

svět praktické MEDICÍNY

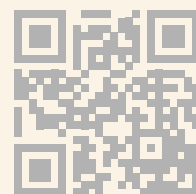


ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

1 / 2019



- Rozhovor s prof. G. Grunbergerem
- Akutní infekce a riziko infarktu myokardu
- Nové registrace léků
- Přehodnocení antibiotik
- Otitis media acuta
- Dyslipoproteinemie
- Ateroskleróza a hormonální substituční terapie
- Aktuální terapeutické možnosti CHOPN
- Srdeční selhání
- Antikoagulační terapie
- Stigma duševní nemoci



AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury



LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

DVA RIZIKOVÉ FAKTORY – JEDNO ŘEŠENÍ



**PRVNÍ FIXNÍ TROJKOMBINACE
V LÉČBĚ HYPERTENZE A DYSLIPIDÉMIE**



Zkrácená informace o léčivém přípravku Lipertance je publikována v rámci tohoto časopisu na straně 52.

1× DENNĚ

Úvodní slovo



Vážení přátelé,

otvíráte první číslo nového časopisu ČLS JEP Svět praktické medicíny (SPM). Cílem časopisu je především přinášet poznatky ze světa a konfrontovat je s českými diagnostickými a léčebnými postupy. Časopis bude přinášet překladové, excerptované a komentované články ze zahraničních časopisů (např. Deutsche Medizinische Wochenschrift, Am. J. Family Practice, Journal of the American Board of Family Medicine) a také komentáře a články českých autorů. Vydavatelem časopisu SPM je ČLS JEP. Zpracování bude zajišťovat nakladatelství Axonite CZ. Redakční rada časopisu je opravdu mezioborová a děkuji všem členům redakční rady za to, že přijali členství, a za nápady, které vedly k realizaci prvního čísla časopisu. Časopis bude od příštího roku vycházet čtvrtletně. Naším cílem je, aby se z něho postupem času stal pravidelný dvouměsíčník.

SPM bude distribuován:

- a) prostřednictvím Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP, která jej předplatila všem svým členům (tedy nejen všem praktickým lékařům, ale i lékařům jiných specializací, kteří jsou členy SVL ČLS JEP),
- b) přímo prostřednictvím ČLS JEP vybraným členům dalších odborných společností,
- c) ostatním členům ČLS JEP bude časopis zaslán elektronickou formou jako pdf.

Reálný dosah časopisu je tedy na všechny lékaře v ČR, z toho minimálně 7 tisíc z Vás jej obdrží v tištěné formě.

Doufám, že Vás první číslo časopisu zaujme. Mezi lékaři například není úplné povědomí o možnosti prevence akutního infarktu očkovaním a nedávno jsme se setkali s lékaři, kteří neznali nově vzniklé problémy podávání chinolonů a fluorochinolonů. Právě takové informace bude časopis včas přinášet.

Věřím, že oba překladové články Vás také zaujmou – jak problematika otitis media acuta a její léčby, tak problematika léčby dyslipidemií. Oba články jsou s komentáři konfrontací našich a zahraničních přístupů.

Uvítáme jakékoli připomínky k obsahu a doufáme, že časopis, počínaje rokem 2019, bude Vaším pravidelným průvodcem po české i světové medicíně.

Za redakci a ČLS JEP

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

předseda redakční rady SPM a předseda ČLS JEP

Redakční rada

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Členové redakční rady:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc.

prof. MUDr. Lucie Bankovská Motlová, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

MUDr. Igor Karen

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

MUDr. Michal Prokeš

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

MUDr. Jiří Slíva

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

MUDr. Alena Šebková

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek

MUDr. Jan Vachek

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.

Vyloučení odpovědnosti

Autoři i vydavatel věnovali maximální možnou péči správnosti informací uvedených v této publikaci – všechny byly kontrolovány a uváděny do souladu s aktuálním stavem znalostí v době přípravy díla. Přesto však nelze s naprostou jistotou zaručit absolutní bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu přímých či nepřímých škod.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Obsah

Úvod.....	1
ROZHOVOR	
Diabetes mellitus prof. George Grunberger, MD, FACP, FACE Cukrovka neboli. A to je průšvih!	5
MEDICÍNA VE SVĚTĚ	
Vakcinace prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. Akutní infekce a riziko infarktu myokardu	9
Farmakologie MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Nové registrace aneb co nám EMA napekla	11
MUDr. Eva Jirsová Evropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik: 2017-2019	13
MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár Komentář k článku Evropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik: 2017-2019	15
Středoušní záněty Heidi L. Gaddey, MD, Matthew Thomas Wright, DO, Tracy N. Nelson, MD Otitis media acuta - rychlý přehled poznatků	19
MUDr. Šárka Koumarová Komentář k článku Otitis media acuta - rychlý přehled poznatků	24
Ateroskleróza Dr. med. Veronika Sanin, prof. Dr. med. Wolfgang Koenig, FRCP, FESC, FACC, FAHA Léčba hypercholesterolemie v primární prevenci	26
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. Komentář k článku Léčba hypercholesterolemie v primární prevenci	31
MUDr. Otto Herber Komentář k článku Léčba hypercholesterolemie v primární prevenci	35
MEDICÍNA V ČR	
Ateroskleróza doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D. Ateroskleróza a hormonální substituční terapie	37
CHOPN doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D. Aktuální terapeutické možnosti CHOPN	41
Srdeční selhání doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D. Novinky v léčbě srdečního selhání - kvalita života jako plnohodnotný cíl léčby	47
Antikoagulační terapie doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D., MUDr. Zuzana Thibaud Antikoagulancia v praktické medicíně	53
Prevence prof. MUDr. Lucie Bankovská Motlová, Ph.D., Mgr. et Mgr. Miroslava Janoušková, Ph.D. Stigma duševní nemoci jako překážka péče o nemocné	60

svět praktické
MEDICÍNY

Vydavatel: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2

Evidenční číslo MK ČR: E 23475, ISSN 2694-8516

Zpracování: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh, IČ: 287 33 681, www.axonite.cz

Svět praktické medicíny | číslo: 1/2019 | **adresa redakce:** Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh,

telefon +420 222 544 852 | **vedoucí vydání:** prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA |

redakce: Jindra Moravcová, jindra.moravcova@axonite.cz | **grafická úprava:** Jindřich Studnička | **jazyková úprava:** Jana Stachová |

ředitel společnosti a vedoucí inzertního oddělení: Mgr. Jiří Široký, jiri.siroky@axonite.cz, tel.: 777 219 123 |

ekonomický ředitel: Petr Suchanka, petr.suchanka@axonite.cz, tel.: 608 058 398 |

tisk: Marten, spol. s r.o., Českobrodská 876/48, 190 00 Praha 9 |

Dáno do tisku: 12. 12. 2019 | Určeno odbornou zdravotnické veřejnosti. Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

Nevyžádané příspěvky se nevracejí. Redakce neodpovídá za věcnou a jazykovou správnost inzerátů | Copyright © Axonite CZ s.r.o., 2019



9 772694 851008

PŘEŽIL KV PŘÍHODU. DÁLE HO LEČME PŘÍPRAVKEM PRALUENT¹.

Měl IM a užívá maximálně tolerované dávky statinu

PRALUENT přidáním k maximálně tolerované dávce statinu pomáhá snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním.¹

PRALUENT prokázal významné snížení MACE (primární cílový ukazatel) a jako jediný inhibitor PCSK9 je spojen se snížením úmrtnosti z jakékoliv příčiny (sekundární cílový ukazatel) ve studii s KV cílovými ukazateli.^{1,2†}

Zvolte PRALUENT pro Vaše pacienty ve vysokém KV riziku s aterosklerotickým onemocněním.¹

Zkrácená informace o přípravku

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

Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru

Složení: Alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie: Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinu, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění:** Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu a jinou hypolipidemickou léčbou či bez ní, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka přípravku Praluent je 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávaná jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávaná subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby je nutno vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie. Přípravek Praluent má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba přípravkem Praluent musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. **Interakce:** Alirocumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice alirocumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání přípravku Praluent se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu alirocumabem. Není známo, zda se alirocumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání přípravku Praluent. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Praluent nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce v místě vpichu, onemocnění podobající se chřipce, příznaky onemocnění horních cest

dýchacích, svědění, kopřivka, numulární ekzém, ve 3. fázi klinického výzkumu se u 4,8 % pacientů léčených alirocumabem vyvinula ADA odpověď vyžadující léčbu. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie; F - 75008 Paris; Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 11. 3. 2019.

Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem koncentrováno do specializovaných pracovišť, která jej účtují jako zvlášť účtovany přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou. V takovém případě je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

*Definováno jako hospitalizace pro akutní koronární syndrom (infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris).

†Pouze nominální statistická významnost podle hierarchické shlukové analýzy (HR 0,85, 95% CI: 0,73, 0,98).

KV = kardiovaskulární;

LDL-C = cholesterol v lipoproteinech s nízkou hustotou; **IM** = infarkt myokardu; **PCSK9i** = inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku PRALUENT, datum poslední revize textu 11. 3. 2019. 2. Schwartz et al. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

t:slim X2™

Inzulinová pumpa
s integrovaným CGM Dexcom

Jediná pumpa
umožňující vzdálenou
aktualizaci funkcí.

Vše na jedné obrazovce.

Nastavitelné výstrahy vysoké a nízké glykémie vás upozorní v případě, že je vaše glykémie mimo cílové rozmezí.

Barevné linie usnadňují rozpoznat trendy na první pohled.



Hodnota glykémie schválena pro rozhodnutí o léčbě bez dodatečného testování glukometrem.

Šipky trendů pomáhají zachytit případy vysoké a nízké glykémie dříve, než k nim dojde.



velká barevná dotyková obrazovka – snadno čitelné, snadno použitelné rozhraní



integrace CGM – v současnosti kompatibilní s CGM Dexcom G6*



aktualizovatelná platforma – schopnost vzdálené aktualizace funkcí



nabíjecí baterie – šetří fin. prostředky na pořízení tužkových baterií



vodotěsná konstrukce – testováno na hloubku 90 cm po dobu 30 minut (IPX7)



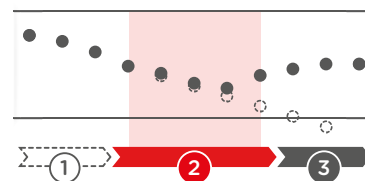
zásobník na 300 jednotek inzulínu

Předpovídá a pomáhá předcházet nízké glykémii bez nutnosti testování z prstu.

Jediná v současnosti dostupná inzulinová pumpa s integrovaným CGM Dexcom G6*.

Funkce Basal-IQ pomáhá snižovat frekvenci a trvání nízké glykémie pomocí předpovídání úrovně glykémii 30 minut předem a pozastavením podávání inzulínu, pokud se očekává, že úroveň glykémie klesne pod 4,44 mmol/l. Podávání inzulínu se obnoví, jakmile hodnoty glykémie ze senzoru začnou stoupat.

* Pokud výstrahy glykémie a hodnoty CGM neodpovídají symptomům nebo očekáváním, použijte pro rozhodnutí o léčbě glukometr.



1 Předpovídá glykémii 30 minut dopředu
2 Pozastaví podávání inzulínu pro vyhnutí se nízké glykémii
3 Obnoví podávání inzulínu, jakmile glykémie stoupá

Profesor George Grunberger: Cukrovka nebolí. A to je průšvih!

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

prof. George Grunberger, MD, FACP, FACE

Narozen 1950 v Praze, po emigraci v roce 1968 vystudoval medicínu na New York University School of Medicine. Od roku 1986 byl profesorem na Wayne State University v Detroitu, v Department of Internal Medicine a v Center for Molecular Medicine and Genetics. Vedl katedru interního lékařství a byl ředitelem lékařského centra v Detroit Medical Center. Působil 16 let jako ředitel diabetologického programu v Detroit Medical Center a lékařský ředitel Morris J. Hood Comprehensive Diabetes Center ve Wayne State University. Nyní vede Grunberger Diabetes Institute (založený v roce 2002) v Bloomfield Hills v Michiganu. Je stále profesorem na Wayne State University School of Medicine v Detroitu a také profesorem interní medicíny na Oakland University William Beaumont School of Medicine (v Rochester, Michigan) a hostujícím profesorem na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Publikoval více než 150 recenzovaných prací, přehledy článků, abstrakty a kapitoly v odborných publikacích. Jeho odborným zaměřením je diabetes a jeho komplikace, účastnil se řady studií věnovaných nejrůznějším aspektům tohoto onemocnění a jeho léčby. Je aktivním členem mnoha odborných společností (byl například prezidentem Americké asociace klinických endokrinologů). Je spolueditorem dvou mezinárodních časopisů o diabetu, významná je i jeho pedagogická činnost.

□ *Pane profesore, hodně jezdíte po světě a poměrně často navštěvujete ČR. Máte možnost posoudit, na jaké úrovni je diabetologie v Čechách ve srovnání s ostatním světem? Pokulhává někde, nebo má naopak někde navrch?*

Jsem v Čechách alespoň jednou ročně nebo i častěji, takže mám čím dál tím větší přehled. A mohu konstatovat, že velké mezery nejsou téměř nikde a v ničem. Potkávám lékaře z celého světa na kongresech a řekl bych, že špičky diabetologie v Čechách jsou na stejné úrovni jako špičky v Americe. Nevidím rozdíl. Dnes je díky internetu všechno globální a tak spojené, žádná tajemství dneska nejsou. Dříve kvůli hranicím bývaly rozdíly v kvalitě lékařů, to ale opadlo. Kde ovšem rozdíly vidím, to je organizace zdravotnictví v jednotlivých zemích. Lékaři mohou být skvělí, nejlepší, nejchytřejší, ale to, co mohou nabídnout svým pacientům, záleží na druhu pojištění a na tom, co jim zdejší zdravotnický systém dovolí. Mne třeba v Čechách šokovala skutečnost, že všichni lékaři nemohou přede-



Profesor Grunberger má smysl pro humor; pózování pro knihu Kuchařka lékařů českých 2, vydanou nakladatelstvím Axonite. [Foto: Karel Meister]

psat všechno. Když se třeba zastavím nad diabetologií – tady jsou léky doporučené Českou diabetologickou společností, ale všeobecný lékař je nemůže předepsat, musí to nechat na diabetologovi. Tak na to jsem koukal, to mi přišlo jako neskutečné, protože v Americe kterýkoliv lékař s licencií může předepsat komukoliv cokoliv, což může ale zase způsobit jiné problémy. Na druhou stranu chápu, že má u vás tímto způsobem stát lepší nástroj, kterým limituje, kolik těch drahých léků se může předepsat.

□ *Lékař v USA toho sice může víc předepsat, ale také musí mít více nastudováno. Než lékař v USA dostane licenci, musí toho postoupit poměrně hodně, že?*

Ano, americký vzdělávací systém je jiný než zde. Po maturitě, tedy po 12 letech všeobecného a povinného vzdělání, jde student na college. Tam dostane po čtyřech letech bakalářský titul, ale to dnes nic neznamena. Takže pak jde budoucí lékař na čtyřletou lékařskou univerzitu a teprve po těchto osmi letech může získat lékařský titul. Ale

to také ještě pořád nic neznamená, pořád ještě nic neumí. Pak nastupuje na další medicínské vzdělávání podle toho, který obor chce dělat. Mnoho lidí nastupuje na interní medicínu. To jsou tři povinné roky, po kterých může student skládat zkoušky, aby se stal všeobecným lékařem. Stejně je to u pediatrie. Takže chce-li být v USA někdo rodný lékař, po maturitě ho čeká minimálně 11 let medicínské vzdělávání. A na chirurgu je to studium ještě delší, po univerzitě studuje minimálně šest let.

□ *Vy se bezmála 40 let věnujete diabetologii. To je obor, který se vyvíjí velmi rychle a dynamicky. Co v tom vývoji považujete za nejvýznamnější krok?*

Ten vývoj je opravdu velmi rychlý. Co se týče významnosti, vnímám pár věcí. Jednou z nich jsou technologie, které pokročily úplně neuvěřitelně. Když jsem se na diabetologii dal, pacienti mohli jen močit na papírek, abychom zjistili, jestli mají cukr v moči. A dneska nejenom že máme glykovaný hemoglobin jako krevní test, pacienti se sami mohou píchat do prstu a vědí okamžitě, jakou mají hladinu cukru v krvi. Ale je to i dál, pacienti nosí monitory pro kontinuální monitoraci. A jsou běžné aplikace v mobilu, díky kterým se pacient může na svou hladinu cukru podívat každou minutu, když chce. A může se o tu informaci podělit se svými příbuznými nebo s kýmkoliv ve světě, když

chce. Já se teď můžu podívat na svůj chytrý telefon a zjistit, jakou má můj pacient hladinu cukru, když mne to zajímá. A další významná věc, hlavně pro pacienty s diabetem 2. typu, je velké množství léků, které lze při léčbě využívat. Od roku 1922 byl jen inzulín a pak na konci padesátých let sulfonylurea. A já už jsem byl profesor na univerzitě a jediné, co se dalo předepsat, byla stále jen injekce inzulínu nebo pilulka sulfonylurey. Nic jiného nebylo. V Americe přišel metformin až v roce 1996 a teď máme přes 60 registrovaných a povolených různých léků na diabetes 2. typu. Takže oproti tomu, co bylo k dispozici před čtvrtstoletím, a co má dnes lékař i pacient k dispozici, jsou současné možnosti neporovnatelné.

□ *To, že jsou k dispozici, je jedna věc. Ale co jejich dostupnost?*

To je jiná otázka. To je problém. Ty věci sice existují, ale někdo je musí zaplatit. A nikdo je platit nechce. Z toho vzniká frustrace nás odborníků. Já teoreticky vím, co dělat a jak to léčit. Ale musím řešit, kdo si takové léčení může dovolit. Každý pacient si myslí, že všechno bude zaplacené někým jiným. Jak se to dostalo na ten trh, ho už nezajímá. Ty miliony a miliardy dolarů, co to stálo, aby léky a technologie mohly na trh přijít, všechny ty studie, aby to mohlo být registrováno, pacient nevidí. Ten jenom vidí, kolik musí dát ze svých kapes; kolik desítek či

stovek dolarů měsíčně. A tak se ten rozdíl mezi tím, co je možné a co je pak v praxi uskutečněné, pořád rozšiřuje.

□ *V Americe je ten rozdíl možná vidět ještě výrazněji. V České republice dost věcí hradí zdravotní pojišťovny, nebo alespoň částečně přispívají.*

To sice ano, pacient tady má víc věcí hrazených. Ale zase nemá přístup k věcem, ke kterým ho mají pacienti u nás. Protože na americkém trhu je těch léků a vymožeností mnohem víc. A pacienti u nás vědí, co k dispozici je, můžou si najít na internetu informace o tom, co by jim mohlo pomoci. Ale když pak zjistí, co jim jejich pojistka pokrývá, uvědomí si, že je pro ně stejně spousta věcí nedostupná. Těžko posoudit, co z toho je horší.

□ *Když se bavíme o té dostupnosti, napadají mne hned dvě věci, kde jsou v ní rozdíly u nás a v USA – senzorové inzulínové pumpy a inhalační inzulín. Pumpy u nás využívá zhruba pouhé jedno procento pacientů. Inhalační inzulín čeká na schválení. Nakolik jsou tyto věci využívány v Americe?*

Inhalační inzulín byl na trhu v Americe poměrně dlouho. Přišel před 13 lety, ale komerčně to ztroskotalo. Já jsem byl šest letu jeho výzkumu, než přišel na trh, a pak ho používal v praxi. Neuspěl komerčně a přestal se prodávat. Nová verze přišla v roce 2014 a jsem překvapen, jak málo se to předepisuje. Mám pocit, že většina lékařů a pacientů o něm ani neví. A je to škoda, protože funguje skvěle a okamžitě. Vdechete ho a hned jde přes plíce do krve. Je to nejrychleji fungující inzulín. Jsem jeho fanoušek, ale zatím to moc úspěšné v praxi není. A co se pump týče, plně automatické pumpy prozatím nejsou, ale do dvou tří let snad budou. Zatím máme hybridní pumpy MiniMed 670G, ty v Americe používá asi 200 tisíc lidí. Druhá pumpa Tandem je také chytřejší v tom smyslu, že připojený senzor předpovídá hypoglykémii během následujících 30 minut a pumpa automaticky zastaví přísun inzulínu. A pravděpodobně v létě, jestli dojde ke schválení, začne fungovat další Tandem systém. Ten když předpoví, že během příštích třiceti minut bude mít pacient vysoký cukr, dá to automaticky víc inzulínu. Já pumpy předepisuji s oblibou už od roku 1980. A pacienti jsou také většinou spokojeni. Kdo z nich je na pumpě, už nic jiného nechce.

□ *A co inkretinová analoga? Četla jsem, že v USA se léky z této skupiny užívají nejčastěji.*

Tak to je zatím jen sen. (smích) První z této skupiny léků byl u nás schválen



Profesor Grunberger krití knihu *Diabetická retinopatie* autorského týmu vedeného docentem Sosnou (vydalo nakladatelství Axonite). Zleva: prof. George Grunberger, MD, prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc. [Foto: archiv redakce]

v roce 2005. My už je tedy máme na trhu 14 let. V roce 2013 jsme se společností AACE inkretinová analoga dali v doporučeních jako číslo jedna. Ať už s metforminem, nebo samotná, v doporučeních odborníků jsou už sedm let na prvním místě. Ale když se podíváte na to, jak jsou na trhu využívána, tak jenom z 8–9 %. To je velká ostuda. Firmy, které je vyrábějí, jsou naštvané, nevědí, co mají dělat, protože se to nepředepisuje. A přitom ty výhody jsou jasné. Inkretinová analoga nezpůsobují hypoglykémii, mají pozitivní vliv na kardiovaskulární systém, snižují tlak i hmotnost, to jsou důvody, proč je doporučujeme na prvním místě. Takže úplně nechápu, proč není tahle skupina léků předepisována více. Potíž je nejspíš v tom, že v Americe víc než 90 % pacientů s diabetem v životě nevidí odborníka, drtivá většina jich je léčena všeobecným lékařem. A ti z různých důvodů inkretinová analoga opomíjejí. Buď je neznají, nebo ignorují a ze setrvačnosti zůstávají u starších léků. Přemýšlíme s kolegy, co ještě udělat, aby se to posunulo. Aby lékaři o těch lécích nejen věděli, že existují, ale aby je začali používat. Problém je samozřejmě také v tom, že pro mnoho pacientů se to asi jeví jako cenově nedostupné nebo nevhodné. Ale každá pojišťovna hraď alespoň jeden lék v každé třídě. A i kdyby si pacient připlácel, měly by se zabývat jinými počty – sice vynaloží víc peněz za inkretinová analoga, ale dost peněz ušetří za ostatní léky. A hlavně si zaplatí za lepší kvalitu života. To vidím jako výhodu tady v Česku – všeobecný lékař to sice nemůže předepsat, ale pacienta s dia-

betem pošle k odborníkům. Takže tady má pacient větší šanci než u nás, že se k těmto lékům dostane. V USA je tedy zatím naším snem, aby inkretinová analoga byla jedničkou v léčbě diabetu, zatím je to tak pouze u odborníků.

□ **A co tedy mezi léčivky v USA vede?**

Metformin, protože je zadarmo. Také se stále předepisuje sulfonylurea, protože s tím mají všeobecní lékaři zkušenosti a je to levné. A potom gliptiny, které jsou sice u nás dost drahé, ale je to jedna pilulka denně a nemá nežádoucí účinky, takže je to pro pacienta pohodlné, i když nemají ty výhody inkretinových analogů. Také se snažíme zvýšit používání SGLT2 inhibitorů, které ukazují pozitivní výsledky mimo jen lepší glykemické kompenzace.

□ **Počet nemocných celosvětově roste ve velkém, mluví se až o epidemii diabetu 2. typu. Opravdu jsou ty předpovědi tak katastrofické?**

Tady je opravdu složitá situace pro celý svět. Já jsem dnes přednášel pro české mediky, na mapě světa jsem jim popisoval současnou situaci a ukazoval celosvětové předpoklady vývoje diabetu 2. typu v roce 2040. Dnes je na světě 480 milionů lidí s diabetem a v roce 2040 jich bude minimálně 630 milionů. Ty počty rostou pořád a nejvyšší nárůsty jsou v jihovýchodní Asii a v Africe. Nikoli v západní Evropě nebo v Severní Americe. Tady ten nárůst nebude relativně tak bolestivý, protože zde už lidé postižení diabetem jsou a my jsme tu na-

před v prevenci i léčbě. Ale v těch zmiňovaných zemích napodobují náš životní styl a tu obezitu a cukrovku prostě dostanou. A pak přijde světová tragédie, protože to zničí ekonomii třetího světa. Organizace spojených národů vyhlásila v roce 2000 diabetes 2. typu jako největší hrozbu 21. století. Ne rakovinu, ne AIDS, ale diabetes. Tím, že se životní úroveň zlepšuje, lidé žijí déle, jinak se stravují a konzumují více průmyslově zpracovaného jídla, méně se hýbou, mají sklony k obezitě. Diabetes přichází průměrně pět let po nástupu obezity. Takže ty předpovědi, jak to dopadne, jsou strašlivé.

□ **Šíření informací a vzdělávání populace o tomto onemocnění je tedy bezesporu namístě. Ať už mezi postiženými diabetem, tak mezi ohroženými. Máte pocit, že je současná informovanost dostatečná?**

Samozřejmě, že vzděláním obyvatelstva o této hrozbě a o správné životosprávě se tomu dá předejít. Je to dlouhodobá záležitost, ale nechat to jenom na lékařích je úplně hloupost. On totiž nikdo nepřijde za doktorem, aby se zeptal, jak má předejít nemoci. Pacient přijde k lékaři, až když je nemocný. A lékaři nejsou ti, co ubírají hodiny tělocviku na školách, ani nerozhodují o tom, že na sídlištích nebudou chodníky. To se mimochodem v Americe děje léta, že se kvůli více místům na parkování a lepší obslužnosti pro auta ruší v obytných zónách místa pro chůzi. Chtít po lékařích, aby toto vyřešili, nemá smysl. Mělo by se na to koukat z hlediska společnosti. Otázka prevence je samozřejmě důležitá pro každou společnost. Proběhlo mnoho studií, první byly dokončeny ve Finsku, další se uskutečnila ve Švédsku, Indii, Číně a Americe, dělaly se národní studie u žen, které měly diabetes gestační, anebo u lidí, kteří měli prediabetes. Tyto studie ukázaly, že životospráva umí předcházet cukrovce víc než třeba metformin. Ty studie byly provedeny před dvaceti lety a jsou k dispozici po celém světě. A jsou to studie, které nebyly placené firmami, v Americe byly placené vládou. Informací je dost a dnes se nikdo nemůže vymluvit, že neví, že životosprávou se dá diabetu předejít anebo ho ovlivnit.

□ **A přesto velmi citelně vnímám, že u nás v České republice to povědomí o hrozbě cukrovky není. Bez přehánění – téměř denně zapřádám s lidmi hovory o životosprávě a narážím na to, že třeba nevhodnou skladbu jídelníčku si lidé spojují jen s nadbytečnými kily nebo s hladinou cholesterolu. S diabetem si ji vůbec nespojují. A pokud, pak zcela**



Profesor Grunberger často přednáší na lékařských kongresech. Zde konkrétně na 3. výročním kongresu Heart in Diabetes ve Filadelfii. [Foto: archiv prof. Grunbergera]



Ze křtu knihy *Diabetická retinopatie* pořádaném společností Boehringer Ingelheim na 53. diabetologických dnech v Luhačovicích. Zleva: Mgr. Jiří Široký (ředitel nakladatelství Axonite), prof. George Grunberger, MD, FACP, FACE, prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc. [Foto: archiv redakce]

mylně s průmírou sladkého v jídelníčku. Spousta lidí bývá dokonce překvapená i skutečností, že cukrovka má víc typů. O diabetu mají nějaké znalosti jen lidé, u kterých se vyskytla v rodině, a většinou ji chápou jako nevyhnutelnou záležitost, se kterou „nic nenadělají, protože ji mají v rodině“. Chybí mi u nás v tomto směru větší osvěta. Jak to funguje v USA? Jsou třeba pro rodinné lékaře nějaká doporučení, jak pacienty vzdělávat a působit preventivně?

Každá společnost by se s tím měla popasovat. Existují doporučení a každý lékař, ať už všeobecný, rodinný lékař nebo internista, by je měl znát a mít třeba edukační materiály pro pacienty. V Americe například máme federální program NDEP – National Diabetes Education Program. Je pod záštitou federální vlády, je placený CDC (Centers for Disease Control and Prevention – federální agentura pro kontrolu a prevenci nemocí) a NIDDK, což je součást NIH (Národní zdravotní instituty). Takže tyto vládní organizace se o to starají, a když se podíváte na jejich webové stránky, zjistíte, že jsou do toho zapojeni všichni – všeobecní lékaři, diabetologové, endokrinologická společnost. Je zde celospolečenský zájem a vládní záštita. A informace a materiály jsou dostupné v každé formě. Ať už na internetu, na sociál-

ních sítích, psané, tištěné. Takže neexistuje výmluva, že by nebylo dost informací. Otázkou je, co s tím lidé budou dělat a jak s těmi informacemi naloží.

□ *V USA je tedy alespoň šance, že s tím lidé nějak naloží. Tady v tomto směru máme co dohánět. Je fakt, že když si na zahraniční vyhledávače zadám dotaz na životosprávu a zdravý jídelníček, vyskočí mi na prvních místech odkazy na vládní zdravotnická doporučení a ve všech jsou zmínky o cukrovce. Když si chci vyhledat něco u nás, narazím nejdřív na stovky odkazů s reklamou na prostředky k hubnutí. O cukrovce se dočtu, až když ji začnu aktivně vyhledávat.*

Nevim, jak by tohle mohli lékaři ovlivnit. Ale možná by nějaký apel zdejších zdravotnických organizací a lékařských sdružení něco zmožl, aby se ta varování k lidem dostala v širší míře.

□ *Určitě ale může něco udělat všeobecný lékař v přímém styku s pacientem. U nás je systém hrazených preventivních prohlídek, při kterých se kontroluje tlak, cholesterol, cukr a prediabetes se dá odhalit celkem snadno.*

V tom jste tady před námi. U nás takto propracovaná a placená prevence není. Pacient jde k lékaři, až když je nemocný.

