5; 366(9497):1622-1632.
19. Leissner P, Mars K, Humphries S, et al. Short- and long-term effects of beta-blockers on symptoms of anxiety and depression in patients with myocardial infarction and preserved left ventricular function: a pre-specified quality of life sub-study from the REDUCE-AMI trial. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2024 Dec 3;13(11):789-797.
20. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al; ABYSS Investigators of the ACTION Study Group. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2024 Oct 10; 391(14):1277-1286.

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali
31 960 lékařů



Počet **zobrazení** webových stránek
našich časopisů je **959 120** za měsíc



Nevěnujeme se jen práci.
V Solenu se narodilo **45 dětí**



V našich časopisech
jsme vydali **16 523
odborných článků**

www.solen.cz

25 let s vámi
SOLEN MEDICAL EDUCATION

Tolvecamo®

telmisartanum/amlodipinum/hydrochlorothiazidum

Tablety

80 mg/5 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/25 mg

NOVINKA



Chybějící dílek v léčbě hypertenze s telmisartanem.

První a jediná fixní trojkombinace v 1 tabletě s účinnými látkami: telmisartan, amlodipin a hydrochlorothiazid v ČR.¹

TOLVECAMO

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg, Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg, Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg, tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje: 80 mg telmisartanu, 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu, nebo 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu, nebo 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 25 mg hydrochlorothiazidu. **Indikace:** Přípravek Tolvecamo je indikován k substituční léčbě u dospělých pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je odpovídajícím způsobem kontrolován kombinací telmisartanu a hydrochlorothiazidu v dvojkombovaci a monokomponentní formulace amlodipinu podávány souběžně ve stejných dávkách jaké jsou v oddělených tabletách. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně dané síly. Tento léčivý přípravek není vhodný pro počáteční léčbu. Před přechodem na přípravek Tolvecamo mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách všech tří antihypertenziv používaných ve stejnou dobu. Dávka má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena dávka 40/5/12,5 mg jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Perorální podání s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na jiné látky odvozené od sulfonamidů. 2. a 3. trimestr těhotenství. Cholestáza a obstrukce žlučových cest. Těžká porucha funkce jater nebo ledvin (CrCl <30 ml/min), refrakterní hypokalemie, hyperkalemie. Těžká hypotenze, šok (včetně kardiogenního). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Obstrukce výtokové části levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně). Souběžné užití s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73m²). **Zvláštní upozornění:** Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Přípravek Tolvecamo má být podáván opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U těchto pacientů může dojít k azotémii. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, dietního omezení soli, průjmy nebo zvracení. Tyto stavy mají být upraveny před podáním přípravku. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Léčba přípravkem Tolvecamo se nedoporučuje u pacientů s primárním aldosteronismem. Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. U pacientů s diabetem je vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi, případně úpravu dávky inzulínu nebo antidiabetik; může dojít k manifestaci latentního diabetu. Ve vhodných intervalech mají být prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů. Telmisartan a další antagonisté receptoru angiotensinu II jsou zřejmě méně účinné ve snižování krevního tlaku u černošské populace. Nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním může vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses a byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí. Léky ze sulfonamidů nebo derivátů sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidálnímu výpotku s poruchou zorného pole, přechodnou krátkozrakostí a akutním glaukomem s uzavřeným úhlem. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušení užívání léků. Pacienti mají být poučeni o riziku nemelanomových kožních nádorů a mají dostat doporučení ohledně omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové kožní léze, a o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. **Interakce:** Lithium, diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolol, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty, inhibitory ACE, přípravky nebo náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin, heparin sodný, digitalisové glykosidy, antiarytmika, thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparflaxacin, terfenadin, vincamin i.v., perorální antidiabetika a inzulín, cholestyramin a kolestipolové pryskyřice, NSA, vazopresory, tubokurarin, unikosurické léky, soli kalcia, betablokátory a diazoxid, anticholinergní látky (např. atropin, biperiden), amantadin, cyklofosfamid, methotrexat, alkohol, barbituráty, narkotika, antidepresiva, inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antismykotika, makrolidy, verapamil, diltiazem), rifampicin, tiazalka tečková, grapefruit nebo grapefruitová šťáva, dantrolen, takrolimus, simvastatin. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství a není doporučen v průběhu 1. trimestru těhotenství. Podávání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, mohou se objevit závratě nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Časté a velmi časté: Hypomagnezemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, porucha zraku, včetně diplopie, palpitace, nával horka, dyspnoe, bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev, otok kotníků, svalové křeče, edém, únava, astenie. **Balení:** 28 tablet **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 30. 1. 2024. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 80 mg/5 mg/12,5 mg: 58/559/22-C; 80 mg/10 mg/12,5 mg: 58/560/22-C; 80 mg/10 mg/25 mg: 58/561/22-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Neplétžitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz.

Literatura: 1. www.sukl.cz

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
186 00 Praha 8 - Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz

Sil. Med. 2/2025, Czech Republic, 2025 I-J-A-12

 KRKA