V USA je od 1965 zákon, že když je člověku 65 let nebo má nějaký zdravotní handicap, vstupuje do federálního programu pojištění Medicare. Tam má nyní také hrazenou první vstupní prohlídku s prvky prevence. Ale není to pro všechny. Jinak mají nárok na preventivní prohlídky jen lidé s dobře placenými pojistkami, nejčastěji od nějakého zaměstnavatele, který si chce hlídat, zda má zdravé zaměstnance. Takže tady máte výhodu, že na prevenci mají nárok všichni a s cukrovkou se dá pracovat zavčasu. Ale stejně je vždycky na pacientovi samotném, jak s těmi informacemi naloží a jestli udělá něco v prevenci nebo se bude správně léčit. Možná, že kdyby cukrovka bolela, pak by se lidé víc snažili, aby bolest odezněla. Ale problém cukrovky je ten, že cukr v krvi nebolí. A lidi tak neupozorňuje, že když se nebudou dobře léčit, přijdou komplikace, že jim za pár let hrozí infarkt nebo že umřou dřív, než by museli. Jestli tohle dokáže lékař pacientovi vysvětlit, je to skvělé. Ale je to umění. (smích) A stejně to definitivní rozhodnutí je vždycky na pacientovi samotném. A mnozí z nich si ani nevyzvednou léky, které jim lékař předepsal. Skoro čtvrtina pacientů to dělá. V USA a nejspíš i tady. Z pacientů, kteří začnou brát léky, jich zhruba polovina přestane léky užívat během prvního roku. Dokonce čtvrtina pacientů během prvního roku přestane užívat inzulín. Čili můžete mít jako lékař vědomost, můžete pacienta vzdělat, můžete mu předepsat skvělé léky, pacient může mít skvělé pojištění, které mu je uhradí. Ale ve chvíli, kdy pacient vyjde ze dveří ordinace, nad tím lékař ztrácí moc a nemůže ho kontrolovat. Ale nedej bože, že se něco stane, pak je na vině lékař.

□ *To je velmi smutná realita. Vidíte cestu, jak z ní ven?*

Jistou budoucnost vidím v dohodách mezi pacientem, lékařem a pojišťovny, ve kterých se pacient zaváže k zodpovědnosti za svoji léčbu. A ty moderní technologie a aplikace, o kterých jsme mluvili, umožní lékařům sledovat, jak se nemoc u pacienta vyvíjí a jak se ten pacient při léčbě chová. A když se ukáže, že ta doporučení poruší nebo nebude brát léky, nebude to odpovědnost lékaře, ale pacienta samotného.

Akutní infekce a riziko infarktu myokardu

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

Ateroskleróza a její komplikace mají všeobecně známé rizikové faktory, jako jsou např. diabetes, kouření, hypertenze a dyslipidemie. Jejich ovlivnění je klíčové v sekundární i primární prevenci akutního infarktu myokardu (AIM).

Souvislost mezi akutním infekčním onemocněním a zvýšením rizika infarktu myokardu je dnes málo známá. Ale již na počátku 20. století byla popsána asociace mezi epidemií chřipky a vznikem akutního infarktu myokardu (podrobně popsáno v citaci 1).

Později byl tento vztah popsán u mnoha dalších onemocnění, jako jsou například bronchopneumonie, akutní bronchitidy atd. Této problematice byl věnován přehledový článek v jednom z letošních prvních čísel New England Journal of Medicine.

Akutní infekce několikanásobně zvyšuje riziko AIM (obr. 1). Toto riziko může být v prvním týdnu po infekci až šestinásobné. Postupně klesá během několika týdnů, ale signifikantně zvýšené je i po dobu několika let. Tolik epidemiologická data.

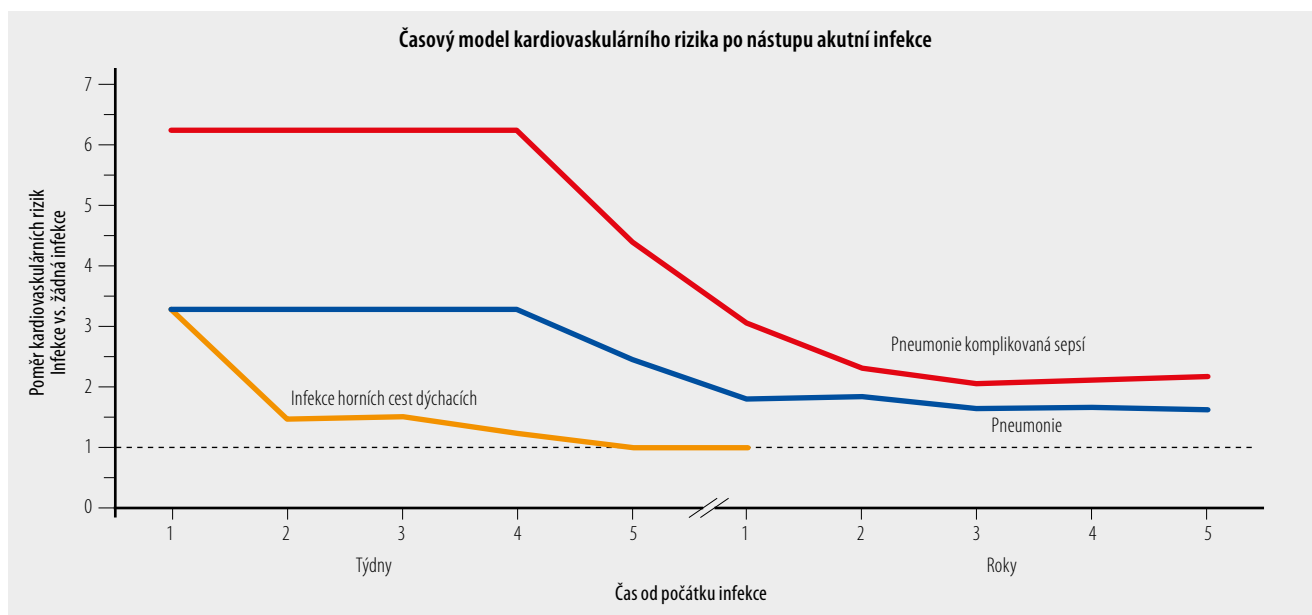
Co se ale vlastně odehrává v aterosklerotickém plátu v návaznosti na akutní infekci? Infekce je obecně prokoagulačním a pro-

trombotickým stavem. Infekce aktivuje geny uplatňující se v agregaci destiček. V plátu nastává výrazně prozánětlivý stav. Vznik infarktu tak vysvětlují změny v samotném plátu, současně ale může jít o infarkt 2. typu, tedy nedostatečné prokrvení při sepsi či pneumonii. Některé infekce, např. pneumokokové, také mohou přímo působit vakuolizaci a destrukci kardiomyocytů se vzestu-

pem troponinu. Takzvaná cytokininová bouře může blokovat přístup kyslíku do mitochondrií. To může vést i k arytmiím a akutnímu srdečnímu selhání.¹

Vakcinace

Z uvedeného vyplývá klíčové opatření v prevenci kardiovaskulárních komplikací



Obr. 1 – Časový model kardiovaskulárního rizika po nástupu akutní infekce. Riziko kardiovaskulární příhody je několikrát vyšší po nástupu respirační infekce než v nepřítomnosti infekce. Riziko kardiovaskulární příhody je úměrné závažnosti infekce. Riziko se vrací do výchozího stavu po dobu několika týdnů po infekci horních cest dýchacích. Doba potřebná k návratu k výchozím hodnotám se však po závažné infekci, jako je pneumonie, prodlužuje. [Upraveno podle citace 1]

infekce a tím je vakcinace. Metaanalýzy ukázaly, že vakcinace proti chřipce může až o 36 % snížit počet případů AIM. Další studie ukázala 17% pokles výskytu AIM po vakcinaci u osob starších 65 let (podrobně v 1).

Snížení rizika infarktu je tedy nepochybně možné vakcinací proti pneumokokům a proti chřipce. U nás je však bohužel toto opatření stále velmi opomíjeno, mimo jiné například u infarktem extrémně ohrožené populace diabetiků. Tomu by mohlo pomoci vzdělávání laické veřejnosti o pro-

blematice vztahu koronárních příhod a infekce.

Chronické infekce a seps

Podobné riziko je známo i u chronických infekcí, např. u HIV pozitivních osob. Podle metaanalýzy² je riziko akutního infarktu u HIV pozitivních dvojnásobné. Významná je otázka dlouhodobě zvýšené mortality po infarktu ve vztahu k sepsi. Pacienti, u kterých byl průběh akutního infarktu myokardu spojen se sepsi, měli ještě po

12 letech 1,78× vyšší mortalitu než ostatní pacienti.³ Analyzován byl přitom vysoký počet téměř 200 tisíc pacientů s infarktem a z nich 7 % mělo septickou komplikaci.

Závěr

Věnovat pozornost vztahu infekčních onemocnění ke koronárním příhodám je tedy nepochybně významné, mimo jiné hlavně proto, že ve vakcinaci rizikových pacientů zejména proti chřipce a pneumokokům máme účinný nástroj, jak rizika snižovat.

Literatura

- Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;380(2):171-176.
- Rao SG, Galaviz KI, Gay HC, Wei J, Armstrong WS, del Rio C, Narayan K MV, Ali MK. Factors associated with excess myocardial infarction risk in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019 Feb 20. doi: 10.1097/QAI.0000000000001996. [Epub ahead of print]
- Liu ES, Chiang CH, Hung WT, Tang PL, Hung CC, Kuo SH, Liu CP, Chen YS, Mar GY, Huang WC. Comparison of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction associated with or without sepsis. *Int J Infect Dis* 2019;79:169-178.

Nové registrace aneb co nám EMA napekla

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie,
3. LF UK, Praha

Evropská léková agentura (EMA) v loňském roce vydala celkem 84 kladných vyjádření k žádostem o novou registraci léčivého přípravku. Ve 42 případech šlo o zcela novou účinnou léčivou látku. Celkový počet se tak sice oproti předchozímu roku lehce snížil (94 rozhodnutí v roce 2017), nicméně i tak počet zcela inovativních látek vzrostl (35 v roce 2017).

Z těchto celou polovinu (21) tvořily přípravky řazené mezi tzv. sirotčí (*orphan drugs*) a ve třech případech šlo o léčivé přípravky pro moderní terapie (ATMP) – voretigen neparovec (genová léčba vrozené Leberovy amaurózy), axicabtagen ciloleucel (tzv. CAR-T léčba B-buněčného lymfomu) a tisagenlecleucel (léčba B-buněčné akutní lymfoblastické leukemie).

Zřejmě není překvapující, že velký podíl nově registrovaných léčiv tvořila ta, která jsou určena k léčbě onkologických onemocnění. I přesto však vzhledem k odlišným legislativním požadavkům byl počet kladných stanovisek ve srovnání s americkým Úřadem pro potraviny a léčiva (FDA) ani ne poloviční (23 versus 59). Vzhledem k nově implementovaným pravidlům, tzv. PRIME (Priority Medicines scheme), by se však daný nepoměr mohl již v tomto roce odstranit anebo alespoň výrazně snížit. Jde o jistou analogii amerického přístupu k inovativně působícím léčivům známého jako tzv. *fast track* (breakthrough therapy designation), jenž zajišťuje vydání rozhodnutí do 60 dnů od podání žádosti.

Politické pozadí

Obě klíčové regulační autority kromě obdobného přístupu k inovativním léčivům spojuje přinejmenším ještě jedna věc. Oběma vrásky na čele vytváří ne zcela jednoduché fungování na politickém pozadí. Rozpočet FDA je nyní držen velmi zkrátka vzhledem k zřejmým vládním škrtnům kvůli přetrvávajícím rozpakům ohledně stavby zdi na mexické hranici, zejména pak stran její smysluplnosti a finančním nákladům (nedávno blokováno Kongresem). Naproti tomu EMA se snažila kompletně přesídliť ze své ještě nedávno aktuální londýnské adresy

kvůli brexitu na pevninskou Evropu, do Amsterdamu. Při stěhování musel být přítom zajištěn kontinuální provoz. Pouze připomeňme, že tato agentura byla založena již v roce 1995 (v té době jako EMEA, European Medicines Evaluation Agency).

Jako aktuální registrační perlička budiž uvedeno kladné stanovisko Komise pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k přípravku užívanému perorálně v tabletové formě jakožto doplňku inzulinoterapie u diabetiků 1. typu. Jde o již dobře známý inhibitor sodíko-glukózového transportéru (SGLT-2) dapagliflozin, tedy antidiabetikum běžně využívané v léčbě diabetiků 2. typu. V nové indikaci, tj. u diabetiků 1. typu, by měl být nasazen v případě, že se nastavenou inzulinoterapií dlouhodobě nedaří dosáhnout adekvátní kontroly glykemie. Rozhodnutí se opírá o závěry klinické studie III. fáze zahrnující 548 nemocných diabetem 1. typu ($n = 548$), přičemž vedle příznivého ovlivnění glykemie jsou akcentovány rovněž pokles tělesné hmotnosti a snížení krevního tlaku.

Současně však EMA nikterak nezastírá již řadu let zmiňované možné riziko diabetické ketoacidózy, jakožto možného nežádoucího účinku typického pro danou podskupinu antidiabetik. V indikacích proto omezuje užívání dané léčby u diabetiků s nadváhou či obezitou. Užívání dapagliflozinu rovněž není doporučeno u diabetiků 1. typu, jejichž stav si nevyžaduje výraznější inzulinoterapii. Po zahájení léčby zůstává nezbytné snažit se kontinuálně optimalizovat inzulinoterapii s cílem snížení rizika možných nežádoucích účinků, jejichž podstata, respektive charakter, musí být nemocným důsledně vysvětleny.

Jak již bylo zmíněno, Evropská léková agentura (EMA) měla v plánu stáhnout se

z Britských ostrovů. Od počátku března tak nově sídlí v Amsterdamu. Ani ruch doprovázející jakékoliv stěhování se však nikterak negativně nepromítl, alespoň zvenčí je to takto patrné, do její běžné každodenní agendy, a sice do registrace léčivých přípravků.

Vybrané novinky

Do klinického užívání konečně vstoupila látka **andexanet alfa**. Zatímco u warfarinu, heparinu a nejnověji i dabigatranu máme k dispozici účinná antidota, v případě xabanů jsme takové látky dosud postrádali. Andexanet alfa je tak prvním **antidotem pro dospělé léčené apixabanem nebo rivaroxabanem**, u kterých se objeví život ohrožující nebo obtížně kontrolovatelné krvácení.

Pozitivní stanovisko získala například **pegvaliasa**. Jde o látku určenou k léčbě **fenylketonuriků** starších 16 let. Jedná se o pegylovanou formu (tj. ve vazbě s polyetylglykolem zajišťujícím delší účinek – analogie např. filgrastim-pegfilgrastim) enzymu fenylalanin amoniumlyázy odpovědného za metabolismus fenylalaninu, čímž významně snižuje jeho plazmatickou hladinu.

Počátkem letošního roku tak bylo vydáno podmíněně schválení týkající se **volanesorsenu**, tedy látky, která je jako první svého druhu určena k léčbě syndromu **familiární chylomikronemie** (FCS), vzácné genetické poruchy spočívající v neschopnosti odbourávat tuky, v důsledku čehož nemocní trpí výraznou hypertriacylglycerolemii s odpovídající symptomatologií zahrnující výrazné bolesti břicha, ataky pankreatitidy, hepatosplenomegalii, diabetes, poruchy pozornosti a paměti či přítomnost xantomů. De facto jde o chimerický antisense

oligonukleotid cílený na mRNA pro apolipoprotein C₃. Až dosud přitom u tohoto onemocnění nebyla k dispozici žádná účinná léčba, a základním terapeutickým opatřením proto byla dieta spočívající ve výrazné restrikci příjmu tuků.

Zajímavou novinkou je jistě **lorlatinib** určený k léčbě nemocných trpících **nemalobuněčným karcinomem plic** (NSCLC). Jeho mechanismus účinku přitom spočívá v inhibici kináz ROS1 a ALK. Pouze pro zajíma-

vost budiž připomenuto, že vzhledem ke své lipofilitě daná látka poměrně snadno přestupuje přes hematoencefalickou bariéru, a je proto zvažováno též její testování v léčbě nádorů postihujících nervovou soustavu.

Klinickému využití se rovněž přiblížila humanizovaná monoklonální protilátka **risankizumab** cílená na interleukin IL-23A. Určená je k léčbě nemocných se středně těžkou až těžkou formou **psoriázy**.

Čilý ruch neutichá ani mezi **antidiabetiky**, o čemž svědčí nově schválený zástupce gliflozinů – **sotagliflozin**. Cílený je nikoliv pouze na diabetiky 2., nýbrž také 1. typu.

K léčbě **komplikované formy chřipky** EMA nově vyjádřila podporu směřovanou k již dříve registrovanému inhibitoru neuraminidázy, **zanamiviru**, stejně tak podpořila schválení **generického paclitaxelu** k léčbě **metastazujícího karcinomu prsu** nebo **nemalobuněčného karcinomu plic**.

Literatura

1. Hendrick RE, Baker JA, Helvie MA. Breast cancer deaths averted over 3 decades. *Cancer* 2019 Feb 11. doi: 10.1002/cncr.31954. [Epub ahead of print].
2. Shi H, Liu J, Tu Y, Freter CE, Huang C. Oolong tea extract induces DNA damage and cleavage and inhibits breast cancer cell growth and tumorigenesis. *Anticancer Res* 2018;38(11):6217-6223.
3. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753-763.
4. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(20):1926-1936.
5. Schmid P, Adams S, Rugo HS. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(22):2108-2121.
6. EMA now operating from Amsterdam. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-now-operating-amsterdam>
7. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en>

Evropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik: 2017–2019

Zkrácené znění původního článku,
následuje komentář s kazuistikami

MUDr. Eva Jirsová
Oddělení farmakovigilance
SÚKL

V informačním zpravodaji SÚKL 1/2019 byl publikován článek zabývající se chinolonovými a fluorochinolonovými antibiotiky (zdroj: MUDr. Eva Jirsová: Nežádoucí účinky léčiv, informační zpravodaj SÚKL 2019;12(1):2–5; <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2019>). Dále uvádíme jeho zkrácenou verzi s následným komentářem MUDr. Michala Prokeše a PharmDr. Josefa Suchopára, doplněným ilustračními kazuistikami.

Fluorochinolony a chinolony jsou syntetická širokospektrální antibiotika, která působí baktericidně, dobře pronikají do tkání a po podání per os se výborně vstřebávají. Chinolonová antibiotika byla vyvinuta koncem padesátých let minulého století, první fluorochinolony vstoupily na trh v osmdesátých letech. Jejich nevýhodou je vzrůstající mikrobiální rezistence a nežádoucí účinky. Během léčby se často nebo méně často mohou objevovat poruchy spánku, bolesti hlavy, závrať, bolesti břicha, průjem, zvracení, kožní vyrážka; vzácně mohou nastat halucinace, deprese, noční můry, poruchy chuti a čichu, senzorické poruchy, poruchy zraku, rovnováhy, zánět šlachy, porucha funkce ledvin či jater; velmi vzácně se může rozvinout periferní neuropatie, křeče, ztráta sluchu, kloubní a svalové obtíže, ruptura šlach (např. Achillovy šlachy), závažné kožní reakce aj.

Nedávno bylo ukončeno celoevropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik z bezpečnostních důvodů, které se zaměřilo na specifické, dosud blíže nepopsané nežádoucí účinky, které mohou být trvalé, často postihují současně více orgánových systémů a vedou k významné invaliditě. Toto přehodnocení se odehrálo na pozadí podobného přezkoumání ve Spojených státech v letech 2015 až 2016, kde bezpečnostní profil fluorochinolonů přitahuje pozornost veřejnosti již řadu let, přinejmenším od vydání knihy Hořké pilulky (Bitter Pills) amerického novináře Stephena Frieda v roce 1998. Jelikož obě přehodnocení byla ostře sledovaná, týkala

se neobvyklých nežádoucích účinků a hlavním zpravodajem evropské procedury byla Česká republika, zaslouží si toto téma podrobnější výklad.

Iniciátorem evropského přehodnocení byla německá léková agentura Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), která v únoru 2017 požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) při Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) o podrobné přehodnocení přínosů léčby chinolony i fluorochinolony ve vztahu k riziku specifických nežádoucích účinků na úrovni EU. Procedura probíhala dle článku 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC. Článek 31 umožňuje jakoukoli změnu registrace léčivého přípravku včetně jejího pozastavení nebo zrušení, v daném případě z bezpečnostních důvodů. Podobně jako v USA byly za rizikové prohlášeny závažné, invalidizující a potenciálně trvalé nežádoucí účinky postihující zejména svaly, klouby, smysly, periferní a centrální nervový systém, včetně reakcí neuropsychiatrických a celkových nespecifických příznaků. SÚKL se do současně o roli hlavního zpravodaje přihlásil a procedura mu byla přidělena. Druhým zpravodajem se stal německý BfArM.

Jedním z nejpracnějších úkolů a klíčovým důkazem pro doporučení změn v používání fluorochinolonových antibiotik byla analýza hlášení podezření na nežádoucí účinky fluorochinolonů z databáze EudraVigilance. K analýze byly vybrány závažné případy zachycené na území Evropského hospodář-

ského prostoru (členské státy EU plus Norsko a Island), jejichž kódování v databázi naznačovalo invalidizující potenciál, tj. významné a dlouhodobé narušení každodenních aktivit: 1. případy způsobující nemožnost/invaliditu, 2. případy s nežádoucími účinky, které vyústily v blíže nespecifikované následky, a 3. případy, kde nežádoucí účinek trval třicet a více dní. Po odstranění duplikátů bylo získáno 2141 takových případů, které byly následně podrobně zhodnoceny.

Celkem bylo nalezeno 286 případů s potvrzenou invaliditou trvající alespoň třicet dní bez jakýchkoli jiných zavádějících faktorů. Pro srovnání: americké FDA v průběhu svého hodnocení identifikovalo 178 obdobných případů na území USA spojených s léčbou (fluoro)chinolony u jinak zdravých Američanů. Údaje shromážděné hodnotitelským týmem SÚKL a nezávisle též německými kolegy z BfArM naznačovaly podobný závěr, k jakému dospělo americké FDA a později i Health Canada a Swissmedic (kanadská a švýcarská léková agentura).

S ohledem na regulační opatření byly hodnocené indikace rozděleny do čtyř kategorií:

1. Závažné či potenciálně závažné infekce, kde nově zjištěné invalidizující nežádoucí účinky mají pouze zanedbatelný dopad na poměr přínosů a rizik (např. závažné infekce kůže a podkoží, kostí a kloubů, nitrobřišní infekce, komplikované močové infekce, infekce u pacientů s poruchami imunity, akutní bakteriální zánět prostaty). Žádná úprava těchto indikací nebyla navržena.

2. Infekce, kde fluorochinolony lze použít až po vyčerpání jiných terapeutických možností: nekomplikovaná cystitida, akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci a chronické bronchitidy, akutní otitis media a akutní bakteriální rhinosinusitida (plus chronická sinusitida léčená pefloxacinem). K těmto indikacím byl navržen dovětek omezující použití fluorochinolonů jako léků poslední volby.

3. Infekce, u nichž je poměr přínosů a rizik negativní a jejichž registrace bude zrušena. Jedná se například o faryngitidu, tonzilitidu, laryngitidu, akutní bronchitidu,

profylaxi cestovatelského průjmu, profylaxi exacerbace rekurentních močových infekcí u žen, vaginitidu, nozokomiální pneumonii a další.

4. Příliš široké a terminologicky nesprávné indikace. U příliš širokých indikací, např. pneumonie bez dalšího upřesnění, respirační infekce, ORL infekce, močové infekce, genitální infekce, gynekologické infekce, bylo navrženo jejich nahrazení užšími indikacemi, ať již s omezením, nebo bez něj. Terminologicky nesprávné indikace musí být odstraněny nebo nahrazeny správnými (užšími) indikacemi.

Závěr

Fluorochinolonová antibiotika zůstávají nepostradatelnými při léčbě mnoha závažných, často život ohrožujících infekcí. Pro své závažné nežádoucí účinky však nemají být předepisována u mírných/nezávažných/obvykle neprogredujících diagnóz. Jejich nedávné evropské přehodnocení navrhuje významné změny lékové dokumentace, zejména omezení indikací v bodě 4.1 SPC, rozšířená varování v bodě 4.4, přidání invalidizujících nežádoucích reakcí do bodu 4.8 a odpovídající změny příbalové informace.

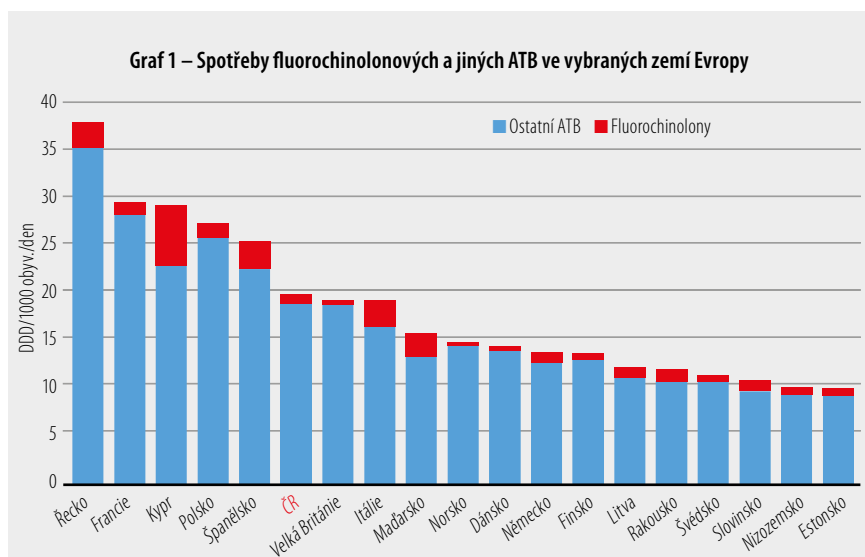
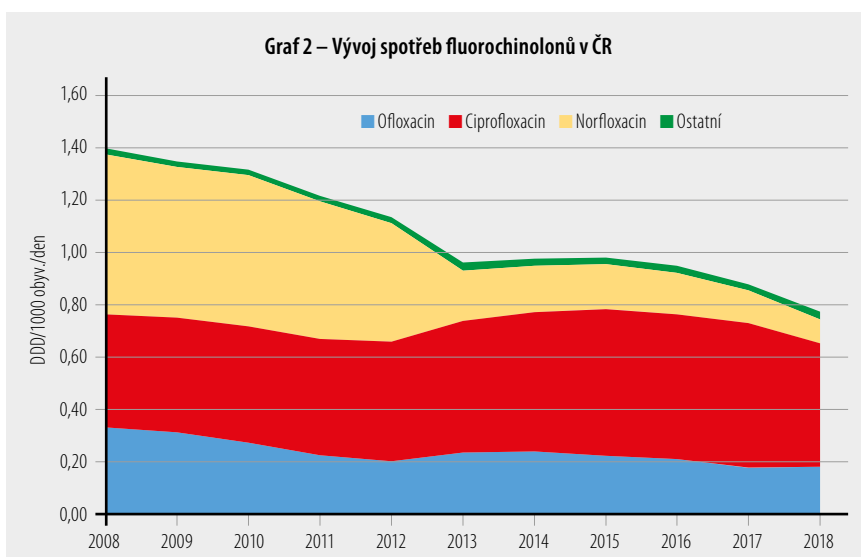
Komentář k článku Evropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik: 2017–2019

MUDr. Michal Prokeš,
PharmDr. Josef Suchopár
DrugAgency, a.s.

Fluorochinolony již několik let patří k antimikrobiálním léčivům, která jsou příliš často předepisována a jejichž spotřebu se řada vyspělých zemí snaží snížit prostřednictvím podpory účelné farmakoterapie. Doporučené postupy v ČR pro léčbu ambulantních infekcí neuvádí fluorochinolony mezi léky první volby u žádné z infekcí.^{2,3,4,5}

Spotřeba fluorochinolonů v ČR v roce 2017 činila 0,96 DDD/TID (denních definovaných dávek na tisíc obyvatel a den), je na 19. místě ze 30 států EU, které dodaly údaje. Na prvním místě je Kypr s 6,21 DDD/TID a na posledním místě je Norsko se spotřebou 0,35 DDD/TID. Celkové spotřeby antibiotik (ATB) ve vybraných státech Evropy znázorňuje graf 1. Je patrné, že průměrně lékaři v ČR nepředepisují chinolony častěji než většina evropských zemí. Z dobře informovaných zdrojů však máme informace, že někteří lékaři dosud mají tato antimikrobiální léčiva v oblibě, neboť dobře pronikají do tkání, jsou levná a u řady běžných infekcí jsou stále ještě účinná (ovšem rezistence mikrobu na ně rychle narůstá).

Graf 2 ukazuje, jakým směrem se ubírá vývoj spotřeb chinolonů v ČR. Předepiso-



vání norfloxacinu, který je užíván u močových infekcí, je podmíněno schválením antibiotického střediska, k tomuto omezení došlo v průběhu roku 2012. Část spotřeb norfloxacinu byla zřejmě přesunuta na ciprofloxacin a další část na cefalosporiny 2. generace, což vzhledem k rezistenci mikrobu nebyla úplně optimální volba.

Závažné nežádoucí účinky fluorochinolonů

Nejčastějšími nežádoucími účinky (dále NÚ), které jsou popisovány v SPC fluorochinolonů, jsou gastrointestinální poruchy, a to nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha. Vyskytují se u 2–20 % pacientů. Závažné ohrožení však představují následující NÚ, které jsou méně časté:

- A. poruchy muskuloskeletálního systému (méně než 1 %),
 B. poruchy nervové soustavy, a to jak CNS (1 až 2 %), tak i periferních nervů,
 C. arytmie typu komorové tachykardie torsade de pointes (TdP), které jsou ještě vzácnější a které jsou zpravidla vyvolány souběhem nepříznivých faktorů, včetně podání dalších léků prodlužujících QT interval.

A. Poruchy muskuloskeletálního systému

Škodlivý vliv fluorochinolonů na pohybový aparát je znám již od uvedení těchto ATB do praxe. Typickým případem je zánět šlach, který může způsobit jejich rupturu, k níž zpravidla dochází u Achillovy šlachy. Toto poškození se může objevit brzy, již během 48 hodin od zahájení léčby fluorochinolony, ale také až za několik měsíců po ukončení léčby. V některých případech je vzniklá ruptura patrná na první pohled, neboť náhle způsobí těžkou poruchu hybnosti, v jiných případech přichází pacient k lékaři pro bolesti pat provázené otokem a ruptura je diagnostikována až zobrazovacími metodami.

V odborných časopisech byla publikována řada takových kazuistik, ve kterých se opakuje stále stejný scénář: Fluorochinolon byl podán pro banální onemocnění dýchacích nebo močových cest, pacient při běžné činnosti náhle ucítil bolest a nemohl hýbat nohou, lékař diagnostikoval rupturu Achillovy šlachy a končetinu fixoval, po 5 týdnech byla sádrová fixace nahrazena ortézou a po dalších několika týdnech došlo ke zhojení. Vzhledem k tomu, že ruptura Achillovy šlachy bývá často oboustranná, je omezení hybnosti pacienta zásadní a může vést i k neblahému konci, jak ukazuje následující kazuistika autorů Gottschalk a Bachman, 2009.⁶

Muž ve věku 91 let, aktivně žijící na farmě, zvládal běžné činnosti včetně obsluhy zemědělských strojů. Užíval léky na hypertenzi, nikdy neutrpěl poškození šlach. Pro zánět průdušek mu byl předepsán levofloxacin 500 mg/den po dobu 7 dní. Sedmý den při rutinní práci na farmě seskočil z traktoru a pocítil náhlou bolest v levé i pravé patě. Nemohl chodit, byl dopraven k lékaři a ten zjistil oboustrannou rupturu Achillovy šlachy. Bylo provedeno znehybnění obou DK sádrovým obvazem na 5 týdnů. Po dalších 4 týdnech byly šlachy zhojeny a pacient mohl chodit v normální obuvi bez ortézy, ale během znehybnění DK začal být apatický, ztratil zájem o okolí i chuť k jídlu. Deset týdnů po ruptuře byla zjištěna ztráta hmotnosti o 11 kg a progredující letargie pacienta. Z těchto důvodů byl hospitalizován, v nemocnici onemocněl

zápalem plic, následně došlo k selhání ledvin a pacient zemřel 11 týdnů po ruptuře Achillovy šlachy.

Poškození šlach fluorochinolonovými antibiotiky není vzácnou příhodou, jak dokládá studie autorů Persson R, Jick S, 2019,⁷ kteří ve Velké Británii provedli šetření nad databází UK Clinical Practice Research Datalink Gold. Bylo identifikováno 740 926 pacientů léčených fluorochinolony, 3957 případů ruptury šlachy (= 1 případ na 187 léčených pacientů). Fluorochinolony samy o sobě prokazatelně způsobily rupturu šlachy u 3,73 pacientů na 10 000 pacientoroků, vyšší četnost byla zjištěna při **současnému užívání kortikoidů**, a to u 21 pacientů na 10 000 pacientoroků. Vyšší riziko bylo též zjištěno u pacientů ve věku 60 a více let a u žen. **I když převažovali pacienti s rupturou Achillovy šlachy, byly popsány i ruptury dalších šlach, např. šlachy bicepsu.**

B. Poruchy nervové soustavy

Beatrice Golomb se spolupracovnicí v roce 2015 publikovali sérii čtyř kazuistik pacientů, u nichž fluorochinolony způsobily trvalé těžké zhoršení zdravotního stavu, které vedlo k **částečnému nebo plnému invalidnímu dýchodu**. Muž ve věku 46 let, který vykonával odpovědné zaměstnání náročné na fyzickou zdatnost, užíval levofloxacin 750 mg denně po dobu 21 dní pro epididymitidu. Již během užívání levofloxacinu se dostavily bolesti končetin a únava, po léčbě se intenzita těchto potíží zvyšovala, došlo ke svalovým atrofiím a dostavily se poruchy kognice a deprese. Před léčbou fluorochinolony denně ujel 10 mil na kole, poté však vzdalenost musel postupně zkracovat, pak místo jízdy začal chodit, posléze se maximální délka chůze bez zastavení zkrátala na 33 metrů. Periferní neuropatie byla

provázena chronickou bolestí rezistentní na klasická analgetika i na analgetika adjuvantní. Po 5 letech musel odejít do **předčasného dýchodu**.

Graf 3 ukazuje četnost nežádoucích účinků nervových nebo psychických, jak je zjistili Tomé et al.⁹ Nejčastěji byly popsány závratě, bolesti hlavy a poruchy spánku (nespavost v noci a ospalost během dne). Méně často byla popsána deliria, agitace, zmatenost, projevy psychózy a záchvaty epileptického charakteru.

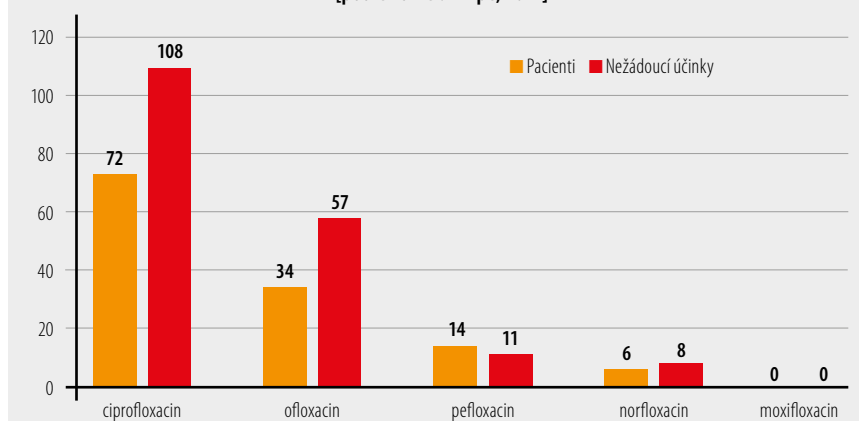
Frekvence NÚ prezentovaných v grafu 3 závisela **především na frekvenci předepisování**. Autoři upozorňují, že spotřeby pefloxacinu a moxifloxacinu jsou velmi malé a nízké byly i u norfloxacinu, který není v řadě států registrován nebo je jeho užívání omezeno. Nelze tedy předpokládat, že by moxifloxacin byl bezpečnější než jiné fluorochinolony (nyní známe i případy poškození pacientů moxifloxacinem).

C. Prodloužení QT intervalu

Prodloužení QT intervalu samo o sobě pacienty nijak neomezuje, ale je to varovné znamení, které upozorňuje na zvýšené riziko vzniku potenciálně fatální arytmie torsade de pointes (TdP). Na vzniku takové arytmie se kromě léků většinou podílí řada faktorů, například hypokalemie, hypertrofie myokardu a určité genetické predispozice.^{10, 11} Léky prodlužující QT interval zahrnují kromě fluorochinolonů i makrolidová ATB, antiarytmika třídy Ia a III (typicky amiodaron), většinu antipsychotik, tricyklická antidepresiva, citalopram, escitalopram a donepezil, sedativní antihistaminika (1. generace) a řadu dalších léků, **většinou jsou tyto vlastnosti popsány v SPC příslušných přípravků.**

Abo-Salem se spolupracovnicí¹² shromáždili publikované kazuistiky arytmií způsobených antimikrobiálními léčivými

Graf 3 – Popsané případy nervových nebo duševních nežádoucích účinků fluorochinolonů [podle Tomé a Filipe, 2011]



Tabulka 1 - Charakteristiky pacientů, u kterých fluorochinolony způsobily život ohrožující arytmií [podle Abo-Salem, 2014]

Počet pacientů	34
Medián věku	68 let
Procento žen	65 %
Onemocnění srdce	71 %
Porucha mineralogramu	21 %
Léková interakce	50 %
QTc před léčbou (medián)	444 ms
Maximální délka QTc (medián)	590 ms
Torsade de pointes	79 %
Smrt	9 %

tabulka 1 ukazuje charakteristiky pacientů, u nichž arytmie byla způsobena fluorochinolony. Nejvíce případů způsobil ciprofloxacin ($n = 12$) a levofloxacin ($n = 9$). Zhruba v polovině případů se na vyvolání arytmiie podílely další současně užívané léky, v takových případech šlo zřejmě o potenciaci jejich **proarytmogenních účinků**, a tedy lékovou interakci. Z tabulky je zřejmé, že rizikovými faktory bylo ženské pohlaví a již existující onemocnění srdce. Porucha mine-

ralogramu byla v tomto souboru atypicky nízká, pouze ve 20 % případů. Výchozí délka QT intervalu nebyla vysloveně patologická, ale byla vyšší, než je ve zdravé populaci běžné.

Keivanidou et al.¹⁵ popisují případ ženy ve věku 70 let, která nikdy neměla srdeční onemocnění a která náhle začala pociťovat bušení srdce. V nemocnici lékaři zjistili fibrilaci síní s rychlým převodem na komory a pacientce podali antiarytmikum amiodaron a digoxin. Po zrušení arytmiie bylo v rámci udržovací léčby zahájeno podávání sotalolu (antiarytmikum III. třídy a zároveň betablokátor). Den poté se dostavily příznaky cholecystitidy, byla zahájena léčba ciprofloxacinem (který je v ČR nejčastěji předepisovaným fluorochinolonom). Již za 12 hodin po první dávce tohoto léku upadla pacientka do bezvědomí, na EKG byla zjištěna komorová arytmie torsade de pointes. Pacientka byla přímo ohrožena na životě, lékaři ihned začali s resuscitací, díky tomu pacientka přežila. Dotyčnou arytmií torsade de pointes způsobilo s největší pravděpodobností současné podávání sotalolu a ciprofloxacinu (antibiotika), tedy léková interakce. Pacientka měla štěstí, že dostala zánet žlučníku již před propuštěním z nemoc-

nice, protože kdyby ciprofloxacin začala užívat až doma, mohla na náhle vzniklou arytmií zemřít. Smutné je, že v takovém případě by patrně nebylo možno určit skutečnou příčinu smrti ani pitvou. Řada lékařů se dosud domnívá, že taková úmrtí jsou extrémně vzácná, riziko arytmiie torsade de pointes podceňují a neprovádí běžně dostupná potřebná opatření, která by riziko těchto arytmií a následných úmrtí pacienta snížila (EKG a mineralogram před zahájením a po zahájení rizikové kombinace léků).

Shrnutí a závěr

Fluorochinolony jsou účinná antibiotika, ale jejich podávání je spojeno se závažnými nežádoucími účinky, a to zejména muskuloskeletálního systému a nervové soustavy, a je třeba se obávat i vzácné, ale potenciálně fatální arytmiie torsade de pointes. Kromě toho rezistence mikrobů na fluorochinolony narůstá. Ve většině případů máme možnost podat jiná, bezpečnější ATB, ale u určitých závažných infekcí tuto možnost nemáme a musíme fluorochinolony podat, pokud ovšem nebudou vyvolávající patogeny na fluorochinolony rezistentní.

Literatura

- Jirsová E, et al. Nežádoucí účinky léčiv, informační zpravodaj SÚKL 2019;12(1):2-5 (<http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2019>).
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči. Dostupné na <http://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>. Vstup 6. 4. 2019.
- Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči. Dostupné na <http://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>. Vstup 6. 4. 2019.
- Nýč O, Urbášková P, Marešová V, a kol. Konsensus používání antibiotik III. Chinolony. Prakt Lék 2006;86(10):570-574.
- Karen I, Kolek V, Matoušková M, et al. Antibiotická terapie respiračních, močových a kožních infekcí v ordinaci všeobecného praktického lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, SVL, 2018 (<https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-Antibioticka-terapie.pdf>).
- Gottschalk AW, Bachman JW. Death following bilateral complete Achilles tendon rupture in a patient on fluoroquinolone therapy: a case report. J Med Case Rep 2009;3:1. doi: 10.1186/1752-1947-3-1.
- Persson R, Jick S. Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. Br J Clin Pharmacol 2019 Jan 25. doi: 10.1111/bcp.13879 (Epub ahead of print).
- Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. BMJ Case Rep 2015 Oct 5;2015. pii: bcr2015209821. doi: 10.1136/bcr-2015-209821.
- Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. Drug Saf 2011;34:465-488.
- Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. Med Praxi 2014; 11(1):34-39.
- Woosley RL, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley D a Romero KA. (www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, (vstup 6. 4. 2017), AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755.
- Abo-Salem E. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. Cardiovasc Ther 2014;32(1):19-25.
- Keivanidou A, Arnaoutoglou C, Krommydas A, et al. Ciprofloxacin induced acquired long QT syndrome in a patient under class III antiarrhythmic therapy. Cardiol J 2009;16(2):172-4.

Dovolujeme si Vás pozvat na



20. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY

Hematologie 2020 Post-ASH

22.–23. 1. 2020

Clarion Congress Hotel Prague
(Freyova 33, Praha 9 – Vysočany)

Pořadatel:

SPOLEK ČESKÝCH LÉKAŘŮ
V PRAZE ČLS JEP



pod záštitou:

České hematologické společnosti ČLS JEP

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

ve spolupráci s:

I. interní klinikou - klinikou hematologie VFN
a 1. lékařské fakulty UK v Praze

Ústavem hematologie a krevní transfuze

Klinikou dětské hematologie a onkologie FN Motol
a 2. lékařské fakulty UK v Praze

Interní hematologickou klinikou FN Královské Vinohrady
a 3. lékařské fakulty UK v Praze

[Více informací na: www.phd2020.cz](http://www.phd2020.cz)



Otitis media acuta

rychlý přehled poznatků

Za článkem následuje komentář

Heidi L. Gaddey, MD

David Grant Medical Center, Travis Air Force Base, California

Matthew Thomas Wright, DO

University of Nebraska Medical Center/Offutt Air Force

Base Family Medicine Residency, Omaha, Nebraska

Tracy N. Nelson, MD

University of Nebraska Medical Center/Offutt Air Force

Base, Omaha, Nebraska, and the Uniformed Services

University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

Akutní zánět středního ucha (OMA, otitis media acuta) je nejčastější diagnózou u dětí při akutních návštěvách v nemocnici. Do tří let věku prodělá 50–85 % dětí minimálně jednu příhodu OMA. Příznaky mohou zahrnovat bolest ucha (tření, tahání nebo držení ucha může být známkou bolesti), horečku, podrážděnost, výtok z ucha, nechutenství a někdy zvracení nebo letargii. OMA je diagnostikován u symptomatických dětí se středně těžkým až těžkým vyklenutím tympanické membrány nebo s čerstvým výtokem z ucha (který není způsoben akutním zánětem zevního zvukovodu) a u dětí s mírným vyklenutím tympanické membrány a s časným nástupem bolesti ucha (do 48 hodin) nebo výrazným erytémem bubínku. Terapie zahrnuje léčbu bolesti a další sledování nebo antibiotika, v závislosti na věku pacienta, závažnosti symptomů a s ohledem na to, zda je OMA jednostranný nebo oboustranný. Pokud se používají antibiotika, v první linii léčby se podává amoxicilin ve vysokých dávkách (80 až 90 mg na kilogram denně ve dvou rozdělených dávkách). V případě, že pacient užíval amoxicilin na OMA v předchozích 30 dnech nebo pokud má souběžnou hnisavou konjunktivitidu, používá se amoxicilin/klavulanát. Cefdinir nebo azitromycin by měl být antibiotikem první linie u pacientů s alergií na penicilin a cefalosporiny. U dětí se třemi nebo více epizodami OMA do šesti měsíců nebo se čtyřmi epizodami do jednoho roku či s jednou epizodou v předchozích šesti měsících by měly být zváženy tympanostomické trubičky (ventilační). Riziko OMA mohou snížit pneumokokové a chřipkové vakcíny a výlučné kojení nejméně do šesti měsíců věku dítěte.

Akutní zánět středního ucha (OMA) je běžně diagnostikován u dětí v ordinacích primární péče. Rovněž přispívá k předepisování antibiotik a zvyšování léčebných nákladů v dětské populaci.¹ Tento článek poskytuje shrnutí a přehled nejnovějších poznatků, které slouží k diagnostice a léčbě OMA.

Epidemiologie

OMA je nejčastěji stanovenou diagnózou u dětí při akutních návštěvách v nemocnici, což představuje každoročně celkem 13,6 milionu návštěv dětí v ordinacích.¹

- Výskyt OMA vrcholil mezi 6 a 15 měsíci věku.²

- OMA je o něco častější u chlapců než u dívek.²
- Do tří let věku prodělá 50 % až 85 % dětí minimálně jednu příhodu OMA. Avšak po 24 měsících riziko klesá se zvyšujícím se věkem.^{2,3}

Rizikové faktory pro OMA jsou uvedeny v tabulce 1.^{2,4} Nejběžnějšími příčinnými bakteriálními druhy jsou *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*.^{5,6}

Diagnóza

- Kromě bolesti ucha je OMA obvykle provázen horečkou, podrážděností, výtokem

z ucha, nechutenstvím a někdy zvracením a letargií.²

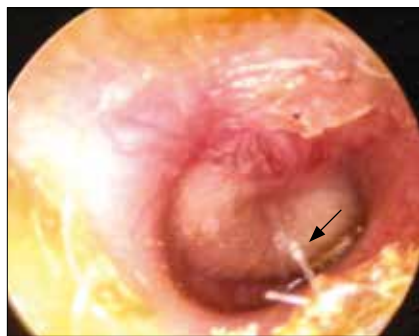
- Diagnóza se stanovuje klinicky na základě běžných symptomů a nálezů při vyšetření tympanické membrány.⁷
- OMA je diagnostikován u symptomatických dětí se středně těžkým až těžkým vyklenutím tympanické membrány (obr. 1)⁴ nebo s čerstvým výtokem z ucha (který není způsoben akutním zánětem zevního zvukovodu).⁷ Může být také diagnostikován u dětí s mírným vyklenutím bubínku a bolestmi ucha v posledních 48 hodinách nebo s nálezem intenzivního erytému tympanické membrány. Bolest ucha lze předpokládat u nemluvicích dětí, pokud jsou podrážděné, drží si, tahají nebo třou ucho.⁷

Pozn.: Tento článek splňuje kritéria AAFP pro další vzdělávání lékařů (CME). Zveřejněním autorů: žádné relevantní finanční vztahy.

Tab. 1 - Rizikové faktory pro akutní zánět středního ucha u dětí

Neovlivnitelné rizikové faktory
Věk mladší než pět let
Kraniofaciální abnormality
Rodinná anamnéza ušních infekcí
Nízká porodní hmotnost (méně než 2,5 kg)
Mušské pohlaví
Předčasný porod (do 37 týdnů těhotenství)
Předchozí ušní infekce
Nedávná virová infekce horních cest dýchacích
Bílá etnika
Potenciálně ovlivnitelné rizikové faktory
Vystavení tabákovému kouři nebo znečištění ovzduší
Faktory zvyšující „přelidněnost“ prostoru (např. chladné období, nízká socioekonomická úroveň, denní péče/škola)
Gastroezofageální reflux
Nedostatek kojení
Používání dudlíku po šesti měsících věku
Krmení na zádech z láhve

Informace z odkazů 2 a 4.



Obr. 1 – Otoskopický pohled na akutní zánět středního ucha ukazující vypouklou tympanickou membránu (šipka). [Přetištěno se souhlasem Harmes KM, Blackwood RA, Burrows HL, et al. Otitis media: diagnosis and treatment [published correction appears in *Am Fam Physician* 2014;89(5):318]. *Am Fam Physician* 2013;88(7):436.]

- OMA by neměl být diagnostikován bez důkazu efuze středního ucha na pneumatické otoskopii nebo tympanometrii.⁷
- Zánět středního ucha s výpotkem je často chybně diagnostikován jako OMA. Otitis media s výpotkem lze při fyzikálním vyšetření rozlišit neutrální nebo zataženou (ne vyklenutou) tympanickou membránou s jantarovým nebo modrým (nikoli bílým nebo světle žlutým) odstínem. Tekutina však může být přítomna v obou případech.⁸
- Pneumatická otoskopie by měla být použita pro hodnocení tympanické membrány.^{4,7} Pneumatická otoskopie má až 94% senzitivitu a 90% specifitu pro identifikaci výtoku středního ucha.^{4,9}
- Tympanometrie může být použita jako doplněk k pneumatické otoskopii. Tympanometrie je určující v 70–94 % a v 90 % umožní odhalit přítomnost výpotku.^{4,9}

• Tympanocentéza je diagnostický standard pro identifikaci původců bakterií v tekutině středního ucha. Tento postup je však na klinice primární péče nepraktický a málokdy mění počáteční léčebný postup, protože běžné bakteriální patogeny jsou předvídatelné.⁵ Tympanocentéza však může posloužit jako vodítko léčby u dětí s přetrvávajícími závažnými příznaky navzdory vícenásobné léčbě antibiotiky. Pomůže identifikovat problematický patogen a jeho citlivost na antibiotika.⁷

Léčba

Tabulka 2 uvádí seznam léčebných strategií na základě věku, symptomů a nálezů fyzického vyšetření.

Tab. 2 - Doporučení pro počáteční léčbu OMA u dětí ve věku šesti měsíců a starších

Výsledky vyšetření	Léčba
OMA s výpotkem	Antibiotická terapie
OMA se závažnými příznaky* nebo pokud nelze zaručit následnou kontrolu	Antibiotická terapie
Oboustranná OMA bez výpotku	Šest měsíců až dva roky: antibiotická terapie
	Dva roky a starší: antibiotická terapie nebo pozorování bez počáteční antibiotické léčby [†]
Jednostranná OMA bez výpotku	Antibiotická terapie nebo sledování bez počáteční antibiotické léčby [†]

OMA = otitis media acuta

*Dítě s klinickými příznaky infekce, přetrvávající bolest ucha trvající déle než 48 hodin nebo teplota 39 °C nebo vyšší během předchozích 48 hodin.

[†]Musí být zaveden mechanismus, který zajistí následné sledování do 48 až 72 hodin.

(Upraveno se svolením Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. Diagnostika a léčba akutního zánětu středního ucha [publikovaná korektura v časopisech *Pediatrics* 2014;133(2):346]. *Pediatrics* 2013;131(3):e976.

Antibiotická léčba

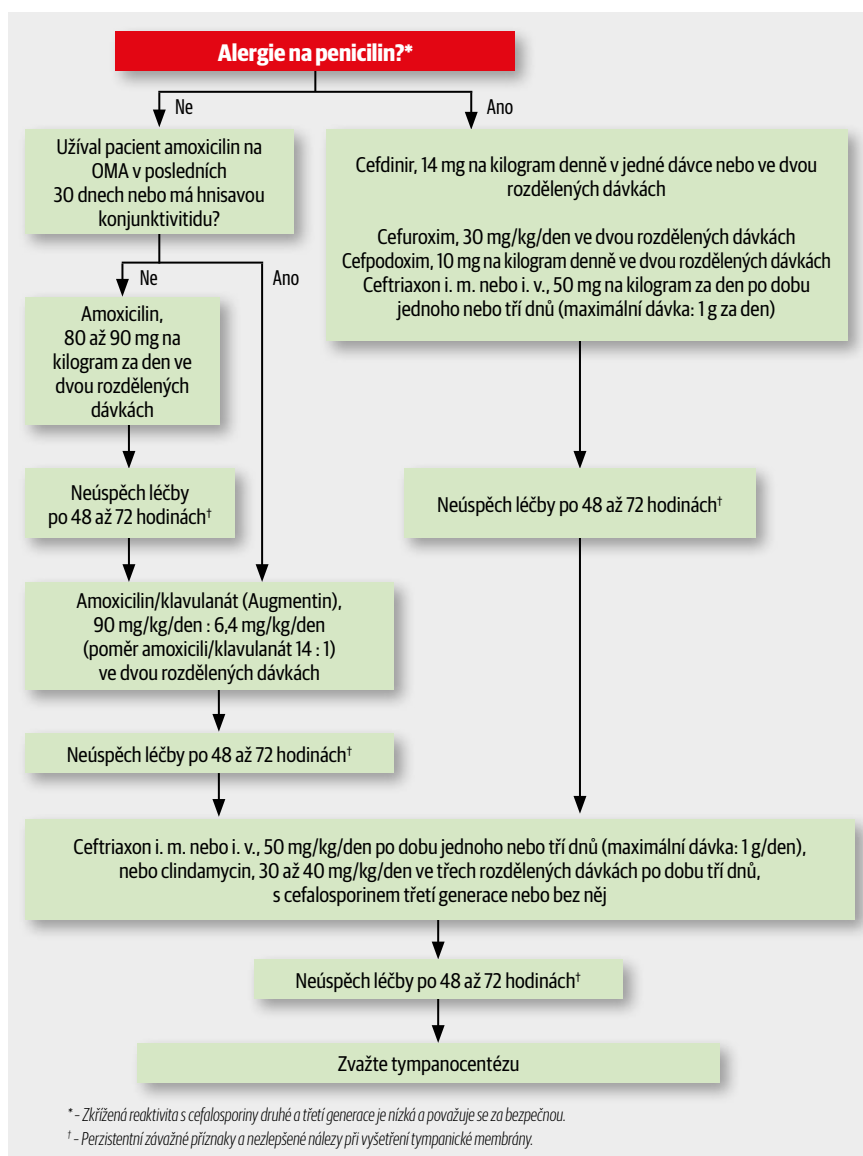
- OMA je správně rozpoznána u 81 % dětí bez antibiotické léčby a u 93 % na antibiotické léčbě.¹ Antibiotická léčba má pouze omezené indikace a musí se brát zřetel na její potenciální nepříznivé účinky, jako jsou vyrážka, zvracení nebo průjem.¹⁰
- Antibiotická léčba OMA u dětí snižuje časnou bolest (do 24 hodin), ztrátu sluchu po třech měsících nebo recidivu do 30 dnů.¹⁰
- Antibiotická léčba má příznivý účinek na bolest po 24 hodinách (až 12 dní), počet perforací tympanické membrány a kontralaterální zánět středního ucha.¹⁰ Největší prospěch z antibiotik mají děti mladší

dvou let s bilaterálním zánětem středního ucha nebo zánětem středního ucha s výtokem.¹⁰

- Pokud se antibiotika používají pro léčbu OMA, je první volbou vysokodávkovaný amoxicilin (80 až 90 mg na kilogram denně ve dvou rozdělených dávkách), pokud dítě neuzívalo antibiotika na OMA v předchozích 30 dnech, nemá hnisavý zánět spojivek nebo nemá alergii na penicilin.⁷
- U dětí s OMA s nižším rizikem by mělo být zváženo pouhé sledování po dobu 48 až 72 hodin s odloženým nasazením antibiotik.^{7,10}
- Amoxicilin/klavulanát (Augmentin) by měl být počátečním antibiotikem pro děti, které užívaly amoxicilin pro OMA v předchozích 30 dnech nebo které mají hnisavou konjunktivitidu.⁷
- Intramuskulární ceftriaxon v jedné dávce je stejně účinný jako amoxicilin pro izolované epizody OMA. Nicméně ceftriaxon by neměl být používán jako léčba první volby, protože v případě selhání léčby existují jen omezené možnosti.⁷
- Cefdinir nebo azitromycin (Zithromax) by měl být antibiotikem první volby u pacientů s alergií na penicilin a s rizikem alergie na cefalosporin.
- Selhání antibiotika je definováno jako diagnóza OMA do 30 dnů po zahájení léčby nebo závažné příznaky, které nezmizí do 48 až 72 hodin od zahájení léčby, a nezlepšené nálezy při vyšetření tympanické membrány.⁷
- Nedostatečné rozpoznání OMA je spíše podružné ve srovnání s nárůstem *H. influenzae* nebo *M. catarrhalis* produkujících beta-laktamázu; v případě selhání amoxicilinu by měl být k léčbě použit amoxicilin/klavulanát.⁷
- Délka léčby závisí na věku pacienta a závažnosti symptomů. Pokud je dítě mladší než dva roky nebo má závažné příznaky, doporučuje se 10denní léčba antibiotiky. Pětiletý až sedmidenní cyklus je účinný, pokud je dítě starší dvou let a nemá závažné příznaky.⁷
- Obrázek 2 představuje algoritmus pro léčbu OMA u dětí vyžadujících antibiotika.⁷

Mírnění bolesti

- U dětí s OMA by měla být podle potřeby léčena bolest.⁷ Monoterapie perorálním ibuprofenem nebo paralenem poskytuje krátkodobou (méně než 48 hodin) úlevu od bolesti ucha. Nejsou dostatečné důkazy o tom, že by některý z těchto léků byl lepší než druhý nebo že kombinovaná terapie poskytuje od bolesti větší úlevu.¹¹ Pečující osoby by měly být informovány



Obr. 2 – Algoritmus pro léčbu OMA u dětí vyžadujících antibiotika (OMA = akutní zánět středního ucha, i. m. = intramuskulárně, i. v. = intravenózně) [Informace z odkazu 7]

o správném použití těchto léků proti bolesti.⁷

- V některých studiích bylo zjištěno, že topické anestetické ušní kapky a naturopatické ušní kapky snižují bolest, ale celkový důkaz není dostačující k tomu, aby bylo doporučeno rutinní použití.^{12, 13} Je třeba se jim vyhnout, pokud existují obavy z perforace tympanické membrány.⁷
- Existují omezené důkazy o výhodách prostředků lidového léčitelství, jako je vnější aplikace tepla nebo chladu a olejové kapky do vnějšího zvukovodu.⁷
- U dětí mladších dvou let je vhodné po OMA naplánovat kontroly a sledovat stav, aby se zajistilo vymizení tekutiny středního ucha. U dětí starších dvou let bez naplánovaných kontrol a u dětí s opakujícím se OMA by mělo být zvaženo přehod-

nocení do tří měsíců od ukončení léčby, aby se zajistilo vyřešení výtoku středního ucha.¹⁴

Prevence

- Náchylnost k OMA je komplikovaná a zcela jasná, pravděpodobně zahrnuje kombinaci genetických a anatomických faktorů a vliv životního prostředí.²
- Předchozí heptavalentní pneumokoková vakcína snížila relativní riziko OMA o 5 % až 6 % u vysoce rizikových dětí a až o 6 % u dětí s nízkým rizikem. U OMA způsobeného konkrétně pneumokokem bylo snížení relativního rizika 20 % až 25 %. Je obtížné posoudit účinek současné 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (Prevnar 13) na prevenci OMA, ale

nedávná studie ukázala, že dalších šest sérotypů má za následek 86% snížení rizika pneumokokové specifického OMA ve středoušní tekutině ve srovnání s heptavalentní vakcínou.¹⁶ Podle Poradního výboru pro imunizační postupy by měly být proti pneumokokům očkovány všechny děti.¹⁷

- OMA často následuje po virové infekci horních cest dýchacích. Očkování proti chřipce vede ke 4% snížení epizod OMA a k 30% až 55% snížení OMA během období respiračních onemocnění.^{7, 18} Děti starší šesti měsíců by měly podstupovat roční očkování proti chřipce.¹⁹
- Kojení snižuje riziko OMA. Delší doba kojení poskytuje větší ochranu dětem mladším než dva roky.²⁰ Výlučné kojení do věku šesti měsíců snižuje riziko o 43 %.^{7, 20}
- Xylitol (žvýkačka, pastilky nebo sirup) snižuje výskyt OMA u dětí navštěvujících školní či předškolní zařízení o 25 %. Důkazy o prospěšnosti xylitolu u dětí náchylných k zánětu středního ucha nebo u dětí s akutní infekcí dýchacích cest ovšem nejsou přesvědčivé. Mezi nežádoucí účinky xylitolu patří bolest břicha a vyrážka.²¹ Aby byl xylitol účinný po celé období respiračního onemocnění, musí být používán vícekrát denně, což lze ale těžko dodržet.²²
- Důkazy o přínosu zinku pro prevenci OMA u zdravých dětí do 5 let jsou nepřesvědčivé.²³
- V prevenci OMA existují pouze slabé důkazy pro vyloučení expozice tabákovému kouři, zamezení krmení lahví na zádech a snížení nebo vyloučení používání dudlíku po šesti měsících věku. Ovšem vzhledem k ohrožení celkového zdraví se doporučuje nevystavovat děti tabákovému kouři.^{7, 24}

Opakující se OMA

- Doporučení na otolaryngologii pro případné umístění tympanostomické trubičky by mělo být zvaženo u dětí se třemi nebo více epizodami OMA během šesti měsíců nebo čtyřmi epizodami během jednoho roku s jednou epizodou v předchozích šesti měsících.⁷
- Tympanostomické trubičky by neměly být aplikovány dětem s recidivujícím OMA, pokud otolaryngologické vyšetření neprokáže výtok ve středním uchu.²⁵
- Možné dlouhodobé následky po aplikaci tympanostomických trubiček zahrnují konstrukční změny na bubínku, jako je například fokální atrofie, tympanoskleróza, retrakční kapsy, chronická perforace, cholesteatom a chronická otorea.²⁶ Tato rizika

Doporučené postupy v léčbě infekčních chorob

Doporučení Choosing Wisely Campaign

Doporučení	Sponzorující organizace
Nepředepisujte antibiotika na zánět středního ucha u dětí ve věku od 2 do 12 let s nezávažnými příznaky, pokud je přiměřená možnost sledování	American Academy of Family Physicians

Zdroj: Více informací o Choosing Wisely Campaign na <https://www.choosingwisely.org>.
Podpůrné citace a doporučení týkající se primární péče <https://www.aafp.org/atp/recommendations/search.htm>.

- (včetně snížených studijních výsledků, potíží s vestibulárním systémem, problémů s chováním a celkově sníženou kvalitou života) by měla být posuzována v porovnání s rizikem chronického zánětu středního ucha s výpotkem.²⁵
- Profylaktická antibiotika by neměla být pro snížení frekvence epizod OMA předepisována. Jejich účinnost nebyla prokázána a zvyšují míru mikrobiální rezistence.⁷

Zvláštní doporučení pro kojence

- Kojenci do osmi týdnů věku jsou vystaveni většímu riziku závažných následků OMA, včetně sepse, meningitidy a mastoiditidy.⁴
- Streptokoky skupiny B, gramnegativní enterální bakterie a *Chlamydia trachomatis* jsou běžné patogeny, které se nacházejí v tekutině středního ucha novorozenců mladších než dva týdny. U novorozenců mladších než dva týdny s horečkou a se zjevným OMA by měla být léčena sepse.^{26, 27} Měla by být zahájena léčba antibiotiky, u novorozenců do dvou týdnů věku je antibiotikem první linie amoxicilin.^{26, 27}

Zvláštní doporučení pro dospělé

- Léčba OMA u dospělých je do značné míry odvozena ze studií léčby u dětí, jako antibiotikum první linie je doporučen amoxicilin.
- Nejsou k dispozici žádné údaje o pouhém sledování namísto léčby u dospělých s OMA. Dospělí by proto měli být léčeni antibiotiky již v počáteční fázi, aby se předešlo komplikacím.
- Dospělí s recidivujícím OMA (více než dvě epizody ročně) nebo se zánětem středního ucha s výpotkem přetrvávajícím déle než šest týdnů by se měli obrátit na otolaryngologa, který by měl provést vyšetření na mechanickou obstrukci Eustachovy trubice.⁴

Praktická doporučení

- K umožnění vizualizace tympanické membrány by měly být provedeny pokusy o bezpečné odstranění obstrukce ušním mazem za použití ceruminolytik, výplachem nebo mechanicky. Žádné ceruminolytikum nebylo vyhodnoceno jako nejvhodnější.²⁸ Pokud vizualizace zůstává obtížná, měl by se pokus o odstranění ceruminu opakovat další den nebo by měl být pacient předán otolaryngologovi.²⁹
- Tympanometrie může být obtížná u malých dětí. Pokud nelze získat odpovídající hodnoty, měl by být odstraněn cerumen a měla by být zajištěna správná poloha sondy, poté by měla být znovu provedena tympanometrie. Pokud se to nezdaří, může lékař sledovat pohyb tympanické membrány při insuflaci.
- Před diagnostikováním OMA je třeba odlišit další příčiny bolesti uší a erytému tympanických membrán včetně cévního městnání od pláče, virové a hemoragické myringitidy a aberantních cév tympanické membrány.³¹
- Rodiče by měli být upozorněni, že horečky a bolest uší mohou přetrvávat 48 až 72 hodin po zahájení léčby antibiotiky. Rodiče by však měli okamžitě vyhledat lékařskou péči, pokud dítě zvrací nebo má

vyšokou horečku, bolesti hlavy či bolest za uchem.

Tento článek aktualizuje předchozí články k tomuto tématu autorů Harmes et al.⁴; Ramakrishnan et al.³²; a Pichichero³³.

Zdroje: Vyhledávání PubMed bylo provedeno v *Clinical Queries* s použitím klíčových slov *pediatrické, dětské, akutní zánět středního ucha, hodnocení, léčba a léčba antibiotiky*. Zkontrolovali jsme aktualizovanou zprávu *Agency for Healthcare Research a Quality Evidence Report* o léčbě OMA, která zahrnovala systematický přezkum literatury do října 2018. Prozkoumány byly také *Essential Evidence Plus, Clinical Evidence, Google Scholar* a databáze *Cochrane*. Prohledávány byly rovněž referenční seznamy načtených článků v období září až říjen 2018 a květen 2019.

Publikovaný článek reprezentuje názory autorů a neodráží oficiální stanovisko vlády USA, ministerstva obrany nebo ministerstva letectva.

Článek v původním znění

Am Fam Physician 2019;100(6):350–356.

Publikováno se souhlasem AAFP.
Chráněno autorským právem.

Klíčová doporučení pro praxi

Klinická doporučení	Hodnocení kvality důkazů	Komentáře
OMA je diagnostikována u asymptomatických dětí se středně těžkým až těžkým vyboulením tympanické membrány nebo s čerstvým výtokem z ucha (který není způsoben akutní otitis externa) a u dětí s mírným vyboulením a s časným nástupem bolesti ucha (méně než 48 hodin) nebo intenzivním zarudnutím bubínku. ⁷	C	Postupujte podle pokynů AAP, které jsou založeny na konzistentních důkazech z pozorovacích studií
Pneumatická otoskopie s tympanometrií nebo bez ní by měla být použita k posouzení stavu tympanické membrány u pacientů s podezřením na OMA. ^{7,9}	C	Názor odborníka a postup podle pokynů AAP, které jsou založeny na konzistentních důkazech z pozorovacích studií
Pokud se používají antibiotika, v první linii léčby se podává amoxicilin ve vysokých dávkách (80 až 90 mg na kilogram denně ve dvou rozdělených dávkách). ⁷	C	Postupujte podle pokynů AAP, které jsou založeny na konzistentních důkazech z pozorovacích studií
U dětí s nižším rizikem OMA zvažte po dobu 48 až 72 hodin sledování s odložením antibiotické terapie. ^{7,10}	B	Postupujte podle pokynů AAP, které jsou založeny na konzistentních důkazech z pozorovacích studií Cochranovy databáze antibiotik pro akutní zánět středního ucha u dětí
U dětí s OMA by měla být podle potřeby léčena bolest. ⁷	C	Postupujte podle pokynů AAP, které jsou založeny na konzistentních důkazech z pozorovacích studií

ZAAP = American Academy of Pediatrics, OMA = otitis media acuta
A = konzistentní, kvalitní důkaz orientovaný na pacienta, B = důkaz nekonzistentní nebo v omezené kvalitě (orientované na pacienta), C = konsenzus, důkazy zaměřené na nemoc, obvyklá praxe, znalecký posudek nebo série případů

Literatura

1. Coco AS. Cost-effectiveness analysis of treatment options for acute otitis media. *Ann Fam Med* 2007;5(1):29-38.
2. Qureishi A, Lee Y, Belfield K, et al. Update on otitis media - prevention and treatment. *Infect Drug Resist* 2014;7:15-24.
3. Klein JO. Epidemiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(1 suppl): S9.
4. Harmes KM, Blackwood RA, Burrows HL, et al. Otitis media: diagnosis and treatment [published correction appears in *Am Fam Physician*. 2014;89(5):318]. *Am Fam Physician* 2013;88(7):435-440. Accessed July 17, 2019. <https://www.aafp.org/afp/2013/1001/p435.html>
5. Pumarola F, Marès J, Losada I, et al. Microbiology of bacteria causing recurrent acute otitis media (OMA) and OMA treatment failure in young children in Spain: shifting pathogens in the post-pneumococcal conjugate vaccination era. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(8):1231-1236.
6. Chen YJ, Hsieh YC, Huang YC, et al. Clinical manifestations and mikrobiology of acute otitis media with spontaneous otorrhea in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46(5):382-388.
7. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media [published correction appears in *Pediatrics*. 2014;133(2):346]. *Pediatrics* 2013;131(3):e964-e999.
8. Shaikh N, Hoberman A, Rockette HE, et al. Development of an algorithm for the diagnosis of otitis media. *Acad Pediatr* 2012;12(3):214-218.
9. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, et al. Otitis media [published correction appears in *Lancet*. 2004;363(9414):1080]. *Lancet* 2004;363(9407):465-473.
10. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD000219.
11. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC, et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD011534.
12. Bolt P, Barnett P, Babi FE, et al. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Arch Dis Child* 2008;93(1): 40-44.
13. Foxlee R, Johansson A, Wejalk J, et al. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005657.
14. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion executive summary (update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(2):201-214.
15. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD001480.
16. Pichichero M, Kaur R, Scott DA, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(8):561-568.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccine recommendations. Accessed May 15, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/recommendations.html>
18. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD010089.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Flu (influenza). Accessed May 15, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/flu/index.html>.
20. Bowatte G, Tham R, Allen KJ, et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104(467):85-95.
21. Azarpazhooh A, Lawrence HP, Shah PS. Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD007095.
22. Danhauer JL, Johnson CE, Baker JA, et al. Will parents participate in and comply with programs and regimens using xylitol for preventing acute otitis media in their children? *Lang Speech Hear Serv Sch* 2015;46(2):127-140.
23. Gulani A, Sachdev HS. Zinc supplements for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD006639.
24. Salah M, Abdel-Aziz M, Al-Farok A, et al. Recurrent acute otitis media in infants: analysis of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(10):1665-1669.
25. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(1 suppl):S1-S35.
26. Nozicka CA, Hanly JG, Beste DJ, et al. Otitis media in infants aged 0-8 weeks: frequency of associated serious bacterial disease. *Pediatr Emerg Care* 1999; 5(4):252-254.
27. Turner D, Leibovitz E, Aran A, et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(7):669-674.
28. Michaudet C, Malaty J. Cerumen impaction: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2018;98(8):525-529. Accessed July 17, 2019. <https://www.aafp.org/afp/2018/1015/p525.html>.
29. Rettig E, Tunkel DE. Contemporary concepts in management of acute otitis media in children. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47(5):651-672.
30. Michaudet C, Malaty J. Cerumen impaction: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2018;98(8):525-529. Accessed June 18, 2019. <https://www.aafp.org/afp/2018/1015/p525.html>.
31. Earwood JS, Rogers TS, Rathjen NA. Ear pain: diagnosing common and uncommon causes. *Am Fam Physician* 2018;97(1):20-27. Accessed July 17, 2019. <https://www.aafp.org/afp/2018/0101/p20.html>.
32. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media [published correction appears in *Am Fam Physician* 2008;78(1):30]. *Am Fam Physician*. 2007;76(11):1650-1658. Accessed July 18, 2019. <https://www.aafp.org/afp/2007/1201/p1650.html>
33. Pichichero ME. Acute otitis media: part I. Improving diagnostic accuracy. *Am Fam Physician* 2000;61(7):2051-2056. Accessed July 18, 2019. <https://www.aafp.org/afp/2000/0401/p2051.html>

Komentář k článku

Otitis media acuta

rychlý přehled poznatků

MUDr. Šárka Koumarová
praktický lékař, Slaný

Článek amerických autorů shrnuje poznatky o prevalenci, prevenci, diagnostice a léčbě akutního zánětu středního ucha (OMA, otitis media acuta) u dětí i v dospělé populaci. V článku jsou přehledně zpracována praktická doporučení nejen k samotné léčbě, ale i k prevenci vzniku OMA, včetně vakcinace.

S akutním zánětem středního ucha se ve své praxi setká asi každý lékař, nejčastěji pak lékaři v první linii.

Co je OMA?

Jedná se o poruchu drenážní a ventilační funkce Eustachovy trubice, ke které dojde následkem akutního zánětu sliznice Eustachovy trubice se všemi jeho specifiky.

Příznaky

Dominujícím příznakem OMA je bolest ucha současně s poruchou sluchu (zalehnutím ucha). Bolest bývá bodavá až pulzující, prudce nastupující především ve večerních hodinách. Typické je doprovodné nachlazení (rýma, katar horních cest dýchacích). U novorozenců, dětí i geriatrických pacientů může dojít i k alteraci celkového stavu.

Prevence

V prevenci OMA u dětí je kladen důraz na přínos vakcinace konjugovanou vakcínou

proti pneumokokům, hemofilům i proti chřipce.

Neméně důležité je kojení alespoň do šesti měsíců věku dítěte.

Léčba

Autoři předkládají schéma léčby OMA, kde správně rozlišují vhodnost indikace antibiotické terapie.

Děti: První volbou je amoxicilin v dávce 80–90 mg/kg ve 2 denních dávkách, druhou volbou jsou amoxicilin klavulanát či cefalosporiny. Třetí volbou (při alergii na penicilinová antibiotika) jsou makrolidy – azitromycin.

Dospělí: Ihned začínáme potencovanými amoxiciliny, lokálně je možné přidat ušní kapky s protizánětlivým a anestetickým účinkem (např. Otipax, Otobacid). Zcela zásadní je aplikace dekongesčního spreje či kapek na nosní sliznici a podávání mukolytik.

Nelze opomenout léčbu symptomatickou, tj. léčbu bolesti, kterou je OMA vždy provázána (paracetamol, ibuprofen a u starších

14 let metamizol). V péči ORL specialisty je v případě nutnosti provedena paracentéza. Od té je ale v poslední době, především v západní Evropě a USA, významně upouštěno. Při recidivách OMA je v indikovaných případech odstraněna adenoidní vegetace.

Pokud není dosaženo uzdravení, je indikována tympanostomie (zavedení tlak vyrovnávající trubičky přes bubínek). Devadesát procent trubiček spontánně vypadne po 8–12 měsících. Zatímco v dětské populaci se v nekomplikovaných případech snažíme podávání antibiotik výrazně oddálit, u dospělých nasazujeme okamžitě, a to vzhledem k vyšší pravděpodobnosti komplikací OMA.

Závěr

Jedná se o velmi časté akutní onemocnění v dětské populaci, které je většinou doprovázeno celkovým nachlazením. Predispozicí pro vznik OMA jsou zejména anatomické anomálie či alergický terén v otolaryngologické oblasti.

Literatura

- Formánek M, Jančatová D, Zeleník K, Komínek P. Záněty středního ucha u dětí - omyly při diagnostice a léčbě. *Pediatr Praxi* 2017;18(1):32-35.
- Dršata J, Školoudík L, Zborayová K, Vokurka J, Čelakovský P. Akutní zánět středouší v ordinaci praktického lékaře. *Med Praxi* 2010;7(1):32-34.

Prevenar 13

Prevence pneumokokových onemocnění nejen u dětí, ale i u dospělých osob

- Prokázaná účinnost u osob nad 65 let věku, a to jak **proti invazivním pneumokokovým onemocněním, tak proti pneumoniím způsobeným pneumokoky**.¹
- Účinnost potvrzena rozsáhlou **klinickou studií CAPITA (84 496 pacientů nad 65 let)**.^{1,2}
- **Bezpečnostní profil vakcíny ověřen** jak u dětí, tak u dospělých.¹
- U dospělých osob podáván v **1 dávce**. Potřeba revakcinace následnou dávkou nebyla stanovena.¹

PLNÁ ÚHRADA
pro osoby
starší 65 let³

Zkrácená informace o přípravku

Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentní, adsorbovaná). Složení: Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysacharidum sérotypus 1* (2,2µg), 3* (2,2µg), 4* (2,2µg), 5* (2,2µg), 6A* (2,2µg), 6B* (4,4µg), 7F* (2,2µg), 9V* (2,2µg), 14* (2,2µg), 18C* (2,2µg), 19A* (2,2µg), 19F* (2,2µg), 23F* (2,2µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 (32µg) a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hlínku); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných Streptococcus pneumoniae u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených Streptococcus pneumoniae u dospělých ≥18 let a starších pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let: Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13. Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců a předčasně narozené děti: Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se podává ve věku 2 měsíců, nejdříve může být podána ve věku 6 týdnů. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. U kojenců ve věku 6 týdnů - 6 měsíců může být alternativně podána série tvořená 3 dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥7 měsíců: Kojenci 7 - 11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce. Děti a dospívající ve věku 2 - 17 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. Kojenci a děti dříve očkované přípravkem Prevenar: Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Malé děti (12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar 13, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar 13, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar 13, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13, pokud byly očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Dospělí ≥18 let a starší pacienti: Jedna samostatná dávka. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena. Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použito 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, Prevenar 13 by měl být podán jako první. Speciální populace: Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13. U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stěna u kojenců nebo deltový sval horní části paže u dětí a dospělých. **Kontraindikace:** Přecitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difteričké toxidy. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Jedincům s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, nesmí být podán intramuskulárně, ale může být podán subkutánně v případě, že potenciální přínos převládá nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti sérotypům Streptococcus pneumoniae, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. Jedinci se sníženou imunitní odpovědí mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. **Interakce:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let: Prevenar 13 může být podáván současně s některou z následujících vakcín: vakcínu proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínu proti pertusis, vakcínu proti Haemophilus influenzae typu b, inaktivovanou vakcínu proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B, proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínu proti rotaviřům. Mezi 12 - 23 měsíci může být také podán současně s konjugovanou polysacharidovou vakcínu proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkovány přípravkem Prevenar 13. Děti a dospívající ve věku 6-17 let a dospělí ve věku 18-49 let: V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami. Dospělí ve věku 50 let a starší: Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní (TIV) i se sezónní kvadrivalentní (QIV) inaktivovanou chřipkovou vakcínu. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokové 13valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Přípravek by proto neměl být podáván během těhotenství. Není známo, zda je pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější hlášené nežádoucí účinky u dětí 6 týdnů až 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost, u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let nechutenství, podrážděnost, reakce v místě očkování, somnolence, neklidný spánek. V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infanrix hexa byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečí (s horečkou nebo bez ní) a hypotonicko-hyproresponzivních epizod (HHE). U dospělých osob byly velmi časté: snížení chuti k jídlu, bolesti hlavy, vyrážka, artralgie, myalgie, zimnice, únava, zarudnutí, reakce v místě očkování, omezená pohyblivost paže. U osob ve věku 18-49 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT průjem a zvracení, u osob 18-29 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT pyrexie. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pistovou zátkou a ochranným krytem hrotu, s injekční jehlou nebo bez ní. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/002 **Datum poslední revize textu:** 12.06.2019 **Vyděl léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.**

REFERENCE: 1. SPC Prevenar 13. 2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. N Engl J Med. 2015;372:1114-25. 3. Metodický postup k vykazování očkování od 1.5.2019.

Dostupné na: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/190401__metodicky_postup_ockovani__2019.pdf, staženo 8.7.2019.



Pfizer PFE, spol. s r. o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: +420 263 004 111, fax +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PRV-2019.01.109

Prevenar 13

Léčba hypercholesterolemie v primární prevenci

Za článkem následují komentáře

Dr. med. Veronika Sanin
aprobovaná lékařka na Klinice srdečních a cévních onemocnění, Deutsches Herzzentrum (TU Mnichov), Lipidová ambulance

prof. Dr. med. Wolfgang Koenig, FRCP, FESC, FACC, FAHA
vrchní lékař a vedoucí Lipidové ambulance na Klinice srdečních a cévních onemocnění, Deutsches Herzzentrum (TU Mnichov).
výzkumník DZHK (Deutsches Zentrum für Deutsche Herz-Kreislauf-Forschung, partner Munich Heart Alliance)

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (AKVO) představují na celém světě hlavní příčinu předčasné mortality a morbiditu. Patofyziologicky hraje ústřední a kauzální klíčovou roli hyperlipidemie - zvláště pak zvýšená hladina LDL-cholesterolu.¹ Tento článek přináší přehled aktuálních dat ze studií i doporučení a strategie k primárně preventivnímu poklesu zvýšené hladiny LDL-cholesterolu.

V primární prevenci jde o individuální kombinovanou intervenční strategii založenou na změně životního stylu a případné medikamentózní léčbě hypercholesterolemie, vysokého krevního tlaku, diabetu, nadváhy a závislosti na nikotinu. Cílem strategie je snížit výskyt AKVO v celé populaci.

Věk jako rizikový faktor pro rozvoj AKVO je dynamický a kontinuální proces, spjatý s kumulací rizikových kardiovaskulárních faktorů. Má vliv též na prognózu jiných onemocnění a způsob léčby.

Framinghamská studie z USA jako první velká populační studie identifikovala rizi-

kové kardiovaskulární faktory a zabývala se jejich vlivem na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Longitudinální data z Framinghamské studie (přes 60 let) i četné další dlouhodobé studie dokládají, že existuje úzká korelace mezi hypercholesterolemií, dalšími rizikovými faktory a morbiditou a mortalitou na srdeční infarkt a CMP (cévní mozková příhoda).

Poznámka

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro aterosklerotická onemocnění je hypercholesterolemie.²

LDL-cholesterol jako kauzální rizikový faktor

Výsledky mendelovských randomizovaných studií dokládají kauzální úlohu LDL-cholesterolu (LDL-ch) jako nejvýznamnějšího rizikového faktoru pro patogenezi aterosklerotických onemocnění.^{1, 3} Také mnoho klinických deskriptivních studií dokládá lineární závislost mezi poklesem LDL-ch a redukcí kardiovaskulárních příhod (obr. 1).⁴

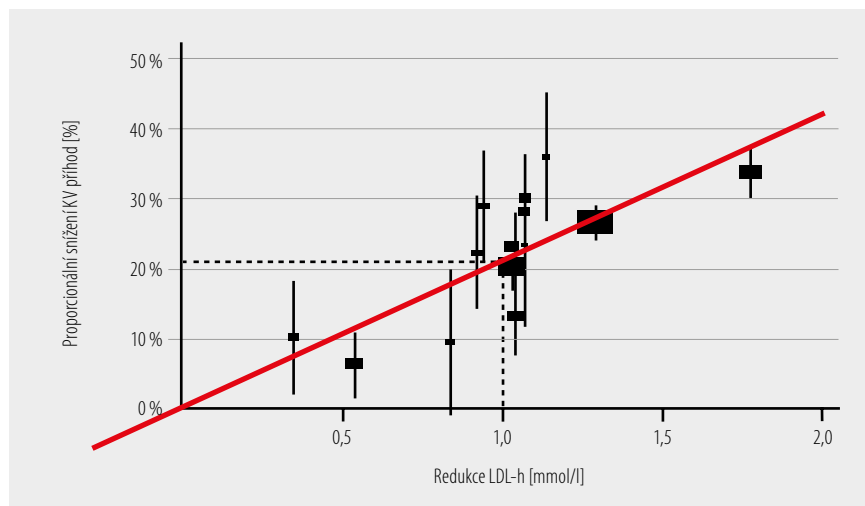
Studie zdravotního stavu dospělých v Německu (DEGS) ukázala, že se prevalence hypercholesterolemie u dospělých od 18 do 79 let pohybuje kolem 65 %. Proto má kardiovaskulární primární prevence zásadní význam a je důležité prosazovat koncepty prevence na různých úrovních. Budeme-li se cíleně vyhýbat chování, které poškozuje naše zdraví, lze předejít nejméně 80 % AKVO a 40 % onkologických onemocnění.

Popis rizikového profilu

Strategie léčby závisí na celkovém kardiovaskulárním riziku, které je individuální. Celkové kardiovaskulární riziko popisuje pravděpodobnost, s jakou u dané osoby dojde v definovaném časovém období k cévní příhodě (fatální či nefatální).

Poznámka

Čím vyšší je kardiovaskulární riziko, tím intenzivnější musejí být nezbytné léčebné kroky a tím větší je i jejich celkový přínos.



Obr. 1 - Lineární vztah mezi koncentrací LDL-ch a kardiovaskulárním rizikem.⁴

Screening rizikových faktorů včetně lipidového profilu (celková hladina cholesterolu, LDL-ch, HDL-ch a triglyceridů) by měl být zvažován u mužů nad 40 let a u žen nad 50 věku či po menopauze.⁵ Podle pokynů ESC/EAS se doporučuje epidemiologicky validovaný systém SCORE (www.heartscore.com), s jehož pomocí lze vypočítat riziko smrtelné kardiovaskulární příhody (srdeční infarkt či CMP) v následujících 10 letech.

Poznámka

V primární prevenci lze pomocí systému SCORE snadno identifikovat pacienty v riziku.

Tento systém využívá proměnné jako věk, pohlaví, kouření, systolický krevní tlak i celkovou hladinu cholesterolu. Navíc musejí být individuálně vždy zohledněny i další rizikové faktory. V Německu se používají tabulky rizika pro nízké riziko, tabulky rizika pro vysoké riziko jsou naopak uplatňovány například v zemích jihovýchodní Evropy (viz <http://leitlinien.dgk.org/2016/2016-esceas-guidelines-for-the-management-of-dyslipidaemias/>; Figure 3).

Vypočtený rizikový profil systému SCORE vyžaduje individualizované vyhodnocení, vztahované na konkrétního pacienta. Systém SCORE nebere v úvahu důležité faktory, které mají na riziko nezanedbatelný vliv a je třeba je také zohlednit, jako je rodinná anamnéza, psychosociální faktory, body mass index, obezita nebo kalciové skóre zjištěné pomocí CT. Pacienti se zjištěnou ischemickou chorobou srdeční (ICHS), s diabetem 1. či 2. typu nebo s chronickým onemocněním ledvin spadají do kategorie celkového kardiovaskulárního rizika velmi vysokého (> 10 %/10 let) nebo vysokého (> 5 % až ≤ 10 %/10 let) (smrtelné kardiovaskulární příhody). Jejich rizikové faktory vyžadují vždy aktivní přístup – scoring zde proto není zapotřebí. U všech ostatních osob se doporučuje použít k hrubému odhadu celkového kardiovaskulárního rizika rizikové skóre (SCORE).⁵

Rizikové kategorie a strategie léčby

Evropská doporučení pro kardiovaskulární prevenci⁶ rozlišují čtyři rizikové skupiny (<http://leitlinien.dgk.org/2016/2016-esceas-guidelines-for-the-management-of-dyslipidaemias/>; Table 5). Cílová hodnota LDL-ch závisí na celkovém kardiovaskulárním riziku („Info – Cílové hodnoty LDL-ch podle ESC/EAS“).

INFO

Cílové hodnoty LDL-ch podle ESC/EAS

- nízké až střední riziko (1–5 %/10 let) → LDL-ch < 3 mmol/l* je příznivá hodnota

- vysoké riziko (5–10 %/10 let) → cílová hodnota LDL-ch < 2,6 mmol/l
 - velmi vysoké riziko (> 10 %/10 let) → snížení LDL-ch o nejméně 50 % a/nebo cílová hodnota < 1,8 mmol/l
- U 10letého rizika od 5 % lze vedle změny životního stylu individuálně zvažovat též terapii statiny.⁶

Nové vydání amerických pokynů ohledně cholesterolu se u medikamentózní léčby vzdalo stanovování cílových hodnot LDL. Přitom však zdůrazňuje *lifetime risk*, tedy procentuální pravděpodobnost, že se během života onemocní projev, aby tak bylo možno ještě silněji personalizovat odhad rizika v primární prevenci. Mimoto zavádí vedle klasických rizikových faktorů (hypertenze, kouření, diabetes) koncept „faktorů zvyšujících riziko“ (*risk-enhancing factors*). K nim patří například rodinná dispozice, metabolický syndrom, chronická onemocnění ledvin nebo různá zánětlivá onemocnění, přetrvávající hypertriglyceridemie, zvýšená hladina hsCRP nebo patologický Dopplerův index neboli ankle-brachial-index (ABI). Tyto „zesilovače rizik“ při nízkém (5–7,4 %) až středním (7,5–19,9 %) 10letém riziku naznačují, že by zde možná byla vhodná statinová terapie. Vysoké riziko (> 20 %) již pak indikuje intenzivní terapii statiny (pokles LDL o 50 % a více). Aktualizované pokyny vedle toho uznávají základní princip, že by koncentrace cholesterolu měla být co nejnižší („the lower, the better“).⁷

Evropský přístup dává přednost cílenému snížení LDL-ch, zatímco americké pokyny propagují léčbu vysokými dávkami statinů bez cílových hodnot. Výhoda léčby s vyčteným cílem nebyla ovšem dosud klinickými randomizovanými studiemi doložena. Analýzy post hoc však celkově vzato podporují hypotézu, že přístup orientovaný na cíl zvyšuje spolupráci pacientů a zlepšuje tak klinický výsledek.

Poznámka

O významu snížení LDL-ch léčbou statiny panuje všeobecná shoda a obojí doporučení vyzdvihují změnu životního stylu jako primární terapeutický základ.

Primární prevence: data ze studií

Metaanalýzy nakonec ukázaly, že efektivní snížení LDL-ch zcela jednoznačně vede k poklesu kardiovaskulární morbidity a mortality – jak v prevenci primární, tak sekundární (viz <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-013-0028-0>; Figure 1).

Studie WOSCOPS

V roce 1995 byla první studií zaměřenou na statiny v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění.⁸ Zkoumána byla účinnost 40 mg pravastatinu (1× denně) v primární prevenci koronárních příhod u 6595 mužů mezi 45 a 64 lety s výchozí hladinou LDL-ch v průměru 5 mmol/l. Vyplynula z ní relativní redukce rizika (RRR) o 31 %, pokud jde o primární konečný ukazatel – end-point (infarkt bez následku smrti a úmrtí z koronární příčiny). Absolutní riziko v placebové skupině činilo 7,9 % oproti 5,5 % v pravastatinové skupině. Tomu by odpovídala při léčbě v trvání 5 let absolutní redukce rizika (ARR) o 2,4 %.

Nedávno byla zveřejněna longitudinální analýza ze studie WOSCOPS, která je založena na dvacetiletém sledování. Cílem byla analýza bezpečnosti a vliv statinové léčby na mortalitu a morbiditu jako první příhodu, jakož i kumulativní hospitalizace (end-point studie: míra mortality, míra onkologických onemocnění, hospitalizace nad 20 let nebo až do smrti účastníka studie). Dokonce i po dvou desítkách let byla celková mortalita u pacientů pravastatinové skupiny stále ještě signifikantně – o 13 % – nižší než u placebové skupiny (absolutní riziko 34,7 % v intervenční větvi oproti 38,0 % v placebové větvi, ARR 3,3 %). Primárně preventivním nasazením pravastatinu bylo možno snížit kardiovaskulární mortalitu o 21 %. Přitom nebyl v souvislosti se statinovou léčbou zjištěn nárůst onkologických onemocnění. Aby se předešlo jedné kardiovaskulární příhodě, muselo být léčeno celkem 46 pacientů déle než 5 let (number needed to treat [NNT]).⁹ Z celkového pohledu pak vedla pětiletá primárně preventivní statinová léčba k redukci rizika s projevem ještě po více než 20 letech (legacy effect).

Aktuální analýza post hoc ze studie WOSCOPS u mužů s extrémně zvýšenou hladinou LDL-ch (> 4,9 mmol/l) vedla k závěru: Primárně preventivním nasazením pravastatinu se riziko ICHS snížilo o 27 %.

Studie JUPITER

Zde byla zkoumána populace s nízkým rizikem, tj. pacienti bez zvýšené hladiny LDL-ch (< 3,4 mmol/l), ovšem se zvýšeným C-reaktivním proteinem (CRP > 2 mg/l). Pacienti dostávali 20 mg rosuvastatinu nebo placebo. Studie byla po více než jednom roce předčasně ukončena z důvodu 44% RRR primárního end-pointu (kardiovaskulární příhody) a 20% snížení celkové mortality.

*Pozn.: V německém originálu jsou hodnoty cholesterolu uváděny v mg/dl. V českém překladu je uvádíme v souladu s jednotkami používanými v ČR přepočtené na mmol/l.

Přítom ARR činila 0,59 % za rok, resp. 1,2 % za období dvou let. Hodnota NNT se pohybovala kolem 25 při sledovacím období 5 let.¹⁰

Studie HOPE 3

Také její výsledky hovoří v prospěch statinové léčby v primární prevenci. Pacienti se středním kardiovaskulárním rizikem (10–20 % nad 10 let)* a střední hodnotou LDL-ch 3,3 mmol/l vykázali při dávce 10 mg rosuvastatinu RRR pro kardiovaskulární příhody o asi 24 % (NNT = 91). Absolutní riziko činilo v placebové skupině 4,8 % oproti 3,7 % v intervenční skupině, což odpovídá ARR o 1,1 %. Naproti tomu antihypertenzní terapie candesartanem a hydrochlorothiazidem nedokázala kardiovaskulární riziko snížit.¹¹

Terapeutický přístup

Změna životního stylu

Ke zdravému životnímu stylu patří vyvážená výživa, předcházení nadváze a pravidelná tělesná aktivita. Odpovídající změna

Tab. 1 – Obecná doporučení pro životní styl⁶

Faktor životního stylu	Cíl
Kouření	žádné tabákové výrobky jakéhokoliv druhu
Výživa	zdravá výživa s nízkým podílem nasycených mastných kyselin, zvýšení podílu celozrnných výrobků, zeleniny, ovoce a ryb
Tělesná aktivita	2,5–5 hodin středně náročné tělesné aktivity týdně nebo 30–60 min po většinu dní
Tělesná hmotnost	body mass index 20–25 kg/m ² , obvod pasu < 94 cm (muži), příp. < 80 cm (ženy)
Krevní tlak	< 140/90 mmHg

životního stylu je pak základem léčby zaměřené na pokles hladiny lipidů a je důležitým prvkem při edukaci pacienta (tab. 1).

Poznámka

Dostatečná tělesná aktivita, zdravá výživa a nekuřáctví by měly předcházet jakékoliv medikamentózní intervenci, případně by ji měly doprovázet!

Mezi tělesnou aktivitou a kardiovaskulární mortalitou najdeme lineární negativní závislost. Efekt primární prevence byl dokázán ve velkých studiích. Stravovací zvyklosti ovlivňují výskyt AKVO a jiných chronických onemocnění, jako kupř. různých onkologických onemocnění, především karcinomu tlustého střeva. Každopádně změny životního stylu umožňují redukci LDL-ch jen asi o 10 %.

Medikamentózní léčba

Statiny

Statiny jsou nyní standardním lékem pro aterosklerotická onemocnění a jsou také používány v primární prevenci s odpovídajícími rizikovými konstelacemi. Tlumí biosyntézu cholesterolu a zesilují aktivitu receptorů v játrech, čímž stoupá eliminace LDL-ch z krevního řečiště.

Poznámka

Benefit ze statinové léčby závisí na výši individuálního kardiovaskulárního rizika, výchozí hodnotě LDL-ch a na míře požadovaného snížení LDL-ch.

Velká analýza Cochrane se zabývala celkem 18 studiemi se zaměřením na primární prevenci s využitím statinů. Léčba statiny vedla k poklesu celkové úmrtnosti o 14 %. Kromě toho bylo spočítáno, že její pomocí lze předejít 18 kardiovaskulárním příhodám na 1000 účastníků studie za období 5 let.¹² Analýza Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) vyhodnotila údaje 22 stu-

dií. Došla k závěru, že preventivní léčba statiny snižuje celkovou úmrtnost o 9 %. Udávala NNT 50 déle než 5 let.¹³

Úlohou lékaře je, aby u pacienta podle vypočteného rizika stanovil cílovou hodnotu LDL-ch a aby zvolil takovou dávku statinu, která příslušný pokles LDL-ch umožní. Přítom může být eventuálně zapotřebí vytitrování dávky.

Poznámka

Padesátiprocentního snížení LDL-ch lze dosáhnout v monoterapii prakticky pouze vysoce účinnou statinovou léčbou (např. atorvastatinem nebo rosuvastatinem).

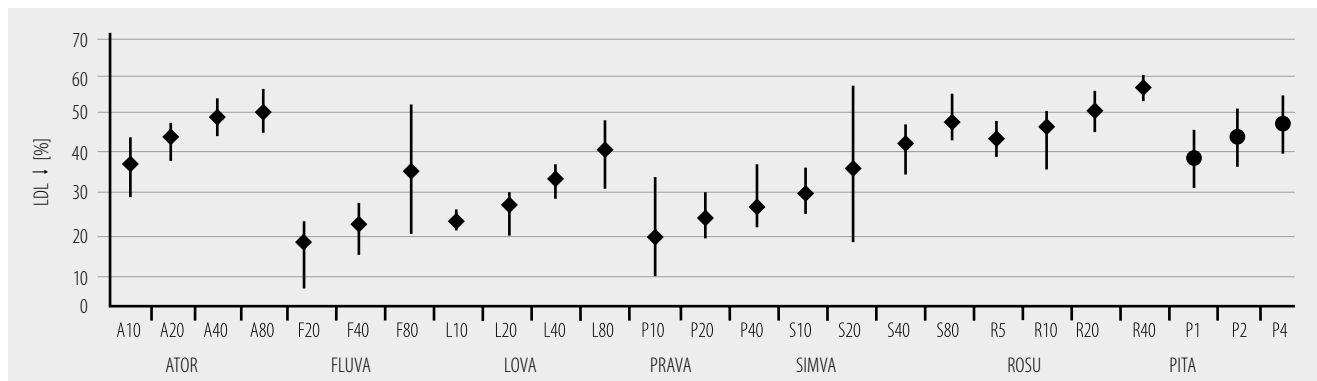
Nehledě na možné vedlejší účinky vede zvýšení dávek jen k omezenému zvýšení efektu: každé zdvojnásobení dávky statinu totiž sníží LDL-ch vždy o dalších 6 %. Těž účinnost podávaných statinů se liší (obr. 2).

Předpokladem pro léčbu je zvážení poměru užitek/riziko. Ke vzácným nežádoucím účinkům patří myalgie, zvýšení transamináz a zvýšené koncentrace kreatinkinázy. Závažné vedlejší účinky, jako je rabdomyolýza, se vyskytují jen velice vzácně. Data ze studií udávají výskyt myopatie 0,5/1000 případů za 5 let. Z metaanalýzy 14 primárně preventivních studií vyplývá, že myopatie u statinové léčby nejsou signifikantně častější než u léčby placebem.

INFO

Statiny a hyperglykemie

Léčba vysokými dávkami statinů může zvýšit riziko rozvoje hyperglykemie.^{12,15} Zdá se, že rozhodující úlohu přitom hrají dávkování a související rizikové faktory, jako je porušená glukózová tolerance nebo metabolický syndrom. Nicméně je nutno vzít v úvahu, že snížení kardiovaskulárního rizika statinovou léčbou bude vyváжено potenciálním rizikem rozvoje diabetu. Analýzy studie



Obr. 2 – Terapeutická ekvivalence statinů.¹⁴

ATOR – atorvastatin, FLUVA – fluvastatin, LOVA – lovastatin, PRAVA – pravastatin, SIMVA – simvastatin, ROSU – rosuvastatin, PITA – pitavastatin

*Pozn.: Ve studii HOPE 3 bylo KV riziko hodnoceno pomocí INTERHEART RISK SCORE, nikoliv SCORE.

JUPITER vedly k závěru, že se hyperglykemie rozvinula pouze u starších pacientů s BMI > 30 kg/m² a s hladinou glukózy nalačno v horní oblasti normy. Nakonec otázkou zůstává, zda se zde nejedná pouze o variace hodnot při laboratorním vyšetření. Jiné charakteristické rysy diabetu 2. typu, jako je „aterogenní triáda“ (nízká hodnota HDL-ch, zvýšené množství triglyceridů a hypercholesterolemie), se totiž během statinové léčby neobjevují.¹⁶

Cave

Nedostatečné objasnění účinku, prospěchu a cílových hodnot ovlivňuje adherenci a compliance pacientů.

Inhibitor resorpce cholesterolu: ezetimib

Pokud se nepodaří dosáhnout cílové hodnoty LDL-ch ani při maximální ještě snášené statinové léčbě, přichází v úvahu doplňkové užívání ezetimibu. Při duální inhibici klesá hladina cholesterolu dvěma mechanismy: statin tlumí endogenní biosyntézu a ezetimib snižuje střevní resorpci. Studie IMPROVE IT¹⁷ poprvé dokázala, že pokles LDL-ch pod 1,8 mmol/l pomocí jiného než statinového preparátu je doprovázen dalším snížením kardiovaskulárního rizika.

Poznámka

Současné působení podaného statinu a ezetimibu vede k dalšímu snížení LDL-ch o asi 0,4 mmol/l (15–22 %).

Inhibitory PCSK9

Inhibitory PCSK9 jsou monoklonální protilátky a mohou vést spolu s dietou nebo léčbou statiny či léčbou statiny a ezetimibem k dalšímu poklesu LDL-ch o 49–62 %. Podle aktuálních dat jsou inhibitory PCSK9 podle Společného spolkového výboru (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) indikované a pojišťovnamí hrazené (v Německu) jen pro speciální skupiny pacientů:

- pacienti s homozygotní či heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH),
- pacienti s intolerancí statinů v sekundární prevenci nebo
- pacienti s vysokým rizikem, kteří i přes maximální uplatněnou dietetickou a medikamentózní léčbu nedosáhli cílové hodnoty LDL-ch a vykazují progresi aterosklerózy.

Údaje k primární prevenci aterosklerotických komplikací nejsou v současné době k dispozici. Z tohoto důvodu přicházejí inhibitory PCSK9 v úvahu dosud jen u pacientů s FH bez manifestní aterosklerózy.

Speciální skupiny pacientů

Mladí pacienti

Pro individuální stanovení rizika je nutno zohlednit ještě další faktory. Zvláštní pro-

blém představují mladí lidé se zvýšeným kardiovaskulárním rizikovým profilem: většinou nízká hodnota absolutního rizika, která tak vyjde z tabulky SCORE kvůli zadanému věku, může ve skutečnosti zastřít velmi vysoké relativní riziko. Zde nám při hraničních hodnotách SCORE mohou pomoci doplňkové postupy zobrazovacích metod: pomocí CT angiografie koronárních tepen nebo pomocí duplexové sonografie karotid lze diagnostikovat časně aterosklerotické změny. To platí zvláště pro mladé osoby s výrazně zvýšenými hodnotami cholesterolu a s pozitivní rodinnou anamnézou. Genetické výzkumy například zjistily, že nositelé jedné alely genu pro PCSK9 (R46 L) mají po celý život LDL-ch nižší o 15 % a mají o 47 % nižší riziko vzniku AKVO než lidé bez této alely.⁵ Tato skutečnost je silným argumentem pro co nejčasnější zahájení léčby hypercholesterolemie.

Pacienti s familiární hypercholesterolemií

FH je vrozená porucha metabolismu lipidů. Vyznačuje se výrazným zvýšením hladiny LDL-ch v plazmě od dětství a časnými projevy ICHS. FH se dědí autozomálně dominantně a v Německu patří s odhadovanou četností výskytu 1 : 200 až 1 : 300 k nejčastějším dědičným onemocněním. Časně aterosklerotické projevy, částečně nastupující již před 30. rokem života, jakož i kardiovaskulární příhody ovlivňují u pacientů s FH další prognózu: celkově musejí počítat s 13× vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Klinická diagnóza se opírá o rodinné dispozice pro hypercholesterolemiu nebo časně ICHS, hladinu LDL-ch a klinické projevy, jako jsou xantomy a xantelazmata. Diagnózu lze prokázat též geneticky nalezením mutace mezi třemi patogenními geny (pro receptor LDL, PCSK9, ApoB).

Poznámka

Včasná diagnóza a léčba FH může zvláště u heterozygotních pacientů snížit riziko aterosklerózy na úroveň běžné populace.

Včasná diagnóza umožní již v dětském věku preventivní opatření, díky nimž lze předejít těžkým následným onemocněním. Jako standardní léčba se etablovalo snižování hladiny LDL-c pomocí statinů, s nímž je třeba začít co nejdříve. Jako cílová hodnota pro dospělé s FH je stanovena koncentrace LDL-ch < 2,6 mmol/l, při rozvinutých projevech aterosklerózy pak < 1,8 mmol/l. Pokud se těchto cílových hodnot nepodaří dosáhnout, měla by se hladina LDL-ch snížit nejméně o 50 % podáváním maximální ještě

snášené či přípustné dávky statinů. Nedochozí-li při statinové léčbě k dostatečnému poklesu LDL-ch, měla by být zvážena kombinovaná léčba ezetimibem a/nebo některým výměníkem aniontů.

Ve zvláště těžkých případech nebo u pacientů s homozygotní FH je indikována léčba pomocí lipoproteinové aferézy. Ta vede k poklesu LDL-ch a Lp(a) o víc než 50 %. Nové metody léčby, jako např. inhibitory PCSK9, jsou pro pacienty s FH nepostradatelné jako doplněk k léčbě pomocí statinů nebo též jako monoterapie u pacientů s intolerancí statinů.

Diabetes mellitus

Kardiovaskulární riziko morbidity a mortality u pacientů s diabetem je ve srovnání s pacienty bez diabetu zvýšené 2× až 4×. Pro prevenci porušené glukózové tolerance/diabetes mellitus je klíčový multidisciplinární přístup – hlídání tělesné hmotnosti, tělesná aktivita, udržení normálních hodnot krevního tlaku a lipidů. Pro všechny pacienty se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem se doporučuje léčba statiny jako volitelná terapie.⁶

Současné výsledky studií dokládají, že primárně preventivní podávání statinů pacientům s diabetem snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod o 20–25 %, aniž by přitom byla signifikantně ovlivněna celková mortalita. Toto bylo dosud uváděno pouze u pacientů s výrazně zvýšeným výchozím rizikem (20% riziko/10 let). Mechanismy výpočtu rizika, jež máme k dispozici, jsou ovšem zatíženy nejistotami. Z toho důvodu zůstává podávání statinů pacientům s diabetem na individuálním rozhodnutí lékaře.

Poznámka

Evropské doporučené postupy nabádají k použití statinové léčby u všech pacientů s diabetem 2. typu starších 40 let a u mladších pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.⁶

Starší pacienti

S demografickou proměnou obyvatelstva nabývá tato skupina pacientů stále většího socio-ekonomického významu. Primárně preventivní podávání statinů starším osobám vykazovalo v četných výzkumech hospodárný, úsporný efekt.^{18, 19} Je určitou výzvou snižovat kardiovaskulární rizika provázející stárnutí a brát přitom zároveň ohled na kvalitu života, vedlejší účinky léků a nejistotu benefitů léčby. K tomuto tématu se vztahuje věkově zaměřená metaanalýza podskupin studií JUPITER a HOPE 3. V primárně preventivní statinové terapii vykazuje u pacientů starších 70 let pokles RRR

o 26 % ve vztahu k následujícím end-pointům: nefatální infarkt myokardu, CMP a smrt z kardiovaskulární příčiny.²⁰

Cave

Je důležité mít na zřeteli, že riziko vedlejších účinků statinové léčby zvyšují zejména imobilita, chronická onemocnění a polyfarmakoterapie.

Přínos statinové léčby u starších pacientů je ve srovnání s mladšími limitován kratší dobou dožití. I u této skupiny pacientů je na prvním místě zvážení individuálního přínosu a rizika. Z jedné metaanalýzy vyplynulo, že statinová léčba u pacientů starších 75 let bez cévních stenóz nepřinesla vzhledem k proporčnímu snížení rizika kardiovaskulární příhody/smrti jednoznačný benefit. Závěrem lze říci, že je přesto individuální podávání statinů starším pacientům se zvýšeným rizikem kardiovaskulární příhody vhodné.

Léčba ezetimibem v současné japonské studii (EWTOPIA 75) u pacientů starších 75 let bez časných příznaků kardiovaskulárních onemocnění překvapivě silně snížila výskyt kardiovaskulárních příhod. EWTOPIA 75, představená na výročním zasedání American Heart Association v listopadu 2018, však není studií kontrolovanou placebem. Jde spíše o to, že byla léčba eze-

timibem srovnávána s běžnou standardní terapií jako kontrolou bez zaslepení. Výraznější pokles cholesterolu vyvolaný ezetimibem souvisí se signifikantním relativním snížením výskytu primárního kombinovaného end-pointu studie (náhlá srdeční smrt, infarkt myokardu, koronární revaskularizace, CMP) o 34 %. Tím bylo opět dokázáno, že primární prevence srdečních příhod snížením hladiny cholesterolu je možná i u pacientů ve vyšším věku.

Poznámka

Starší pacienti snázejí statinovou léčbu vcelku dobře a dochází k signifikantnímu poklesu množství kardiovaskulárních příhod.²¹ Rozhodnutí o způsobu léčby nemocných starších 75 let je třeba učinit vždy na individuální bázi.

Hlavní závěry

- Strategie léčby závisí na celkovém kardiovaskulárním riziku, které je individuální.
- Jako primární cíl léčby se doporučuje LDL-ch. Přitom platí, že individuální cílová hodnota LDL-ch je dána celkovým rizikem.
- Podle toho, jakého adekvátního poklesu LDL-ch chceme dosáhnout, volíme dávku statinu.
- Nepodaří-li se dosáhnout cíle ani s nejvyššími možnými snášenými dávkami sta-

tinů, měla by následovat kombinovaná léčba s ezetimibem.

- Cílem primární prevence je maximálně snížit riziko kardiovaskulární příhody za současného respektování poměru přínos/riziko.

Konflikt zájmů

Wolfgang Koenig uvádí skromné poplatky za konzultace pro zasedání poradních sborů Amgen, DalCor, Kowa, Novartis, Pfizer a Sanofi a skromné osobní poplatky za přednášky od společností Amgen, Astra-Zeneca, Novartis, Pfizer a Sanofi.

Korespondenční adresa

Prof. Dr. med. Wolfgang Koenig, FRCP, FESC, FACC, FAHA

Klinik für Herz & Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Lazarettstraße 36, 80636 München, koenig@dhm.mhn.de

Článek v původním znění

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0657-1668>. Dtsch Med Wochenschr 2019;144:322-328.

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 0012-0472

Publikováno se souhlasem Thieme Gruppe.
Chráněno autorským právem.

Literatura

1. Jansen H, Samani NJ, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1917-1924.
2. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a metaanalysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-1839.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-2472.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:115.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Kardiol Pol* 2016;74:1234-1318.
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 3. pii: S0735-1097(18)39033-8 Epub ahead of print.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
9. Ford I, Murray H, McCowan C, et al. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;133:1073-1080.

10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
11. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-2031.
12. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
13. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
14. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and metaanalysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-151.
15. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
16. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-571.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
18. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, et al. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Circulation* 2017;136:1087-1098.
19. Mortensen MB, Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:85-94.
20. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation* 2017;135:1979-1981.
21. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-2561.

Komentář k článku

Léčba hypercholesterolemie v primární prevenci

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie,
II. interní klinika FN Plzeň

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika I. LF UK a VFN v Praze

Souhrnný článek připomíná důležitost LDL (low density lipoprotein) cholesterolu (ch) jako kauzálního faktoru pro vznik aterosklerózy a jejích komplikací, tj. aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (AKVO). Věnuje se konkrétně primární prevenci AKVO, ve které zdůrazňuje individuální kombinovanou intervenční strategii založenou na změně životního stylu, případně medikamentózní léčbě hypercholesterolemie a ostatních rizikových faktorů (hypertenze, diabetu, závislosti na nikotinu aj.). Uvádí výsledky studií z primární prevence AKVO a možnosti farmakologické léčby hypercholesterolemie (statiny, ezetimib, inhibitory PCSK9, lipoproteinová aferéza). Autoři článku zmiňují i přístup k některým speciálním skupinám pacientů s hypercholesterolemií.

Prevalence zvýšených hladin LDL-ch v populacích Evropy je vysoká, postihuje více než polovinu mužů i žen, a tak je hypercholesterolemie (tj. LDL-ch \geq 3 mmol/l) nejčastějším metabolickým onemocněním. V prvé řadě je třeba u těchto osob zahájit modifikaci jejich životního stylu, tj. nefarmakologickou léčbu. Farmakologickou léčbu hypercholesterolemie zahajujeme statinem spolu s intervencí životního stylu u jedinců s vysokým nebo velmi vysokým celkovým KV rizikem.

Poznámka

Celkové KV riziko, tak jak je uvedeno v Evropských doporučených postupech z roku 2016 (1), se určuje podle pohlaví, věku, hladin celkového cholesterolu, systolického krevního tlaku a kuřáckého statusu (tabulky rizika SCORE – tab. 1). U jedinců se zjištěným středním (mírným) celkovým KV rizikem pátráme po přítomnosti dalších faktorů zvyšujících vypočtené riziko SCORE: rodinná anamnéza předčasných AKVO u otce do 55 let, u matky do 60 let věku, vyšší hladina triglyceridů (TG), nižší HDL-ch (high density lipoprotein-ch), přítomnost sedavého způsobu života, přítomnost metabolického syndromu, nízká sociální vrstva nebo psychosociální stres, závažná psychiatrická onemocnění, obezita centrálního typu, hypertrofie levé komory srdeční, fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, syndrom obstrukční spánkové apnoe, autoimunitní nebo jiná chronická zánětlivá onemocnění!

Kardioprotektivita statinů

Je třeba připomenout, že studie v primární prevenci AKVO mají více dat pro muže než pro ženy, protože ženy mají v produktivním věku nižší KV riziko než muži a počet žen zařazovaných do těchto studií byl většinou menší než počet mužů. Podle výsledků posledních metaanalýz však lze věřit, že kardioprotektivní účinek statinů je v primární prevenci AKVO srovnatelný u mužů i žen.^{2,3} Je třeba dodržet kontraindikace farmakologické léčby statiny u žen během těhotenství a kojení.

Limitace věkem

Věk je jedním z nejsilnějších neovlivnitelných rizikových faktorů pro řadu chorob včetně AKVO. Proto často vzniká dilema v zahajování farmakologické léčby hypercholesterolemie u mladých jedinců. Pro osoby ve věku 18–39 let nemáme data z projektu SCORE, tj. data o vztahu rizikových faktorů a úmrtnosti na AKVO. Tento nedostatek částečně řeší tabulka relativního rizika pro mladé osoby, která uvádí relativní navýšení rizika podle výše celkového cholesterolu, krevního tlaku a kuřáctví pro jednotlivá pohlaví. Za referenční je považována osoba s optimální konstelací

uvedených tří rizikových faktorů (relativní riziko 1).¹ Přesto je ale známo, že léčba hypercholesterolemie má být zahájena včas, neboť čím déle jsou tepny pacienta vystavovány vyšším hodnotám LDL-ch, tím více stoupá riziko vzniku komplikací. Hovoříme o tzv. kumulativní expozici LDL-ch.

U mladých osob je třeba důkladně pátrat po rodinné anamnéze, po familiární hypercholesterolemii (FH) nebo jiných dědičných dyslipidemiích. Extrémní hodnoty LDL-ch (5 mmol/l a více) i bez přítomnosti dalších rizikových faktorů řadí nemocného do vysokého KV rizika! Je třeba pátrat po dalších chorobách, neboť přítomnost chronického renálního onemocnění nebo diabetu také řadí pacienta do vysokého nebo velmi vysokého KV rizika. Autoři článku zmiňují i možnost provedení CT angiografie koronárních tepen (nebo stanovení tzv. kalciového skóre v koronárních tepnách – CAC) nebo duplexní sonografie karotid ke zjištění latentní aterosklerózy u pacientů s hraničním KV rizikem. S tím lze jistě souhlasit, avšak pouze tehdy, pokud jsme důkladně prošetřili všechny výše uvedené faktory. Vzhledem k nákladům, výpovědní hodnotě i radiační zátěži u CT angiografie nelze tyto zobrazovací metody provádět screeningově; širší použití může mít stanovení CAC, které omezuje některé z uvedených nevýhod CT koronarografie.

**Tab. 1 - Tabulka SCORE ke zjištění absolutního rizika jedince pro fatální kardiovaskulární příhody (vysoké riziko $\geq 5\%$)
Evropské regiony s vysokým rizikem KV chorob* - 10leté riziko fatální kardiovaskulární příhody**



Tabulka systematického odhadu koronárního rizika pro evropské populace s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění. 10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v populacích s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění na základě následujících rizikových faktorů: věk, pohlaví, kouření, systolický krevní tlak a celkový cholesterol. Chceme-li převést riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění na riziko celkového (fatálního i nefatálního) kardiovaskulárního onemocnění, vynásobíme u mužů číslem 3, u žen číslem 4 a o něco méně u starších lidí.

Poznámka: Tabulka pro odhad systematického koronárního rizika je určena pro lidi bez zjevného kardiovaskulárního onemocnění, diabetu (1. a 2. typu), chronického onemocnění ledvin, familiární hypercholesterolemie nebo velmi vysokých úrovní jednotlivých rizikových faktorů - tyto lidé již jsou na vysoké úrovni kardiovaskulárního rizika a potřebují intenzivní ovlivňování rizikových faktorů. Tyto nové tabulky SCORE se mírně liší od těch, které jsou uvedeny v pokynech Evropské kardiologické společnosti/Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 2016 pro správu dyslipidemií a evropských pokynů pro prevenci kardiovaskulárních chorob v klinické praxi z roku 2016, a to tím, že:

1. byl zvýšen věk z 65 na 70 let,
2. byla započtena interakce mezi věkem a každým z dalších rizikových faktorů, čímž se snížilo nadhodnocování rizika u starších osob oproti původním tabulkám SCORE,
3. byl odstraněn cholesterolový pás 8 mmol/l, protože osoby s touto hladinou cholesterolu mají v každém případě nárok na další vyhodnocení.

SCORE = Systematický odhad koronárních rizik (Systematic Coronary Risk Estimation).

* Evropské regiony s vysokým rizikem KV onemocnění - Albánie, Alžírsko, Arménie, Bosna a Hercegovina, Chorvatsko, Česká republika, Estonsko, Maďarsko, Lotyšsko, Libanon, Libye, Litva, Černá Hora, Maroko, Polsko, Rumunsko, Srbsko, Slovensko, Tunisko a Turecko.

Pokud má mladý jedinec LDL-ch pod 5 mmol/l a nemá žádná jiná rizika, forsírujeme u něho změnu životního stylu. „Povinností“ je motivace a aktivní pomoc při odvykání kouření (k motivaci využijeme např. ilustraci změny relativního KV rizika pomocí výše komentovaných tabulek SCORE), pokud je obézní, motivujeme jej k redukci hmotnosti cestou pohybového režimu a dietních opatření. Dieta se změnou skladby tuků ve stravě (tj. záměna živočišných tuků, kromě rybích, za rostlinné tuky) je u hypercholesterolemie zásadní změnou.

Další dilema farmakologické léčby hypercholesterolemie vzniká u starších jedinců (nad 70 let), kteří nemají manifestní AKVO a mají dosud neléčenou hypercholesterolemii. Ani u těchto osob nemáme dostatek dat z velkých studií. Podle Evropských doporučení se má zvážit léčba statiny u seniorů, pokud se jedná o kuřáka, diabetika nebo hypertonika; takoví pacienti budou mít vždy velmi vysoké KV riziko a jejich (nízká) cílová hodnota LDL-ch nebude režimovými opatřeními dosažitelná. Autoři uvádějí Ridkerovu metaanalýzu dat ze studií JUPITER a HOPE-3 u jedinců nad 70 let věku. Především data ze studie JUPITER ukazují na prospěšnost statinové léčby u osob nad 70 let.⁴ Je však třeba vzít v úvahu vyšší riziko k intoleranci statinů a kvalitu života osob vyššího věku. Individuální přístup a odhad zkušeného klinika, který bere v úvahu další faktory, např. konkrétní vitalitu staršího pacienta, ostatní nemoci a léčbu, je velmi důležitý.

Pacienti s diabetem

Pacientů s diabetem mellitus (DM) exponenciálně přibývá a DM je považován za významný rizikový faktor pro AKVO. Přítomnost DM zvyšuje celkové KV riziko v průměru dvakrát, a to více u žen s DM než u mužů s DM. Většina diabetiků umírá na AKVO. Komplexní terapie DM včetně nových antidiabetik, která jsou více kardioprotektivní, však pomalu zmenšuje rozdíl v délce života diabetiků ve srovnání s osobami bez diabetu.

Přestože Evropská doporučení pro léčbu dyslipidemií uvádějí, že pacienti s DM patří většinou mezi jedince s vysokým nebo velmi vysokým celkovým KV rizikem (s výjimkou mladých diabetiků s DM 1. typu) a že by měl každý diabetik ve věku 40 let a více užívat statin (bez ohledu na hladiny LDL-ch či přítomnost manifestního AKVO), autoři článku považují podávání statinů v primární prevenci AKVO u diabetiků za diskutabilní, a proto tuto indikaci nechávají na zvážení lékaře. V tomto ohledu lze jistě

Tezzimi®

10 mg
ezetimib

...když statin nestačí

TERAPEUTICKÉ INDIKACE:

- primární hypercholesterolemie
- prevence kardiovaskulárních příhod
- homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

DÁVKOVÁNÍ:

10 mg 1x denně
v kteroukoliv denní dobu, s jídlem nebo bez

Uvolnění preskripce na PL od 01.09.2019¹



DOSTUPNÁ BALENÍ NA TRHU:

10 mg 30 tablet
10 mg 100 tablet

Zkrácená informace o přípravku Tezzimi 10 mg tablety

Název přípravku: Tezzimi 10 mg tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje ezetimibum 10 mg. Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie: Přípravek je podáváný současně s inhibitorem reduktázy HMG-CoA (statinem) jako přídatná léčba k dietě u pacientů, u kterých není dostatečná odpověď na léčbu samotným statinem. V monoterapii je přípravek indikován jako přídatná léčba k dietě u pacientů, u kterých je statin považován za nevhodný nebo není tolerován. **Prevence kardiovaskulárních příhod:** Přípravek podáváný spolu se statinem ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ICHS a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS). **Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH):** Přípravek podáváný současně se statinem je indikován jako přídatná léčba k dietě. **Dávkování a způsob podání:** Pacient musí dodržovat příslušnou hypolipidemickou dietu a musí v této dietě pokračovat i během léčby přípravkem. Doporučená dávka je 1 tableta přípravku Tezzimi 10 mg denně, podáván kteroukoliv denní dobu, s jídlem nebo bez. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů (ve věku 10 - 17 let) jsou omezené. Pro další úplné informace ohledně dávkování viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současné podávání přípravku se statinem je kontraindikováno v těhotenství a v době kojení, dále s aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětlitelným přetrvávajícím zvýšením sérových aminotransferáz. **Zvláštní upozornění:** Upozornění se týkají zejména zvýšení aminotransferáz; kosterního svalstva a myopatií a rabdomyolýzy; jaterní insuficience; omezených údajů u pediatrické populace; současného podání fibrátů, cyklosporinu a antikoagulancií. **Interakce:** Antacida, kolestyramin, fibráty, cyklosporin, antikoagulantia. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by měl být podáván v těhotenství pouze, pokud je to nezbytně nutné. Ohledně použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Přípravek nesmí být v období kojení užíván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Studie nebyly provedeny. Je potřeba vzít v úvahu, že byl hlášen výskyt závratí. **Nežádoucí účinky:** Bolest břicha, průjem, flatulence, únava, bolest hlavy, myalgie, zvýšení ALT a AST. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Do 25°C v původním obalu. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister nebo PVC/PVDC/Al blister 30 a 100 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika. **Registrační číslo:** 31/247/13-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 5.6.2013/30.11.2017. **Datum poslední revize textu:** 13.6.2019. **Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.**

Ref.: SPC Tezzimi; ¹ Aktuálně platný číselník SUKL

SANDOZ s.r.o., Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

SANDOZ A Novartis
Division

polemizovat, dyslipidemie představuje jeden ze základních „hnacích motorů“ akcelerované aterosklerózy u diabetiků 2. typu, a tak by farmakologicky měla jistě být léčena většina takových pacientů.

Pacienti s DM 2. typu a inzulinovou rezistencí mají často komplexní poruchu lipidového metabolismu – aterogenní dyslipidemii charakterizovanou lipidovou triádou: lehce zvýšené TG nalačno, nižší HDL-ch, malé denzní LDL částice. Léčba statinem by měla být první volbou léčby a po dosažení cílových hodnot LDL-ch (pod 2,6 mmol/l u vysokého KV rizika a pod 1,8 mmol/l u velmi vysokého KV rizika nebo alespoň

snížení LDL-ch o 50 % u pacientů s relativně nižšími hodnotami LDL-ch), pokud přetrvávají vyšší TG, je vhodné kombinovat statin s fenofibrátem. Fenofibrát dokáže na rozdíl od statinu snížit počet malých denzních LDL částic ve prospěch větších, méně aterogenních LDL částic a redukovat postprandiální lipemii. Existují menší studie, které prokázaly, že i kombinace statinu s ezetimibem u pacientů s inzulinovou rezistencí snižuje postprandiální lipemii, a tím redukuje počet remnantních (zbytkových) částic, které vznikají z lipoproteinů bohatých na TG.⁵ Dochází tak také ke snížení tzv. remnantního cholesterolu, který je silně asociován s KV rizi-

kem.⁶ Cílovou hodnotou této kombinované léčby je hladina non-HDL-ch nebo koncentrace apolipoproteinu B.¹

Závěr

Článek německých autorů je jistě dobrým a stručným rádcem pro léčbu hypercholesterolemie v primární prevenci AKVO, avšak problematika primární prevence AKVO u pacientů s DM je složitá a měla by být komplexní. Právě včasné ovlivnění nejdůležitějšího kauzálního rizikového faktoru pro AKVO, tj. LDL-ch, se zdá být zvláště u diabetiků nesmírně důležité.

Literatura

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
3. 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;385:1397-1405.
4. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation* 2017;135:1979-1981.
5. Hiramitsu S, Miyagishima K, Ishii J, et al. The effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load. *J Cardiol* 2012;60:395-400.
6. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427-436.

Komentář k článku

Léčba hypercholesterolemie v primární prevenci

MUDr. Otto Herber
praktický lékař, Kralupy nad Vltavou

Článek uvádí stručný souhrn významných studií, které přináší důkazy k intervenci LDL-ch považovaného za velmi rizikový faktor pro vznik aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (AKVO). Přehled od Framinghamské studie ze šedesátých let minulého století až do současnosti vystihuje důležitost problematiky, kterou se zabýváme již několik desetiletí.

Autoři textu článku i předcházejícího českého komentáře se věnují teorii a léčbě dyslipoproteinemií (DLP). Dovolím si proto okomentovat souvislosti s režimovými faktory a screeningem DLP.

Bez ohledu na sledované účinky použité hypolipidemické terapie prakticky v každé studii je kladen důraz na dodržování režimových opatření. Avšak žádná studie nebo doporučené postupy neřeší odpovědnost pacientů. AKVO, jak o nich autoři hovoří, jsou stále největší příčinou morbidit i mortality prakticky na celém světě. Jistě bychom se v praxi obešli bez razantních až agresivních trendů, kdyby se zvýšila odpovědnost pacientů. Na druhé straně je patrné, že se pacienti bez naší péče neobejdou. Z výsledků EUROASPIRE IV a V vyplývá, že pacienti s reálným KV onemocněním s intenzivní léčbou mají v prvním roce až 83% adherenci a 72% v šestém roce. Oproti tomu pacienti na terapii o nízké intenzitě měli adherenci 57 %, resp. 48 %. Lze tedy snadno dovodit, že kombinace dobré adherence a intenzivní léčby vede ke snížení

kardiovaskulárního rizika. A logicky s každým navýšením této kombinace se riziko dalšího KV onemocnění snižuje, a naopak.

V této souvislosti si dovoluji zopakovat větu uvedenou v článku: „Budeme-li se cíleně vyhýbat chování, které poškozuje naše zdraví, lze předejít nejméně 80 % AKVO a 40 % onkologických onemocnění.“ To je zpráva, která by se měla stát celospolečenskou výzvou. Posílení adherence k léčbě je základní záležitostí pro změny v systému nejen zdravotního pojištění.

Pokud se jedná o screening RF včetně lipidogramu, autoři článku citují doporučení ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias (Rev Esp Cardiol 2017;70:115) s poukazem na to, že by měl být odběr lipidogramu zvažován u mužů nad 40 let a u žen nad 50 let věku či po menopauze... V České republice již několik let

platí vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách, kde je doporučeno: *laboratorní vyšetření koncentrace celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů, a to při první všeobecné preventivní prohlídce po ukončení péče u poskytovatele v oboru praktický lékař pro děti a dorost a dále ve 30, 40, 50 a 60 letech věku.* Možnosti záchytu máme u nás tedy daleko větší, než navrhuje ASC/EAS, ale výsledky tomu neodpovídají. Oklikou bychom se opět vrátili k osobní odpovědnosti, která bohužel není motivovaná ani samotným občanem, posléze pacientem, ani systémem. Možná dílčí programy zdravotních pojišťoven, event. budování informačních systémů, které mohou zmapovat a poukázat na riziková místa a vytvořit skupinové nebo individuální trendy intervence, situaci pomohou změnit.



NABÍDKA ČASOPISŮ ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
SOKOLSKÁ 31, 120 26 PRAHA 2
tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
www.cls.cz



Ateroskleróza a hormonální substituční terapie

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK
a FN v Motole, Praha

Observační klinické studie i drobné intervenční studie minulého století jasně prokázaly příznivý vliv hormonální substituční terapie na projevy ischemické choroby srdeční i na její významné rizikové faktory (lipidový profil, distribuce tuku atd.) u symptomatických žen po menopauze. Nicméně plošné podávání hormonální substituce všem ženám v prospektivních studiích naopak v této oblasti přineslo rizika. Následné reanalýzy a prospektivní studie symptomatických žen časně po menopauze opět ochranný vliv potvrdily. Hormonální substituční terapie má jednoznačně příznivý preventivní vliv na ischemickou chorobu srdeční pouze u žen, které s užíváním začnou časně (do 10 let od menopauzy), než dojde k rozvoji aterosklerotických změn. Její pozdní start je naopak spojen s rizikem progresu tohoto procesu.

Ischemická choroba srdeční jako důsledek aterosklerózy je ve vyspělých státech nejčastější příčinou úmrtí. U mužů incidence stoupá progresivně zhruba od věku 35 let, u žen je vzestup zaznamenán až po 55. roce věku. Po menopauze ženy rychle doženou muže v incidenci i mortalitě a v sedmém decenniu muže ženy předežnou v obou ukazatelích.

Hormonální substituční terapie (HRT) byla primárně vyvinuta k léčbě projevů akutního klimakterického syndromu. Lze ji rozdělit na terapii čistě estrogenní pro ženy bez dělohy a estrogen/gestagenní pro ženy s dělohou. Její klinické i metabolické účinky se liší podle aplikační cesty, dávky a typu estrogenu a použitého gestagenu. Pro akutní klimakterický syndrom je neúčinnější léčbou, současně je neúčinnější prevencí postmenopauzální osteoporózy při komedikaci vápníkem a vitamínem D a správné zátěži kosti.

Názor na její možný příznivý vliv na aterosklerotický proces se v průběhu 75 let existence této lékové skupiny poměrně razantně změnil.

Ateroskleróza

Ateroskleróza jako dlouhodobé onemocnění cévních stěn se klinicky manifestuje nejen ischemickou chorobou srdeční (ICHS), ale též cévní mozkovou příhodou či ische-

Tab. 1 - Metabolický menopauzální syndrom

- zvýšení LDL-C a TG, snížení HDL-C
- zvýšení inzulinémie a inzulinové rezistence
- abdominální obezita
- zvýšení fibrinogenu, faktoru VII a PAI-1

mickou chorobou dolních končetin. Je definována jako různorodá kombinace změn arteriální intimy, která vyúsťuje v místní akumulaci lipidů, komponent krve a fibrózní tkáně. Neznáme mechanismus jejího vzniku, pouze řadu rizikových faktorů. Podle endotelové teorie je primárním impulzem atherogeneze endotelová dysfunkce. Podle lipidové hypotézy je primární infiltrace cévních stěn lipidů o nízké denzitě (LDL), případně frakcí lipoproteinů o velmi nízké denzitě (VLDL).

Ke klasickým rizikovým faktorům (kouření, hypertenze, hyperlipoproteinémie, diabetes mellitus, obezita, nízká pohybová aktivita) jsou na základě studií přiřazovány další: trombogenní faktory (fibrinogen, faktor VII, PAI-1, APC rezistence), chronické infekce (cytomegalovirus, chlamydie, herpetické infekce), nízká porodní hmotnost a mírná hyperhomocysteinémie.

Nedostatek estrogenů v menopauze vede k proaterogenním změnám (tab. 1). Exogenně podávané estrogény jsou schopny pozitivně ovlivnit atherogenezi, agregaci destiček i cévní tonus (tab. 2).

Studie připisují 30–50 % z kardioprotektivního vlivu estrogenů pozitivnímu ovlivnění lipidového spektra. Ženy ve věku 20–50 let mají mnohem příznivější lipidový profil než muži stejného stáří (nižší plazmatický LDL a VLDL a vyšší HDL-cholesterol [ch]).

Tab. 2 - Mechanismy příznivého vlivu estrogenů na aterosklerózu

Zpomalení atherogeneze	<ul style="list-style-type: none"> • snížení LDL-C, zvýšení HDL-C • snížení oxidace a ukládání LDL-C v cévní stěně • zrychlení postprandiální eliminace chylomikronů • snížení Lp(a) • snížení homocysteinémie • snížení hladin cytoadhezivních molekul a cytokinů • snížení inzulinémie
Snížení agregace krevních destiček	<ul style="list-style-type: none"> • snížení hladiny tromboxanu A₂ • snížení hladiny fibrinogenu • snížení koncentrace inhibitoru aktivovaného plasminogenu (PAI-1)
Vazodilatace	<ul style="list-style-type: none"> • modulace uvolňování vazodilatorních látek <ul style="list-style-type: none"> – snížení endotelinu-1 – zvýšení EDRF a prostacyklinu PGI₂ • modulace funkce iontových kanálů • estrogenní receptory cévních stěn • snížení angiotenzin konvertujícího enzymu

Menopauza je spojena s negativními změnami lipidového profilu, zejména vzestupem LDL a naopak poklesem HDL (lipoproteiny vysoké density).

Byl jednoznačně prokázán význam hypercholesterolemie (studie MRFIT, Framinghamská studie, Studie sedmi zemí) i hypertriglyceridemie (studie PROCAM) jako nezávislých rizikových faktorů ICHS.

Estrogeny snižují hladinu LDL-ch zvýšením jeho jaterní clearance cestou zvýšení počtu LDL receptorů na povrchu hepatocytu, zvyšují koncentraci apolipoproteinu A1 a HDL-ch a ovlivňují aktivitu hepatální lipázy. Užívání progestinů vede k útlumu pozitivního efektu estrogenů na lipidový profil úměrně androgenicitě daného preparátu. Estrogenní substituční terapie u postmenopauzálních žen snižuje plazmatický lipoprotein Lp(a) stejně jako kombinovaná estrogen/gestagenní léčba.

Perorální estrogeny vyvolávají zvýšení syntézy VLDL triglyceridů indukci syntézy apolipoproteinu B₁₀₀ v játrech. Byly popsány případy akutní pankreatitidy u žen s hypertriglyceridemií, kterým byly podány perorální konjugované ekvinní estrogeny. Transdermální estrogeny snižují hladiny triglyceridů (TG) nebo jsou k nim neutrální.

Randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná multicentrická studie PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention) prokázala ve tříletém sledování snížení LDL-ch o 20 % (0,37–0,46 mmol/l) bez ohledu na zvolený režim HRT. Sledovala 875 žen rozdělených do 5 skupin (placebo, CEE [ekvinní konjugované estrogeny; conjugated equine estrogens], CEE + 10mg medroxyprogesteron acetát (MPA) sekvenčně, CEE + 2,5 mg MPA kontinuálně, CEE + 200mg progesteron sekvenčně). Dále u všech substitučních režimů došlo k lehkému vzestupu HDL-ch o 0,03–0,11 mmol/l a TG o 0,13–0,15 mmol/l. V placebové skupině se zvýšil fibrinogen o 0,1 g/l a poklesl HDL-ch o 0,03 mmol/l.

V přehledu šesti klinických studií hodnotících lipidové profily 428 žen užívajících kontinuálně 2 mg 17β-estradiolu sekvenčně oponovaného 10 mg dydrogesteronu shodně dochází k vzestupu HDL-ch (15 %), poklesu LDL-ch (17 %) a celkového cholesterolu (6 %).

Samsioe et al. porovnali výsledky pěti randomizovaných, multicentrických, dvojitě slepých studií s 2127 postmenopauzálními pacientkami. Skupiny užívaly transdermálně estradiol 50 mg/den oponovaný kontinuálně nebo sekvenčně 140, 250 nebo 400 mg norethisteron acetátu. V prvních dvou studiích byl ve všech kombinacích sledován pokles celkového cholesterolu, LDL-ch i HDL-ch.

V kontrolní skupině užívající pouze transdermální estradiol byl zaznamenán vzestup HDL-ch. Stejně v obou skupinách byl sledován pokles TG oproti vzestupu v kontrole. Ve třetí skupině s kontinuálním podáním gestagenu ve srovnání s perorální kombinací estradiol + norethisteron byl v obou skupinách sledován pokles celkového cholesterolu, LDL-ch, HDL-ch i TG beze změny poměru frakcí cholesterolu. Stejně jako v dalších dvou studiích, které sekvenční a kontinuální transdermální režimy porovnávaly s placebem.

Studie srovnávající podávání HRT s hypolipidemiky u žen s dyslipidemií jednoznačně prokazují superioritu hypolipidemik.

Premenopauzální ženy mají sklon k periferní (gynoidní) distribuci **tělesného tuku**, zatímco centrální (androidní) distribuce tuku je nalézána převážně u mužů a postmenopauzálních žen. Ukazuje se, že právě androidní distribuce tělesného tuku je spojena s rostoucím rizikem ischemické choroby srdeční. Podíl androidního tuku je pozitivně korelován s plazmatickými triglyceridy a negativně s HDL-ch. Androidní tuk je též v pozitivní korelaci s inzulinovou rezistencí. Estrogenní léčba upřednostňuje typ gynoidní distribuce tuku, který je spojen se sníženým rizikem ICHS.

Estrogeny jsou vazoaktivní látky, snižují **cévní rezistenci** zvířecí i lidské arterie. Estrogeny způsobují rychlé uvolnění oxidu dusnatého aktivací NO-syntázy prostřednictvím estrogenových receptorů, inhibují průnik kalciových iontů do hladkých svalových buněk přímým působením na membránu nebo L-typ kalciových kanálů, ovlivňují expresi genů prostacyklin-syntázy a NO-syntázy. U postmenopauzálních žen s mírnou hypertenzí, která se objevila v menopauze, může substituce estrogeny vyvolat snížení systémového tlaku těmito mechanismy.

Estrogen indukuje kalcium-dependentní syntázy oxidu dusnatého v buňce a zpomaluje rozvoj aterosclerózy inhibicí proliferace buněk hladkého svalstva. Stimuluje proliferaci endoteliálních buněk, je účinným antioxidantem lipidů, přičemž oxidované lipidy inhibují oxid dusnatý.

V menopauze se zvyšuje hladina prokoagulačního faktoru VII, fibrinogen a hladina tkáňového aktivátoru plasminogenu, což ukazuje na rostoucí nebezpečí arteriální trombózy v důsledku hyperkoagulačního stavu. Inhibitor aktivovaného plasminogenu (PAI-1), látka, která negativně koreluje s fibrinolýzou, je též u postmenopauzálních žen zvýšen.

Aterogenní potenciál homocysteinu je znám z klinického obrazu autozomálně recesivně dědičné homocystinurie (Hcy > 500 mmol/l). Mírné deficity funkce en-

zymů, nutriční nedostatek kyseliny listové, vitamínu B₁₂ a B₆ vedou k mírné hyperhomocysteinemii (normální hodnoty do 15 mmol/l), která je spojena s 3–20násobným zvýšením rizika infarktu myokardu. Homocystein pravděpodobně stimuluje vznik volných radikálů vedoucích k oxidaci LDL. Bylo zjištěno signifikantní zvýšení homocysteinu po menopauze. Podání HRT snižuje homocysteinemii do premenopauzálních hodnot.

Na druhé straně perorální estrogeny zvyšují hladiny hs-CRP, což může být marker nestability aterosklerotického plátu.

Klinická aplikace

V přehledu populačních studií HRT a ICHS v roce 1987 Stampfer a Colditz vyčíslili, že celkové relativní riziko (RR) ICHS klesá na 0,56. Stejně v metaanalýze epidemiologických studií provedených do roku 1995 Grodsteinová a Stampfer zjišťují RR pro uživatky HRT 0,65 a pro současné uživatky dokonce 0,49 oproti ženám, které nikdy HRT nežívaly. Výsledky The Lipid Research Clinics Program v souboru 2270 žen sledovaných prospektivně po 8,5 roku prokazují významný protektivní vliv HRT v primární i sekundární prevenci ICHS (tab. 3).

Tab. 3 - Mortalita v přepočtu na 10 000 osob (The Lipid Research Clinics Program)

ICHS	-	-	+	+
HRT	+	-	+	-
Mortalita	12,8	30,2	13,8	66,3

V roce 1999 American College of Physicians doporučuje preskripci HRT všem ženám v menopauze, zejména pak ženám s anamnézou nebo zvýšeným rizikem ICHS.

V prospektivní studii 121 700 vdaných zdravotních sester (**Nurses' Health Study**), probíhající od roku 1976 metodou dotazníků zasílaných každé dva roky, HRT snižuje riziko ICHS u zdravých žen nezávisle na délce podávání či dávce estrogenu. U žen s ICHS krátkodobá HRT zvyšuje riziko a teprve dlouhodobé užívání přináší s sebou snížení rizika.

Studie HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) měla ověřit účinek HRT v sekundární prevenci ICHS. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě slepou, prospektivní studii, do které bylo zařazeno 2 × 1380 žen s ICHS a poměrně vysokým průměrným věkem 67 let. Jedné skupině bylo podáváno 0,625mg CEE + 2,5 mg MPA (medroxyprogesteron acetát) kontinuálně, druhé placebo. V průběhu 4,1 roku trvání

studie se nesnížil výskyt koronárních příhod. V prvním roce trvání studie bylo dokonce v léčené skupině pozorováno více koronárních příhod než ve skupině placebové. Méně koronárních příhod se objevilo až ve 4. roce sledování. Nulový až negativní účinek HRT v sekundární prevenci ICHS kontrastuje s příznivým ovlivněním lipidového spektra (snížení LDL-ch o 11 % a vzestup HDL-ch o 10 %). Na základě výsledků autoři nedoporučují zahajovat HRT v rámci sekundární prevence ICHS, nepovažují však za nutné její přerušit při manifestaci ICHS.

Odpůrci studie HERS jí vyčítají nejen vysoký průměrný věk zkoumaných žen, ale i krátkou dobu trvání studie. Předpokládané signifikantní snížení rizika uživatelék HRT se však neobjevilo ani při prodloužení sledování na 6,8 roku ve studii **HERS II**. Ani dodatečná reanalýza výsledků studie HERS v 86 znacích neidentifikovala žádnou podskupinu účastnic, u které by podávání HRT bylo jednoznačně prospěšné. Výsledky HERS i reanalýzy přinášejí stále stejnou informaci: *Není účelné zahajovat 10–20 let po menopauze hormonální substituční terapii ve snaze o sekundární prevenci ICHS.*

Studie **PHASE** (Papworth HRT Atherosclerosis) byla prospektivní randomizovaná studie s užitím transdermálního estradiolu a transdermální sekvenční kombinace estradiol + norethisteron. Zařazeno bylo 255 postmenopauzálních (průměrný věk 67 roků) pacientek s angiograficky prokázanou ischemickou chorobou srdeční (více než 50% stenóza v jedné z koronárních arterií), 131 byla podávána HRT, 121 tvořilo kontrolu. Průměrná doba sledování byla 30,8 měsíce. Studie ukázala zvýšení rizika pro ženy zahajující HRT s rozvinutou aterosklerózou i pro transdermální terapii (RR: 1,49, 95% CI: 0,93–2,36, $p = 0,11$).

Studie **PHOREA** (Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis) sledovala vliv podávání 1 mg 17 β -estradiolu oponovaného 0,025 mg gestodenu cyklicky v každém měsíci nebo v každém třetím měsíci na tloušťku intimy femorální arterie. Celkem 321 zdravých postmenopauzálních žen s tloušťkou intimy arteria carotis větší než 1 mm bylo randomizovaně zařazeno do jednoho ze dvou aplikačních schémat na 48 týdnů. HRT sice signifikantně snížila hladinu LDL-cholesterolu a fibrinogenu, ale nezabránila v ročním sledování nárůstu tloušťky intimy u žen se subklinickou vasculární nemocí.

Do studie **WAVE** (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen) bylo v 7 centrech zařazeno 423 postmenopauzálních žen s koronární stenózou 15–75 % potvrzenou koron-

rografií. Ženy byly rozděleny do čtyř skupin. Jednu dvojici tvořily ženy léčené 0,625 mg CEE (u žen s děložou + 2,5 mg MPA) a ženy bez léčby. Druhou dvojici tvořily ženy léčené antioxidantními vitaminy (2krát denně 400 IU vitamínu E + 500 mg vitamínu C) a ženy bez léčby. Kontrolní angiogram byl proveden za 2,8 roku. Zúžení koronárních arterií se zhoršilo o 0,047/rok ve skupině s HRT a o 0,024 /rok v kontrolní skupině. Ve vitaminové skupině rovněž o 0,044/rok, v její kontrolní skupině o 0,028/rok. Ve skupině s HRT zemřelo 14 pacientek (proti 8) s hazard ratio 1,8, ve skupině s vitaminy 16 (proti 6) s hazard ratio (HR) 2,8. Koronární příhody včetně úmrtí prokazují ve skupině s HRT zvýšené riziko (HR: 1,9, 26 versus 15), stejně jako ve skupině s vitaminy (HR: 1,5, 26 versus 18).

Rovněž studie **EPAT** (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) sledovala účinek 1 mg 17 β -estradiolu na tloušťku medie karotid. Zde ovšem podmínkou zařazení do studie byla nepřítomnost ztluštění intimy a normální nebo medikací korigované hodnoty lipidového spektra. Bylo zařazeno 222 žen starších 45 let, měření byla prováděna po 6 měsících po 2 roky. Ve skupině žen užívajících estradiol byla progresse subklinické aterosklerózy o 0,0017/rok nižší ve srovnání s placebem. Tento rozdíl nebyl patrný ve skupině žen užívajících hypolipidemika. Tato studie na rozdíl od výše uvedených sledovala vliv estradiolu na ověření zdravou cévní stěnu, tedy ve skutečně primární prevenci.

Studie **Women's Health Initiative** (WHI) byla prezentována jako dlouho očekávaná studie o vlivu HRT na primární prevenci ICHS. Do studie byly v letech 1993–1998 zařazovány ženy ve věku 50–79 let minimálně 6 měsíců po menopauze. Po minimálně tříměsíčním přerušování léčby bylo zařazeno i 26 % žen, které již HRT užívaly.

Větev s estrogen/gestagen substitucí ve složení 0,625 mg CEE a 2,5 mg MPA byla po 5,2 roku trvání studie předčasně ukončena pro převahu nepříznivých účinků léčby nad placebem. V souboru 8506 uživatelék a 8102 kontrol bylo zjištěno zvýšení rizika karcinomu prsu, ICHS, cévní mozkové příhody a tromboembolie. Preventivní vliv na zmlomeniny krčku kosti stehenní, karcinom endometria a kolorektální karcinom nepostačil v této studii k vyvážení negativ. Jiné faktory spojené s estrogenním deficitem (urogenitální trofika, kvalita života pacientky, subjektivní spokojenost) nebyly sledovány.

Pro zahájení primární prevence ICHS se průměrný věk 63,2 jeví poměrně vysoký a vysoká procentuální přítomnost faktorů

ovlivňujících ICHS (34 % body mass index nad 30, 50 % abúzus nikotinu, 4,4 % diabetiček, 6,9 % uživatelék hypolipidemik, 20 % uživatelék aspirinu) i samotné anamnézy ICHS (4,4 %) je zarážející.

Také estrogenní větev studie WHI byla uzavřena předčasně po 6,8 (5,7–10,7) roku s odůvodněním, že další pokračování již nepřináší nové údaje, není sice překročeno žádné stanovené riziko, ale riziko ICHS se nesnižuje. V estrogenní větvi WHI bylo v letech 1993–1998 randomizováno 10 739 zdravých žen. Z nich užívalo 0,625 mg CEE 5310 žen a placebo 5429 žen. Zařazeno bylo 48 % léčených hypertoniček, 7,7 % diabetiček, 7,4 % uživatelék statinů, 19,4 % žen na aspirinu i 4,1 % žen s anamnézou ICHS. Opět zarazí široké věkové rozmezí od 50 do 79 let a nulové údaje o indikaci k zahájení terapie. Zajímavé jsou příznivé trendy při časném startu terapie. Ve věkové skupině 50–59 let se na rozdíl od vyšších věkových kategorií nezvyšuje riziko ICHS při HRT.

Studie **WHI-CAC** (Coronary-Artery Calcification) navázala na estrogenní větev WHI, kdy v souboru 1064 žen, nasazených na terapii v 50–59 letech po 7,4 roku užívání ET, bylo provedeno CT srdce a hodnoceno skóre kalcia v cévní stěně koronárních cév. Prokázalo se snížení ukládání kalcia v cévní stěně při HRT a posunula se tak prokazatelně bezpečná doba užívání až na 65 let.

KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) je čtyřletá, randomizovaná, dvojité slepá a placebem kontrolovaná klinická studie zdravých žen s průměrným věkem 52 let (42–58 let) do tří let od menopauzy v době randomizace. Zařazeno bylo 727 žen do tří větví studie – první s perorálním podáváním CEE v dávce 0,45 mg denně, druhá s transdermální aplikací 50 mikrogramů estradiolu denně a placebovou. V obou hormonálních větvích bylo proti placebo znamenáno zlepšení návalů, nočního pocení, nálady, sexuality a kostní denzity. Perorální CEE na rozdíl od transdermálních estrogenů zvyšovaly HDL-cholesterol, snižovaly LDL-cholesterol, ale současně zvyšovaly hladinu triglyceridů. Transdermální estradiol byl k lipidovému spektru neutrální, ale zlepšoval citlivost na inzulin (HOMA-IR, poměr glukózy a hladiny inzulinu). Ani perorální, ani transdermální estrogeny neovlivňovaly tlak krve a rozvoj aterosklerózy v karotidách. Rozdíl proti placebo nebyl zjištěn ani ve výskytu nežádoucích účinků (karcinom prsu, karcinom endometria, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tromboembolická nemoc).

Do studie **DOPS** (Danish Osteoporosis Prevention Study) bylo zařazeno 1006 zdravých,

Tab. 4 - Výsledky 10letého podávání HRT

	HRT (n = 502 ♀)	Placebo (n = 504 ♀)	HR	95% CI	p
Primární end-point (smrt, infarkt, srdeční selhání)	16	33	0,48	0,26–0,87	0,015
Úmrtí	15	26	0,57	0,3–1,08	0,084
Nádory	36	39	0,92	0,58–1,45	0,71
Karcinom prsu	10	17	0,58	0,27–1,27	0,17
Tromboembolismus	2	1	2,01	0,18–22,16	n. s.
Cévní mozková příhoda	11	14	0,77	0,35–1,7	0,7

časně postmenopauzálních žen nebo žen s akutním klimakterickým syndromem ve věku 45–58 let. Z nich 502 užívalo HRT a 504 bylo bez léčby. Sledování příčin úmrtí, kardiovaskulárních nemocí a nádorů trvalo 16 let. To je 10 tisíc ženských roků léčby a 20 tisíc ženských roků sledování. Desetileté užívání bylo spojeno s 52% poklesem úmrtí na kardiovaskulární příhody, aniž by došlo ke zvýšení výskytu nádorových onemocnění (tab. 4). Prokázáno bylo snížení psychických potíží akutního klimakterického syndromu (anxieta, deprese, napětí).

V klinické praxi na základě těchto studií nepodáváme HRT v sekundární ani primární prevenci ischemické choroby srdeční. Nicméně si při časném startu můžeme být jisti bezpečností v této oblasti. Výjimkou je po-

dávání ženám s předčasným ovariálním selháním, kde podávání HRT minimálně do průměrného věku menopauzy (50 let) jednoznačně přináší nejen ochranu před osteoporózou, ale i aterosklerózou.

Tyto závěry jsou zahrnuty do doporučení ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology), IMS (International Menopause Society) i NAMS (North American Menopause Society).

Závěr

Hormonální substituční terapie je při transdermální aplikaci neutrální k lipidovému profilu, při perorální zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu, ale současně i hladiny triglyceridů. Také na většinu markerů ate-

rosklerózy působí příznivě či neutrálně s výjimkou hs-CRP, které se při perorální aplikaci zvyšuje. Pokud ještě nejsou známky aterosklerózy patrné, dokáže HRT oddalovat její nástup.

To platí i pro klinické projevy. Pokud je HRT podávána ženám mladým – do 10 let od přechodu – je k riziku aterosklerózy neutrální nebo dokonce působí protektivně. Příznivé výsledky přináší časný start HRT a podávání indikované pro akutní klimakterický syndrom. Dalo by se říci, že jeho projevy (které má asi 70 % žen v přechodu) si organismus sám o léčbu říká.

S výjimkou žen s předčasným ovariálním selháním není prevence ischemické choroby srdeční indikací k zahájení hormonální substituční terapie.

Literatura

- Colditz GA. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10.
- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in peri-menopausal woman. *Eur Heart J* 2007;28:2028-40.
- Collins R, Beale CM. The cardioprotective role of HRT – a clinical update. London: Partheon Publishing, 1996:60.
- Grady D, Herrington D, Bittner V. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). Cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:49-57.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006;15:35-44.
- Hulley S, Grady D, Bush M. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Kling JM, Lahr BA, Bailey KR, et al. Endothelial function in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2015;18:187-97.
- POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency. ESHRE, December 2015, p. 1-24.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with HRT in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2004;19:791-804.
- Sullivan JM. Estrogen replacement and coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1990;150:2557-62.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
- The 2017 HT Position Statement of NAMS. *Menopause* 2017;24:728-53.
- WHI Steering Committee. Effect of CEE in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002;288:321-33.

Aktuální terapeutické možnosti CHOPN

doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.
Klinika pneumologie 3. LF UK
a Nemocnice Na Bulovce, Praha

CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc) je celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí. GOLD (Globální iniciativa pro CHOPN, vydávající každoročně strategii diagnózy, léčby a prevence CHOPN) předpokládá, že se do roku 2020 ocitne na třetím místě.¹ V České republice trpí CHOPN asi 7–8 % populace. Nemoc má charakter heterogenního syndromu s různorodou symptomatologií. Navíc začíná plíživě, prvním příznakům nemocný nevěnuje pozornost a až narůstající dušnost jej přivádí k lékaři. Mezi další příznaky patří chronický kašel, který nemusí být vždy produktivní, a časté infekce dolních dýchacích cest. Má-li navíc pacient v anamnéze uvedené rizikové faktory, zejména nikotinismus, je nutno myslet na diagnózu CHOPN. Komplexní funkční vyšetření plic pak diagnózu potvrdí. Nezastupitelnou roli v určení heterogenity CHOPN mají zobrazovací metody, zejména HRCT (high-resolution CT, výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením) hrudníku. Negativním vlivem ovlivňujícím mortalitu jsou hlavně exacerbace této nemoci a četné komorbidity.

Farmakologická léčba CHOPN je založena především na inhalačních dlouhodobě působících bronchodilatancích (LABD). Jedná se o skupinu inhalačních dlouhodobě působících anticholinergik (LAMA) a inhalačních dlouhodobě působících β_2 -agonistů (LABA) či jejich duální kombinace (často fixní kombinace). Samotné podávání inhalačních kortikoidů (IKS) se u CHOPN nedoporučuje. V současnosti je pravidelné podávání IKS doporučeno přidat k bronchodilatační léčbě v případě fenotypů častých exacerbací a/nebo překryvu CHOPN s astmatem (ACO). Nicméně stále řada pacientů s pokročilou CHOPN je v běžné klinické praxi často zbytečně léčena kombinacemi všech tří skupin, tzv. triple (trojkombinační) terapií (LAMA/LABA/IKS), ve volných a nyní nově i ve fixních kombinacích, nezávisle na tíži nemoci a rizicích exacerbace a četnosti příznaků. Dosud byly důkazy pro indikaci triple terapie velmi malé, zejména s ohledem na relativní poměr rizika/prospěchu, a studií bylo málo. Do konce roku 2017 nebyly publikovány studie porovnávající triple terapii a duální bronchodilatační terapii (LAMA a LABA) s ohledem na ovlivnění exacerbací. Teprve v roce 2018 byly publikovány klíčové studie, díky nimž se pozice fixních triple kom-

binací postupně ujasňuje. V současnosti jsou na trhu k dispozici dvě fixní trojkombinace beklometazon-dipropionát/formoterol/glykopyrronium (BDP/F/G) a flutikason furoát/vilanterol/umeclidinium (FLF/VI/UMEC). Třetí triple kombinace je ve fázi pokročilého výzkumu, jedná se o kombinaci budesonid/glykopyrronium/formoterol (B/G/F).

Proč a kdy indikovat triple terapii – jsou na to důkazy?

Revize GOLD v roce 2019 změnila pohled na farmakoterapeutický postup CHOPN. Po

určení správné diagnózy CHOPN jsou rozhodujícími parametry pro farmakoterapii příznaky a exacerbace. Při zahajování farmakologické léčby by měl být každý pacient zařazen do některé ze skupin A, B, C, D. Klasifikace A–D (schéma 1) vychází z výskytu exacerbací a z hodnocení symptomů pacientem pomocí některého z následujících dotazníků:

- modifikovaná škála dušnosti (mMRC – Modified British Medical Research Council), stupně 0–4,
- test k posouzení CHOPN (COPD Assessment Test), škála CAT 0–40; komplexnější a často používaný přístup.

Schéma 1 – Doporučené úvodní nasazení farmakoterapie dle GOLD 2019 podle skupin A–D¹

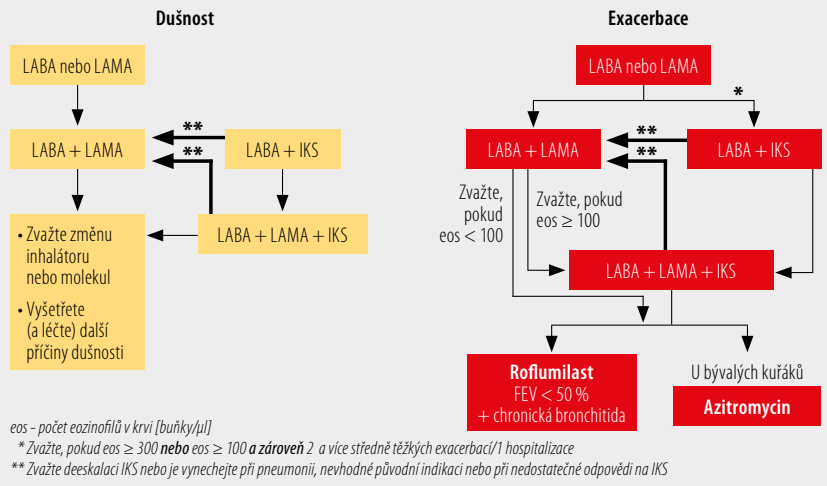
Úvodní farmakologická léčba		
2 a více středně těžkých exacerbací nebo 1 a více exacerbací vedoucích k hospitalizaci	Skupina C LAMA	Skupina D LAMA nebo LAMA + LABA* nebo IKS + LABA**
0 nebo 1 středně těžké exacerbace (bez nutnosti hospitalizace)	Skupina A Bronchodilatans	Skupina B Dlouhodobě působící bronchodilatancia (LAMA nebo LABA)
	mMRC ≤ 1; CAT < 10	mMRC ≥ 2; CAT ≥ 10

* Ke zvážení při četných příznacích (např. CAT > 20)
** Ke zvážení, pokud eos ≥ 300; (eos – počet eozinofilů v krvi [buňky/ μ l])

Schéma 2 – Doporučená pokračující farmakoterapie dle GOLD 2019 podle hlavního léčebného cíle!

Následná farmakoterapie

1. Pokud je odezva na úvodní léčbu příznivá, pokračujte v ní
2. Pokud není:
 - Určete převažující léčebný cíl (dušnost nebo exacerbace)
 - Pokud je potřeba řešit obojí (dušnost i exacerbaci), volte exacerbáčnický přístup terapie
 - Zafďte pacienta v tomto schématu do okna na současnou léčbu a upravte podle indikace
 - Vyhodnoťte odezvu, upravte a kontrolujte
 - Tato doporučení nejsou závislá na úvodním stanovení skupin A–D v době diagnózy



Exacerbace CHOPN představuje zhoršení symptomů nemoci nad její běžnou variabilitu, nastupuje obvykle během 2–3 dnů. Vyžaduje úpravu (často s navýšením) medicíny, nezářídka návštěvu lékaře nebo i hospitalizaci. Žádná nebo jedna exacerbace v posledním roce, bez nutnosti hospitalizace, řadí nemocné do skupin A a B, ostatní pak do skupin C a D. Skupiny A a C představují oligosymptomatické pacienty, s mMRC 0–1 nebo CAT < 10. Skupiny B a D zahrnují pacienty s výraznějšími příznaky, s mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10. Současná léčba se značně individualizuje i s ohledem na fenotypy a uplatňují se režimy step-up a step-down farmakoterapie.¹ V případě, že je vstupní terapie zcela optimální, pak se v ní nadále pokračuje (follow-up). Pokud tomu tak není, GOLD doporučuje určit dominantní léčebný cíl (dušnost a/nebo exacerbace). V případě, že jsou cílem exacerbace i příznaky, volí se exacerbáčnický přístup terapie (schéma 2). Preferovaným přístupem k léčbě je iniciální podání LAMA (kategorie B i C) nebo méně často iniciálně monoterapie LABA (katego-

rie B). V případě četných symptomů pak kombinace LAMA/LABA (kategorie B a hlavně D). Do popředí se dostala především moderní duální fixní bronchodilatační terapie (DBFK), která je v současnosti k dispozici v různých kombinacích a inhalačních systémech (tab. 1). Užití inhalačních kortikoidů (IKS) vždy v kombinaci s LABA je podle nové strategie GOLD 2019 určeno pro pacienty s fenotypem častých exacerbací. Tito nemocní jsou zařazeni zejména do kategorie D, kam patří také pacienti s výraznými chronickými symptomy. Kombinace IKS/LABA je ještě doporučena v léčbě pacientů se současným výskytem CHOPN a asthma bronchiale – jedná se o tzv. fenotyp překryvu (overlap syndrome neboli ACO). Samotné užití IKS není doporučeno. Step-down terapie se užívá hlavně v případech IKS, kde jsou v rámci kombinací podávány zbytečně. Je možné jejich postupné vysazení u nedostatečné odpovědi, při špatné úvodní indikaci nebo riziku pneumonie. Výborným pomocníkem pro správnou indikaci IKS do kombinací (včetně

triple kombinací) je stanovení hladiny eozinofilů v krvi (schéma 2).

Přehled navrhované farmakologické léčby CHOPN zahrnuje schéma 3.¹⁵ Vstupní (iniciální) léčba je založena na vstupním projevu nemoci samotné a správné diagnóze. Většina pacientů není hned na začátku léčena triple kombinací, ale v průběhu individualizovaného průběhu CHOPN může být k této terapii indikována. Pouze pacienti, kteří měli hned na počátku těžkou exacerbaci s nutností hospitalizace nebo mají hodně příznaků (CAT nad 20) a vysoké riziko exacerbací, mohou být již iniciálně zvažováni za kandidáty triple kombinace, ale i zde je třeba léčbu v čase přehodnocovat, studie k této indikaci však chybí.

Výsledky studií s triple kombinacemi

Triple terapie (LAMA/LABA/IKS) je doporučována zejména jako možnost step-up. Její podpora vycházela až dosud ze studií, kde se primárně studovaly plicní funkce a příznaky, teprve od roku 2018 byl studován i vliv na exacerbace s porovnáním vůči duální bronchodilatační léčbě. Ve studii TRILOGY² profesora Singha byla prokázána superiorita triple terapie nad kombinací LABA/IKS nejenom pro plicní funkce (primární cíl), ale i pro středně těžké až těžké exacerbace (sekundární cíl). V Lancetu publikoval Jorgen Vestbo s kolegy studii TRINITY³ randomizovanou, dvojitě zaslepenou kontrolovanou studii porovnávající fixní triple kombinaci (LAMA-glykopyrronium bromid (G), LABA-formoterol (F), F/IKS – extrafinie beklometazon dipropionát BDP) s LAMA (tiotropium samotné) a fixní kombinací BDP/F plus tiotropium (open triple terapie). Ve srovnání s tiotropiem samotným snižuje fixní triple kombinace středně těžké a těžké exacerbace o 20 % spolu s významným zlepšením plicních funkcí, non-inferiorita nebyla prokázána oproti open triple terapii. Studie prokázala superioritu triple terapie nad LAMA v monoterapii (tiotropium samotné). U triple terapie nebylo prokázáno zvýšené riziko pneumonií, tak jako v jiných studiích. Hlavní limitací obou studií,^{2,3} které hodnotily stejnou triple kombinaci, byla nízká incidence exacerbací. Nicméně dopad obou studií je především klinický, ukázalo se, že pouze 20 % nemocných s těžkou až velmi těžkou CHOPN exacerbuje (asi 1/3), dále se ukázalo, že triple terapie má potenciál i u pacientů značně symptomatických, ale v malém riziku exacerbací (tedy u kategorie B). Autoři navrhuji studii pro triple kombinaci právě v kategorii B, u pacientů polymorbidních a starých, s cílem ověřen

Tab. 1 – Přehled duálních fixních kombinací dostupných na trhu v ČR v roce 2019

Složení (dávka v μg)	Farmakologická skupina	Inhalační systém
Aklidinium/formoterol (340/12)	LAMA/LABA	Genuair
Indacaterol/glykopyrronium (85/43)	U-LAMA/U-LABA	Breezhaler
Umeklidinium/vilanterol (55/22)	U-LAMA/U-LABA	Ellipta
Tiotropium/olodaterol (2,5/2,5)	U-LAMA/U-LABA	Respimat

ZLEPŠUJE RANNÍ, DENNÍ A NOČNÍ PŘÍZNAKY CHOPN^{1,*}

Aclidinium + formoterol¹

- Rychlý nástup účinku^{1,**}
- Přetrvávající bronchodilatace^{1,†}
- Snadno použitelný inhalátor⁴



Přípravek Brimica® Genuair® je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).¹

Vedoucí k lepší kvalitě života^{1,3,††}

* vs. placebo,^{1,**} do 5 minut od první inhalace vs. placebo (p<0,0001)¹

† „Ve studiích fáze 3 zůstaly během intervalu dávkování zachovány klinicky významné bronchodilatační účinky... Ve studiích fáze 3 o délce šesti měsíců a jednoho roku byl zjištěn přetrvávající účinek v čase.“^{1,††} vs. placebo (p<0,0001) v jedné pivoťní studii a vs. formoterol (p=0,018) na základě sdružené analýzy dvou pivoťních studií.¹

1. Brimica® Genuair® 340 mikrogramů / 12 mikrogramů, prášek k inhalaci; Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize textu 02.2018

2. Singh D, et al. BMC Pulm Med. 2014;14:178. Prospektivní, aktivně a placebem kontrolovaná, randomizovaná, dvojitě slepá, multicentrická studie s paralelními skupinami porovnávající účinnost a bezpečnost acilidinia/formoterolu 400 mg/12 mg, 400 mg/6 mg, acilidinia 400 mg, formoterolu 12 mg a placeba inhalovaných dvakrát denně inhalátorem Genuair® u pacientů se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN (n = 1 729, 2:2:2:1) po dobu 24 týdnů. Primární výsledné ukazatele zahrnovaly změny FEV₁ po 1 hodině od podání ranní dávky vs. acilidinium 400 mg a změny minimální (trough) hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky vs. formoterol 12 mg od počátku do 24. týdne.

3. D'Urzo AD, et al. Respir Res. 2014;15(1):123. Prospektivní, aktivně a placebem kontrolovaná, randomizovaná, dvojitě slepá, multicentrická studie s paralelními skupinami porovnávající účinnost a bezpečnost acilidinia/formoterolu 400 mg/12 mg, 400 mg/6 mg, acilidinia 400 mg, formoterolu 12 mg a placeba inhalovaných dvakrát denně inhalátorem Genuair® u pacientů se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN (n = 1 692, 1:1:1:1) po dobu 24 týdnů. Primární výsledné ukazatele zahrnovaly změny FEV₁ po 1 hodině od podání ranní dávky vs. acilidinium 400 mg a změny minimální (trough) hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky vs. formoterol 12 mg od počátku do 24. týdne.

4. Chrystyn H, Niederlaender C. Int J Clin Pract. 2012;66:309–17.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. **Zkrácená informace o přípravku:** Brimica Genuair 340 mikrogramů /12 mikrogramů, prášek k inhalaci **Složení:** Jedna dávka vydaná z náustku obsahuje 340 mikrogramů acilidinia a 11,8 mikrogramů formoterolu fumarátu dihydrátu. **Indikace: Udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s CHOPN. Dávkování:** Jedna inhalace přípravku dvakrát denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na monohydrát laktosy. **Upozornění a opatření pro použití:** Neužívat při astmatu ani k léčbě akutních epizod bronchospasmu. Při paradoxním bronchospasmu léčbu přípravkem ukončit a zvážit nasazení jiné léčby. S opatrností podávat přípravek pacientům, jež během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, mají nestabilní anginu pectoris, během posledních 3 měsíců u nich byla nově diagnostikována arytmie, mají QTc delší než 470 ms, nebo kteří byli během posledních 12 měsíců hospitalizováni kvůli srdečnímu selhání s funkční třídou NYHA III a IV. β₂ agonisté mohou u některých

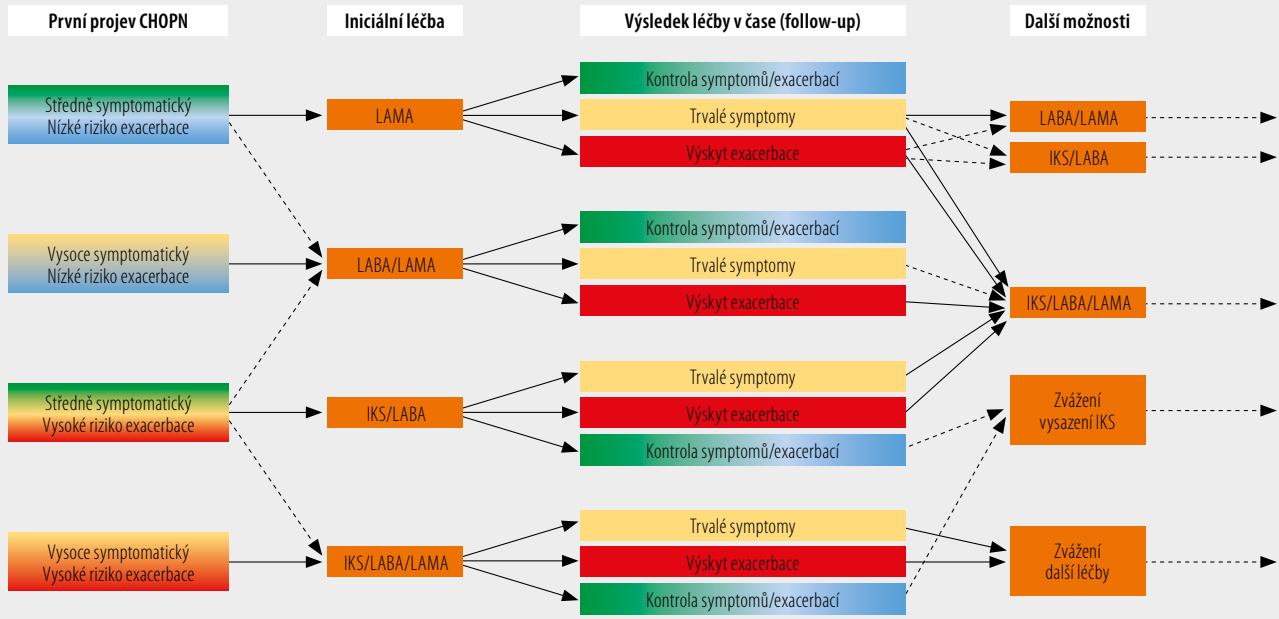
pacientů způsobovat zvýšení pulsu a krevního tlaku a změny EKG. Používat opatrně u pacientů se závažnými kardiovaskulárními poruchami, konvulzivními poruchami, tyreotoxikózou, feochromocytomem, symptomatickou hyperplazií prostaty, s retencí moči nebo s glaukomem s uzavřeným úhlem. Dlouhodobá suchost v ústech ve spojitosti s anticholinergní léčbou může být spojena s výskytem zubního kazu. Obsahuje laktózu. Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Výsyt rozostřeného vidění nebo závratí může tuto schopnost ovlivnit. **Interakce:** Současné podávání přípravku s jinými anticholinergiky a/nebo dlouhodobě působícími β₂ agonisty se nedoporučuje. Studie in vitro prokázaly, že při podávání v terapeutické dávce se nepředpokládají interakce acilidinia nebo jeho metabolitů s léky, které jsou substráty P-glykoproteinu ani s léky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (CYP450) a esterázami. Formoterol neinhibuje enzymy CYP450 při terapeuticky relevantních koncentracích. Souběžná léčba methylxantinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky nešetřícími draslík může zesílit možný hypokalemický účinek agonistů β₂ adrenergických receptorů. V případě nutnosti použití betablokátorů se preferují kardioselektivní. Podávat s opatr-

ností pacientům léčeným přípravky prodlužujícími QTc interval, jako jsou inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, antihistaminika nebo makrolidy. **Těhotenství a kojení:** Údaje nejsou k dispozici. Nutno zvážit očekávaný přínos a potenciální rizika. **Nežádoucí účinky:** Časté: zánět nosohltanu, infekce močových cest, sinusitida, absces zubu; nespavost, úzkost; bolest hlavy, závratě, třes; kašel; průjem, nevolnost, sucho v ústech; myalgie, svalové křeče; periferní edém; zvýšená krevní kreatinfosfokináza. Méně časté a vzácné viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Uchování:** Před použitím v zataveném sáčku; použít do 60 dnů po otevření sáčku. **Balení:** 1 inhalátor s 60 dávkami. **Držitel registrace:** AstraZeneca, Södertälje, Švédsko. **Reg. číslo:** EU/1/14/963/001 **Poslední revize:** Únor 2018. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v souladu se stanovenými podmínkami úhrady. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

materiál schválen: únor 2018, materiál platný do: únor 2020, kód materiálu: CZ-BRI-04-2018.02.15-v03-press
Berlin-Chemie/A. Menarini Ceska republika s. r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle
tel.: 267 199 333, fax: 267 199 336, e-mail: office@berlin-chemie.cz

Schéma 3 – Schematický přehled současné navrhované farmakologické léčby CHOPN¹³



Pozn.: Inhalační dlouhodobě působící anticholinergika (LAMA) a inhalační dlouhodobě působící β₂-agonisté (LABA), inhalační kortikosteroidy (IKS)

účinnosti triple terapie na ovlivnění hospitalizací a mortality, tedy zásadních faktorů, které nejsou dostupnou farmakologickou léčbou ovlivněny.

Vzhledem k nežádoucím účinkům IKS je naprosto nezbytné vytipovat pacienty vhodné k triple terapii. Je třeba zdůraznit, že i pacienti s riziky exacerbací se značně různí podle fenotypu exacerbace a její léčebné odpovědi. Je velmi žádoucí mít nějaké biomarkery určující konkrétní fenotypy exacerbací.

Jednotlivá národní doporučení rezervují triple terapii jen pro určitou populaci pacientů a fenotypy. Vzhledem k antiexacerbačnímu potenciálu moderních bronchodilatancí můžeme v praxi začít léčit pacienty s menší dušností a maximálně jednou exacerbací za rok pouze skupinou LAMA a v případě, že nedojde ke zlepšení, přejít na duální, nejlépe fixní bronchodilatační terapii LABA/LAMA (DBFK). Pacienty více dušné (tedy s mMRC 2 a více a s více než jednou exacerbací) léčit hned duální bronchodilatační terapií. V případě přetrvávajících exacerbací se rozhodujeme a v případě významné eozinofilie přidáváme inhalační kortikoidy,^{4,5} v případě bronchitického fenotypu roflumilast a mukolytika a v případě bronchiektazií a opakovaných infekcí respiračního traktu zvažujeme opět mukolytickou terapii nebo dlouhodobě podávaný azitromycin, indikace IKS je zde riziková.⁶ Všechna tato farmaka jsou také víceméně kombináčn

Podstatný vliv na účinek bronchodilatační léčby má správně zvolený inhalační systém, který bude pacientovi plně vyhovovat. Zvládnutá inhalační technika je základním předpokladem pro účinnou bronchodilatační inhalační terapii.

Teprve v únoru 2018 byla publikována první randomizovaná, dvojitě zaslepená multicentrická studie porovnávající inhalační triple terapii s fixní duální bronchodilatační léčbou, pod názvem TRIBUTE.⁷ Bylo v ní zařazeno 1532 pacientů, kteří dostávali BDP/F/G (764 pacientů) a IND (indacaterol)/G (768 pacientů). Pacienti vstupující do této studie byli symptomatictí pacienti s CHOPN, s těžkou až velmi těžkou obstrukcí a nejméně jednou středně těžkou nebo těžkou exacerbací v předchozím roce. Studie trvala 52 týdnů a byla dvouramenná, pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1. Dostávali buď 2 × 2 inhalace extrafinie BDP/F/G (87 μg/5 μg/9 μg), nebo 1 inhalaci IND/G (85 μg/43 μg) denně. Primárním cílem studie byl počet středně těžkých a těžkých exacerbací CHOPN během 52 týdnů. Analyzována byla i bezpečnost. Studie prokázala 15% statisticky významné snížení celkového počtu středně těžkých a těžkých exacerbací u fixní triple kombinace oproti duální fixní kombinaci bez rozdílu nežádoucích účinků a bezpečnosti, včetně pneumonií.

V dubnu 2018 byla publikována další významná studie porovnávající triple terapii u CHOPN oproti duální terapii buď ve formě kombinace IKS/LABA, nebo LAMA/LABA. Randomizované studie pod názvem

IMPACT⁸ se zúčastnilo 10 355 pacientů s CHOPN během 52 týdnů trvání. Byly podávány a porovnávány kombinace v jednodenním fixním dávkování ve složení flutikason furoát (IKS) v dávce 100 μg, umeklidinium (LAMA) v dávce 62,5 μg a vilanterol (LABA) v dávce 25 μg (triple terapie) s kombinací flutikason furoát-vilanterol (v dávkách 100 μg a 25 μg) a umeklidinium-vilanterol (v dávkách 62,5 μg a 25 μg). Všechny kombinace byly podány inhalačním systémem Ellipta. Primárním cílem studie byl počet středně těžkých a těžkých exacerbací během léčby. Bylo zjištěno, že počet středně těžkých a těžkých exacerbací byl u triple terapie 0,91 za rok, v porovnání s 1,07 exacerbace za rok u skupiny flutikason furoát-vilanterol (rate ratio proti triple terapii: 0,85; 95% confidence interval [CI]: 0,80–0,90; 15% rozdíl; p < 0,001) a 1,21 exacerbace za rok u skupiny umeklidinium-vilanterol (rate ratio proti triple terapii: 0,75; 95% CI: 0,70 až 0,81; 25% rozdíl; p < 0,001). Roční počet těžkých exacerbací vyžadujících hospitalizaci byl u triple terapie 0,13 v porovnání s 0,19 ve skupině umeklidinium-vilanterol (rate ratio: 0,66; 95% CI: 0,56–0,78; 34% rozdíl; p < 0,001). Větší incidence pneumonií byla ve skupinách s IKS oproti skupině umeklidinium-vilanterol a riziko klinicky diagnostikovaných pneumonií bylo signifikantně větší ve skupině s triple kombinací oproti umeklidinium-vilanterol, hodnoceno časem do první události (hazard ratio: 1,53; 95% CI: 1,22–1,92; p < 0,001). Závěrem je možno konstatovat, že triple

POUŽÍVÁTE SPRÁVNĚ SVŮJ INHALÁTOR?*



VELKÁ ČÁST PACIENTŮ NEUMÍ SPRÁVNĚ INHALOVAT*

PŘITOM SPRÁVNÁ INHALAČNÍ TECHNIKA JE PRO ÚSPĚŠNOU LÉČBU KLÍČOVÁ. INHALAČNÍ LÉKY JSOU K DISPOZICI V RŮZNÝCH INHALAČNÍCH SYSTÉMECH, KTERÉ MAJÍ SPECIFICKÉ CHARAKTERISTIKY A ODLIŠNOU INHALAČNÍ TECHNIKU. NAJDĚTE SI PROTO SVŮJ INHALAČNÍ SYSTÉM NA WEBOVÝCH STRÁNKÁCH A ZKONTROLUJTE, ŽE POSTUPUJETE SPRÁVNĚ, NEBO SE ZEPTEJTE SVÉHO PLICNÍHO LÉKAŘE.



WWW.MUJINHALATOR.CZ

* VYTRISALOVA M a kol. Breathing Out Completely Before Inhalation: The Most Problematic Step in Application Technique in Patients With Non-Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Front Pharmacol. 2019 Mar 12;10:241. KAŠÁK, Viktor a KAŠÁKOVÁ, Eva. Inhalační systémy v léčbě nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí. Praha: Maxdorf, [2017]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-534-7.

 **NOVARTIS**

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ1911765440/11/2019

terapie s flutikason furoátem, umeklidiniem a vilanterolem snižuje počet středně těžkých a těžkých exacerbací významněji než skupiny flutikason furoát-vilanterol nebo umeklidinium-vilanterol. Triple terapie také snižuje počty hospitalizací z důvodu exacerbace proti skupině umeklidinium-vilanterol.

Třetí triple kombinace je ve fázi pokročilého výzkumu, jedná se o kombinaci budesonid/formoterol/glykopyrronium (B/F/G). První výsledky porovnávající tuto novou triple kombinaci s duální léčbou s ohledem na plicní funkce přinesla studie KRONOS.⁹ Nyní se očekávají, ale dosud nejsou publikovány ani prezentovány, výsledky studie ETHOS,¹⁰ která tuto triple kombinaci (budesonid/formoterol/glykopyrronium 320/9,6/14,4 µg versus duální kombinace F/G 9,6/14,4 µg) a kombinaci B/F 320/9,6 µg studovala s ohledem na ovlivnění exacerbací během 52 týdnů léčby.

Závěr

Náležitá komplexní farmakologická léčba CHOPN je založena především na inhalační

bronchodilatační léčbě často podávané v duální fixní kombinaci, která snižuje bronchiální obstrukci a hyperinflaci, významně ovlivňuje příznaky, redukuje exacerbace a zvyšuje kvalitu života. Monoterapie bronchodilatanci je určena zejména pacientům, kteří nemají výrazné symptomy a exacerbace, a první volbou jsou LAMA. Triple kombinace by neměla být v současnosti indikována v případech málo symptomatických a v nízkém riziku exacerbace, zde by pacienti neměli být přeléčováni. Nicméně v případech, kdy pacienti zůstávají symptomatičtí i přes duální bronchodilatační léčbu nebo mají další exacerbace, je triple kombinace namístě.

V případě možného potenciálu na ovlivnění akcelerovaného poklesu plicních funkcí či v případě překryvu s astmatem není zatím fixní triple kombinace indikována a je třeba vyčkat výsledků budoucích studií. Triple terapie by neměla být indikována u asymptomatických pacientů bez ohledu na stupeň průduškové obstrukce, při ne zcela jasné diagnóze CHOPN nebo u pacientů s vysokým rizikem nežádoucích účinků IKS. Dosud nebylo prokázáno, že fixní triple kombinace je účinnější než její volné kombinace.

Fixní triple kombinace je nicméně pro pacienta pohodlná a předpokládá se zlepšení compliance léčby, navíc se předpokládá, že simultánní dodání léčiva ve stejný čas do cíleného orgánu zlepší vzájemné interakce. Dobrým vodítkem u nemocných s exacerbacemi se zdá být eozinofilie.

Vždy musíme mít na paměti poměr benefit/riziko u konkrétního nemocného. Je zřejmé, že v nedaleké budoucnosti dojde k fenotypizaci exacerbací a rozdílné terapie v doporučených postupech, a již dnes takové racionální návrhy existují. I když je v současnosti vyzdvižována role symptomů a exacerbací, stále musíme mít na paměti, že tíha obstrukce je nejenom faktor dělení tíže nemoci podle GOLD, ale také prognosticky velmi důležitý parametr přežívání pacientů s CHOPN. V ČR se v současnosti řídíme naším doporučeným postupem pro léčbu CHOPN a při indikaci fixních triple kombinací je třeba respektovat aktuální úhradová kritéria.^{11, 12}

Práce byla podpořena výzkumným projektem Univerzity Karlovy PROGRES Q28 – Onkologie.

Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019. www.goldcopd.org.
2. Singh, D, Papi, A, Corradi, M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β₂-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963–973.
3. Vestbo, J, Papi, A, Corradi, M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919–1929.
4. Roche, N, Chapman, KR, Vogelmeier, CF, et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1189–1197.
5. Rabe KF, Beghé B, Fabbri LM. Peripheral eosinophil count as a biomarker for the management of COPD: not there yet. *Eur Respir J* 2017;50:1702165.
6. Miravittles M, Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur Respir J* 2017;49:1602200.
7. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076–1084.
8. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671–1680.
9. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multi-centre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747–758.
10. ClinicalTrials.gov. NCT02465567 (ETHOS) Study to Assess the Efficacy and Safety of PTO10 Relative to PTO03 and PTO09 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465567>.
11. Koblížek V, et al. CHOPN – Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci, verze rok 2018.
12. Koblížek V, Zatloukal J, Konštácký S. Chronická obstrukční plicní nemoc: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2019.
13. Vanfleteren LEGW, Ullman A, Nordenson A et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: thinking out of the box. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00185–2018.

Novinky v léčbě srdečního selhání - kvalita života jako plnohodnotný cíl léčby

doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.
I. interní kardiologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně

Srdeční selhání významným způsobem snižuje kvalitu života. Její ovlivnění je podobně důležitým terapeutickým cílem jako ovlivnění mortality. Pro hodnocení kvality života se používají specializované dotazníky, které umožňují kvantifikovat změny v průběhu onemocnění, resp. zhodnotit efekt léčby. Studie PARADIGM-HF se sakubitriem/valsartanem ukázala superioritu tohoto preparátu nad enalapriemem ve smyslu větší redukce kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro srdeční selhání, ale také ve snížení celkové mortality či výskytu náhlé srdeční smrti. Na základě výsledků hodnocení Kansaského dotazníku (KCCQ) bylo rovněž pozorováno, že sakubitriem/valsartan dokázal významněji než enalapril pozitivně ovlivnit kvalitu života. V posledním roce byly publikovány studie, které ukazují na možnost rozšíření indikací tohoto preparátu i do časnějších fází onemocnění.

Srdeční selhání se vzhledem k narůstající prevalenci v posledních desetiletích stalo jedním ze zásadních problémů nejen kardiologie, ale obecně celé zdravotní péče.¹ Ve Spojených státech je dokonce nejčastější příčinou hospitalizací, pokud nepočítáme hospitalizace spojené s porodem.² Spolu se zlepšenou péčí o akutní koronární syndromy, s efektivnější prevencí náhlé srdeční smrti a stárnutím populace se stále větší počet nemocných s kardiovaskulárními chorobami „dočká“ rozvoje srdečního selhání. Udává se, že chronické srdeční selhání (CHSS) postihuje asi 2 % populace ve vyspělých státech, přičemž ve vyšších věkových kategoriích je jeho výskyt výrazně vyšší – po 80. roce života postihuje až 10 % populace.^{1,2} Díky intervenční léčbě se dramaticky zlepšilo přežívání nemocných s akutním infarktem myokardu, nicméně asi 41 % nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu se do necelých sedmi let dočká rozvoje CHSS.³

Přes významný pokrok zůstává prognóza srdečního selhání velmi vážná, a je dokonce horší než u řady maligních onemocnění, ač se to v obecném povědomí mnohdy neodráží. Stále platí, že 40–50 % nemocných se srdečním selháním do pěti let od

stanovení diagnózy zemře.^{4,5} Současně víme, že při optimalizaci léčby existuje potenciál k až 63% redukcii mortality ve srovnání s dobou před zavedením moderních terapeutik.⁶

Mortalita ale není jediný problém srdečního selhávání, neméně závažnou a ekonomicky snad ještě palčivější otázkou je také morbidita. Ta se dotýká zejména ztráty pracovní schopnosti, omezení schopnosti se o sebe postarat a v neposlední řadě také nutnosti hospitalizací. U nemocných jednou hospitalizovaných pro srdeční selhání je riziko další rehospitalizace do 30 dnů od propuštění 20–25 %, roční mortalita pokračuje 17 % a rehospitalizace spolu s úmrtím se vyskytnou téměř u 36 % nemocných.⁷ Není třeba zdůrazňovat, že právě nutnost být hospitalizován je zejména pro starší nemocné velkým zásahem do kvality života, se kterou se jen obtížně smiřují a která má řadu dalších nepříznivých konsekvencí.

Doporučení pro léčbu srdečního selhání z roku 2016 přinesla terapeutický akcent na ovlivnění kvality života a morbidity nemocných, nikoliv pouze na úsilí redukovat mortalitu. Je jasné, že v různých fázích srdečního selhání a v různých fázích života budeme preferovat odlišné cíle – např. ve fázi paliativní péče již na prognos-

tické cíle zcela rezignujeme a jedinou preferencí je udržení akceptovatelné kvality života.^{1,5}

Bylo popsáno, že srdeční selhání je jedním z onemocnění, která velmi významně zasahují do oblasti kvality života – dokonce významněji než některá jiná závažná chronická onemocnění. Hodnocení kvality života je velmi subjektivní záležitostí a její kvantifikace není jednoduchá. Jednou z možností jsou dotazníky zaměřené na tuto oblast, přičemž asi nepoužívanějšími jsou Minnesotský dotazník (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) nebo Kansaský dotazník (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – KCCQ).⁸

Víme, že některé z preparátů modifikujících průběh srdečního selhání mohou, přinejmenším přechodně, kvalitu života zhoršit. To se týká především betablokátorů, rozporuplná data jsou pro inhibitory ACE (ACEI) či sartany (ARB). U jiných léků jsou naopak data o mortalitním dopadu neutrální či méně průkazná, ale jsou jasné doklady o jejich pozitivním ovlivnění morbidity (diuretika, digoxin).⁹ Použití jednotlivých preparátů by tedy nemělo být šablonovité, výběr preparátu, resp. jeho dávkování, by mělo reagovat na aktuální situaci nemocného a vycházet z priorit daných pro konkrétní situaci.

Sakubitril/valsartan a ovlivnění kvality života

Preparátem v léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF), kterému je v posledních letech věnována velká pozornost, je sakubitril/valsartan. Sakubitril/valsartan přináší souběžnou inhibici neprilysinu, což je proenzym štěpící po aktivaci řadu vazoaaktivních působků, zejména natriuretických peptidů. Víme, že jejich zvýšené hladiny jsou spojeny s řadou pozitivních účinků, jako je například vazodilatace, natriuréza, pokles sympatického tonu, pokles aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Druhou složkou preparátu je valsartan, blokátor AT₁ receptoru, který zajišťuje přímou inhibici systému renin-angiotenzin. Jde o prvního a zatím jediného zástupce skupiny léků ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitorů).¹⁰ Byl testován ve velké randomizované studii PARADIGM-HF, která přinesla po letech negativních či víceméně rozpačitých výsledků studií z oblasti srdečního selhání, snad s čestnou výjimkou studie SHIFT s ivabradinem,¹¹ velmi pozitivní výsledky. Vedle toho, že ve srovnání s dosavadním zlatým standardem léčby srdečního selhání, tedy ACEI, významně snížil výskyt primárního endpointu (kombinace kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání) o 20 %, snížil také celkovou mortalitu (o 16 %) a mimo jiné také výskyt náhlé srdeční smrti (o 20 %).¹²

Léčba sakubitril/valsartanem vedle toho významně ovlivnila i morbiditu. Ve srovnání s enalaprilem přinesla snížení počtu hospitalizací, a to již v prvních 30 dnech po nasazení léčby, přičemž tento efekt se s pokračující léčbou ještě zvyrazňoval. Stejně tak bylo prokázáno, že byl pozitivně ovlivněn funkční stav nemocných – při hodnocení ošetřujícím lékařem došlo v 8. měsíci ke zhoršení o alespoň jednu třídu klasifikace NYHA jen u 5,4 % nemocných léčených sakubitril/valsartanem, zatímco v enalaprilové skupině to bylo v 7,0 % (p = 0,004). Podobně při hodnocení stavu samotnými pacienty podle KCCQ se nemocní ve skupině léčené sakubitril/valsartanem ve srovnání s enalaprilovou skupinou cítili lépe.¹³

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) použitý k hodnocení kvality života ve studii PARADIGM-HF je složen z 23 otázek z 8 odlišných domén zahrnujících fyzickou limitaci, stabilitu symptomů, četnost symptomů, tíži symptomů, celkové skóre symptomů, kvalitu života spojenou se srdečním selháním, soběstačnost a sociální limitace. Každá z domén je hodnocena na stupnici od 0 do 100 bodů, přičemž vyšší hodnota

odráží lepší stav. Ve studii PARADIGM-HF byl jako primární okamžik hodnocení KCCQ určen 8. měsíc, hodnocení ale proběhlo i ve 4. měsíci a po každých dvanácti měsících od zahájení studie. Jako významné zhoršení byl označen pokles o 5 a více bodů, jako zlepšení naopak zlepšení o 5 a více bodů. Bylo pozorováno, že více nemocných ve větvi sakubitril/valsartanu se v porovnání s enalaprilovou větví významně zlepšilo (35 vs. 33 %), a naopak méně se jich zhoršilo (27 % vs. 31%; p = 0,01). Celkové skóre se zlepšilo o 1,13 ± 0,25 bodu ve skupině sakubitril/valsartanu, zatímco ve skupině enalaprilu došlo k poklesu o 0,14 ± 0,25 bodu (p < 0,001). Benefit ve skupině sakubitril/valsartanu byl zachován v každém ze sledovaných období.⁹ Za pozornost stojí připomenutí skutečnosti, že zlepšení v celkovém skóre bylo po léčbě sakubitril/valsartanem podobné, jako bylo pozorováno ve studii MADIT-CRT s resynchronizační léčbou.¹⁴ Výsledky této studie tedy ukázaly, že léčba sakubitril/valsartanem u nemocných s HFrEF je spojena s významně větším zlepšením kvality života spojené se srdečním selháním než léčba enalaprilem.⁹ Připomenout je nutné také fakt, že sakubitril/valsartan byl ve studii PARADIGM-HF lépe tolerován než enalapril, takže u menšího počtu nemocných musela být tato léčba přerušena.¹²

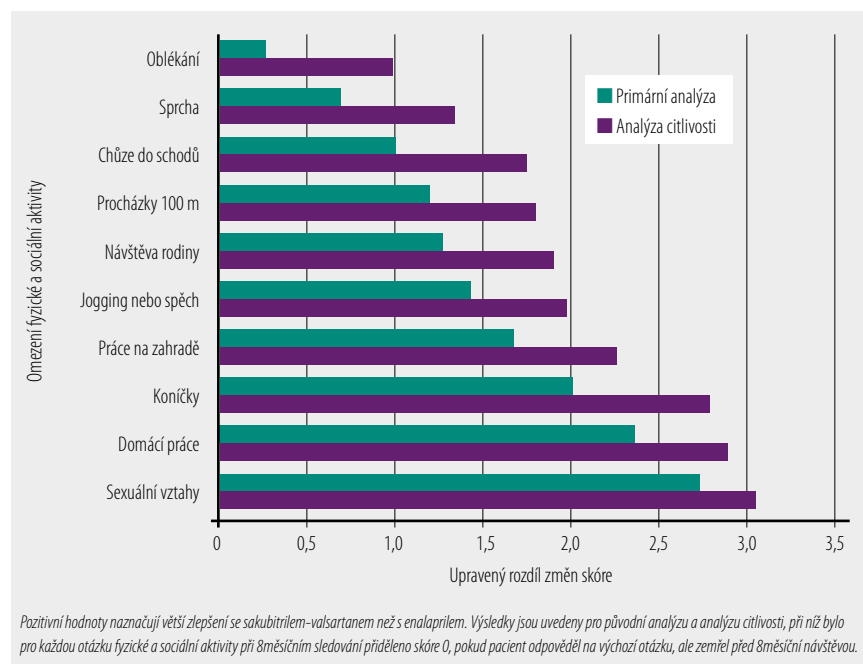
Navíc design studie určil jako vstupní hodnotu skóre KCCQ v okamžiku randomizace. Té však předcházela 4–6týdenní screeningová perioda, kde již byli nemocní léčení nejprve enalaprilem a poté sakubitril/valsartanem. Víme, že efekt léčby sakubitril/

valsartanem nastupuje velmi rychle; vstupní skóre KCCQ (tedy při randomizaci) bylo vyšší než v jiných studiích (např. ve zmíněné studii SHIFT) – zřejmě již z důvodu benefitu získaného ve screeningové periodě. To může vést k podhodnocení skutečného efektu na zlepšení kvality života, protože část benefitu z léčby předcházela randomizaci. I přes tuto limitaci byly výsledky pro sakubitril/valsartan zřetelně pozitivní.

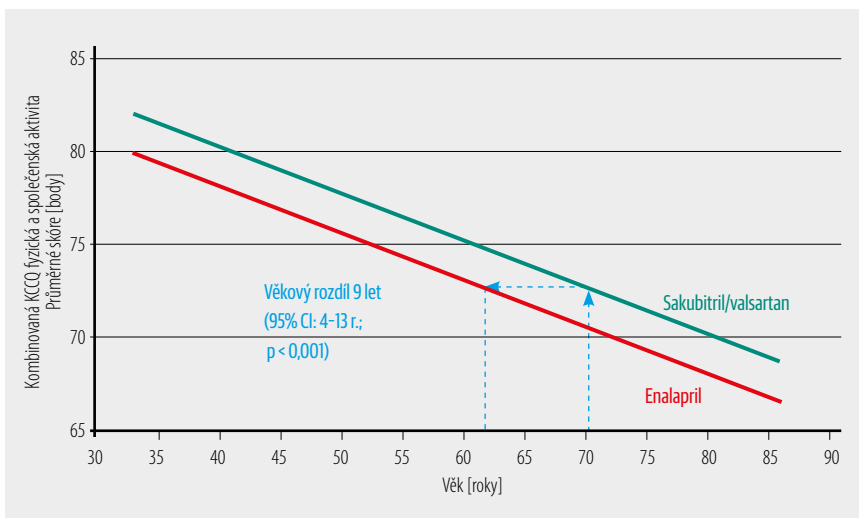
Tématem ovlivnění kvality života sakubitril/valsartanem se zabývala i práce Chandry et al.¹⁵ Ta se věnovala podrobněji dvěma aspektům, a to ovlivnění fyzického stavu a ovlivnění oblasti sociálních vztahů. Z domén Kansaského dotazníku vybrala právě ty, které tyto cíle nejvíce odrážejí. Výsledky ukázaly, že nemocní s největší limitací byli starší, častěji ženy, měli více komorbidit, vyšší třídu klasifikace NYHA a vyšší hladinu N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP).

Odpověď „limitován z jiných důvodů“ byla častější u dotazu na sexuální aktivity (ve 30,4 %), u ostatních fyzických a sociálních aktivit byla méně častá (1,1 % a 8,4 %). Nemocní, kteří takto odpověděli, byli starší (69 vs. 62 roků), byly to častěji ženy (37,2 % vs. 14,5 %; p < 0,001), s vyšší třídou klasifikace NYHA (2,3 vs. 2,2; p < 0,001), ale překvapivě měli vyšší skóre sociálních aktivit (72,6 vs. 71,3; p = 0,04).

Při srovnání změny skóre v 8. měsíci byly největší rozdíly pozorovány ve vykonávání domácích prací a právě v oblasti v sexuálních vztahů. Podobně při hodnocení výsledků



Obr. 1 – Změna rozdílů skóre mezi enalaprilem a sakubitril/valsartanem po osmiměsíčním následném sledování. Upraveno pro příslušné základní skóre.



Obr. 2 – Neupravená analýza věkové ekvivalence Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Průměrná tělesná a sociální aktivita při osmiměsíčním sledování účinku sakubitril/valsartanu a enalaprilu.

ve 36. měsíci bylo prokázáno, že s výjimkou schopnosti se oblékat byl ve všech ostatních parametrech významný benefit ve skupině sakubitril/valsartanu (obr. 1).

Při vstupním hodnocení byl vyšší věk inverzně spojen s hodnotou skóre obou hodnotných oblastí, jak fyzické, tak sociální (koeficient $\beta = -0,20$; $p < 0,001$). Starší nemocní měli tedy nižší skóre. Zlepšení kombinovaného ukazatele (tzn. zvýšení skóre) u nemocných, kteří byli léčeni sakubitril/valsartanem, proti skupině na enalaprilu odpovídalo věkovému rozdílu 9 let (obr. 2).

Dále bylo zjištěno, že zlepšení kombinovaného skóre fyzické a sociální aktivity v 8. měsíci bylo spojeno se sníženým výskytem primárního kombinovaného endpointu studie PARADIGM-HF, který byl složen z kardiovaskulární mortality a první hospitalizace pro srdeční selhání (HR: 0,79; 95% CI: 0,70–0,90). Shrnutí výsledků této studie ukazuje, že sakubitril/valsartan u ne-

mocných s HFrEF významně zlepšuje fyzické a sociální aktivity ve srovnání s léčbou enalaprilem.^{10, 15, 16}

Novinky

V roce 2019 byly publikovány dvě studie, které posouvají zahájení terapie sakubitril/valsartanem do fáze časné po hospitalizaci/či při hospitalizaci pro dekompenzaci srdečního selhání. První z nich byla studie PIONEER-HF,¹⁷ která zahrnuje 881 nemocných hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci srdečního selhání. Primárním endpointem byla změna hladin NT-proBNP ve 4. a 8. týdnu, bezpečnostními endpointy bylo zhoršení renálních funkcí, hyperkalemie, symptomatická hypotenze a angioedém. Výsledky ukázaly, že zahájení terapie sakubitril/valsartanem u nemocných s HFrEF hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci srdečního selhání vedlo k signifikantně větší redukci

hladin NT-proBNP ve srovnání s enalaprilem a současně že výskyt sledovaných nežádoucích účinků se mezi oběma skupinami významně nelišil.

Druhou studií byla studie TRANSITION, která se zabývala otázkou, zda je u nemocných přijatých pro akutní dekompenzaci srdečního selhání možné a bezpečné zahájit terapii již za hospitalizace, nebo až po propuštění. V této studii bylo asi 29 % nemocných s nově vzniklým srdečním selháním a asi jedna čtvrtina nebyla před zařazením do studie léčena ACEI či ARB. Ukázalo se, že zahájení terapie sakubitril/valsartanem u nemocných s HFrEF hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci srdečního selhání po stabilizaci stavu, ať už za hospitalizace, či krátce po propuštění, je podobně bezpečné a vedlo k dosažení cílové dávky v desátém týdnu zhruba u poloviny nemocných v obou skupinách.¹⁸ Tyto výsledky byly reflektovány v Update Guidelines pro srdeční selhání 2019,¹⁹ která konstatují, že léčba sakubitril/valsartanem může být zahájena časně po dekompenzaci srdečního selhání a bez nutnosti předchozího zaléčení ACEI či ARB, což by mohlo zjednodušit a zefektivnit léčbu řady nemocných se srdečním selháním.

Závěr

Ovlivnění kvality života je vedle mortalitních cílů důležitým aspektem péče o nemocné se srdečním selháním, v terminálních fázích dokonce nejdůležitějším. Pokud je možné ovlivnit oba cíle současně, jako tomu je v případě léčby sakubitril/valsartanem, jde o optimální situaci. Nová data navíc ukazují, že léčba může být zahájena časně po dekompenzaci srdečního selhání i u nemocných bez předchozí léčby ACEI či ARB, což by mohlo dále zefektivnit léčbu nemocných s HFrEF.

Literatura

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Braunwald E. Heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:1–20.
- Khalil PH, Kabbach G, Mukherjee D, Said S. Entresto, a new Panacea for heart failure? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2018 Mar 13. doi: 10.2174/1871525716666180313121954. [Epub ahead of print]
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):315–22.
- Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. *Cor et Vasa* 2016;58:e530–e568.
- Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10(1). pii: e003529. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Failure* 2013;15:808–817. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
- Vaishnava P, Lewis EF. Assessment of quality of life in severe heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:170–177.
- Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017 Aug;10(8). pii: e003430. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
- Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34(12):886–893c. doi: 10.1093/eurheartj/ehs262.

11. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875–85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
13. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131(1):54–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748. Epub 2014 Nov 17.
14. Veazie PJ, Noyes K, Li Q, et al. Cardiac resynchronization and quality of life in patients with minimally symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1940–1944. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.054.
15. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sakubitril-valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2018;3(6):498–505. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0398.
16. Pryde DC, Cook AS, Burring DJ, et al. Novel selective inhibitors of neutral endopeptidase for the treatment of female sexual arousal disorder. *Bioorg Med Chem* 2007;15(1):142–159.
17. Eric J, Velazquez MD, David A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539–548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
18. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):998–1007. doi: 10.1002/ejhf.1498.
19. Seferovic MP, Ponikowski P, Stefan D, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019 May 26. doi: 10.1002/ejhf.1531.

Antikoagulancia v praktické medicíně

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.,
MUDr. Zuzana Thibaud
IV. interní hematologická klinika FN
a LF v Hradci Králové

Antikoagulační terapie provází denně práci internistů, kardiologů, angiologů, hematologů a samozřejmě praktických lékařů. Je to dáno tím, že populace stárne, a tudíž je v populaci mnoho jedinců, kteří mají antikoagulační terapii ze dvou hlavních důvodů: fibrilace síní a venózní tromboembolismus. Proto je nutná znalost správných indikačních kritérií, dávkování, monitorování, léčby krvácení a perioperačního zajištění. Některé aspekty léčby patří do rukou nemocničních lékařů, některé do rukou ambulantních specialistů či praktických lékařů. Ambulantní problematika antikoagulační terapie je předmětem našeho článku.

Antikoagulační terapie (AKT) slouží zejména k prevenci a léčbě venózního tromboembolismu (VTE) a prevenci periferní embolizace u nemocných s fibrilací síní (FIS). AKT trombus nerozpouští, ale brání generaci trombinu a apozici trombu. Dnes máme k dispozici řadu antikoagulancií, z nichž některá používáme již méně (např. nefrakcionovaný heparin – UFH), naopak v posledních více než 10 letech máme k dispozici přímá perorální antikoagulancia (DOAC). Aplikace AKT je intravenózní, subkutánní či perorální.

Vlastnosti antikoagulancií, která jsou většinou aplikována v nemocnici, shrnuje tabulka 1. Dále se již nebudeme zabývat

léčbou UFH a fondaparinuxem, protože v ambulantní sféře na ně prakticky nenarážíme. Zaměříme se na antikoagulační terapii LMWH (nízkomolekulárním heparinem), warfarinem a DOAC.

1. Antikoagulační terapie pomocí LMWH

Všechny nízkomolekulární hepariny (LMWH) nejsou stejné, jak shrnuje tabulka 2. Ty, které jsou t. č. dostupné v ČR, jsou zvýrazněny tučně.

V ambulantní praxi se můžeme setkat s nemocnými na LMWH v následujících situacích: prolongovaná profylaxe VTE, léčba VTE u nádorů a obecně tam, kde nelze po-

Tab. 2 – Srovnání jednotlivých LMWH

LMWH	Molekulová hmotnost [D]	anti-Xa/anti-IIa
Enoxaparin (Clexane)	4200	3,8
Dalteparin (Fragmin)	6000	2,7
Nadroparin (Fraxiparine)	4500	3,5
Tinzaparin	4500	1,9
Reviparin	3900	3,3
Bemiparin (Zibor)	3600	8,0

dávat warfarin či DOAC (z důvodu indikace či úhrady). Proto se také dávkování různí, od dávky profylaktické až po dávku terapeutickou. Nejčastější indikace LMWH v ambulantní praxi jsou:

1. dlouhodobá profylaxe (po operaci, imobilizaci, kumulaci rizikových faktorů, např. při ambulantní léčbě nádorů aj.),

2. VTE u nádorových onemocnění: první 3 až 4 týdny terapeutická dávka, dále dávka ¾ a pokračujeme podle stavu VTE a aktivity nádorového procesu (studie CANTHANOX, CLOT, FAMOUS, MALT),

3. u recidivy VTE při prokázané, dobře nastavené AKT warfarinem, kdy nelze podávat DOAC; lze i zvýšit kumarin, v případě plicní embolie (PE) kavální filtr,

4. v graviditě,

5. u jedinců s vyšším rizikem krvácení – hepatopatie, Buddův-Chiariho syndrom, angiodysplazie GIT.

Tab. 1 – Srovnání vlastností antitrombotik

Vlastnosti	UFH	LMWH	Fondaparinux
Působení	více KF	více KF	nepřímý inhibitor FXa
Podání	s. c.	s. c.	s. c.
Dávkování	kontinuálně i. v.	1× d. (event. 2× d.)	1× denně
Nástup plného účinku	20 minut	2 hodiny	2 hodiny
Biologická dostupnost	variabilní	80–90 %	100 %
Biologický poločas [h]	podle dávky: 1–1,5 <i>in vitro</i>	4–7	17
Antidotum	protamin sulfát	částečná eliminace protamin sulfátem	není
Místo eliminace – vylučování	ledviny, RES	ledviny	ledviny
Monitorování	ano – aPTT	ne (někdy ano – anti-Xa)	ne (někdy ano) anti-Xa
Lékové interakce	ano	ano	ne

KF – koagulační faktor

Dávkování u renální insuficience

Nadroparin (Fraxiparin). V léčbě VTE není u pacientů s CrCl (clearance kreatininu) ≥ 50 ml/min třeba snižovat dávku. U nemocných s CrCl ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min je zvýšená expozice nadroparinu. U těchto pacientů existuje zvýšené riziko VTE a krvácení. Pokud je po zvážení individuálních rizikových faktorů pro vznik krvácení a tromboembolismu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min) považováno snížení dávky za vhodné, doporučuje se snížit dávku o 25 až 33 %. Nadroparin je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

Enoxaparin (Clexane). Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu účinku sodné soli enoxaparinu, čímž se zvyšuje riziko krvácení. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé klinické monitorování a mohlo by se zvážit i biologické monitorování měřením anti-Xa aktivity.

Pacientům se středně těžkou (CrCl = 30 až 50 ml/min) a mírnou (CrCl = 50–80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl = 15–30 ml/min) jsou vystaveni výrazně vyššímu účinku, proto se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů. Vhodná je redukce dávky na polovinu či prodloužení dávkovacího intervalu. Enoxaparin se nedoporučuje u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (CrCl < 15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci.

Monitorování léčby LMWH

Ve většině případů není nutné terapii monitorovat. Doporučuje se u dětí a u nemocných s renální nedostatečností, protože LMWH jsou eliminovány exkrecí ledvinami. Pro monitorování není vhodný aPTT, ale stanovení anti-Xa aktivity (většina testů však nezachycuje aktivitu proti trombinu, která se u jednotlivých LMWH liší). Je nutno používat test anti-Xa nakalibrovaný pro každý LMWH jednotlivě. Hodnota anti-Xa se má pohybovat (podle použitého LMWH) mezi 0,5–1,1 anti-Xa U/ml, a to v době 2–4 h po podání LMWH. Nicméně nutno zdůraznit ještě jednou, že v případě CrCl > 50 ml/min terapii nemonitorujeme, protože nejsou žádné důkazy o tom, že by event. úprava měla vliv na výsledek léčby VTE.

Při dlouhodobém podávání LMWH doporučujeme kontrolovat trombocyty, jaterní testy, vyšetření kostní denzity pro potenciální riziko osteoporózy.

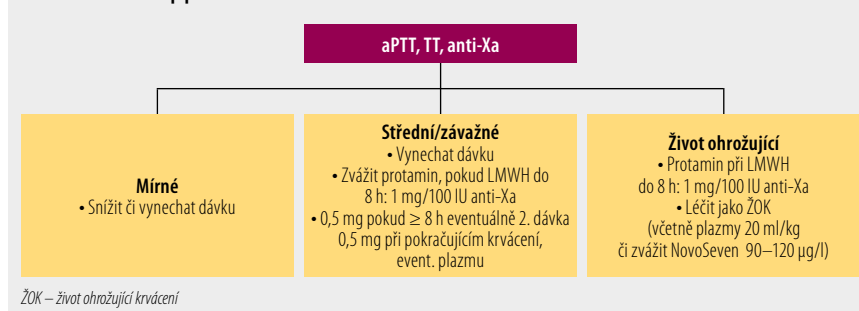
Léčba krvácení při LMWH

V případě velkého krvácení je možno antagonizovat účinky LMWH pomocí pro-

Tab. 3 - Srovnání LMWH a eliminace protaminem

Typ LMWH	Celkové množství sulfátu (% SO ₄ ²⁻)	Procento neutralizace anti-Xa aktivity protaminem
Nadroparin calcium (Fraxiparine)	34,7 ± 0,7	57,7
Enoxaparin sodium (Clexane)	32,3 ± 0,2	54,2

Schéma 1 – Postup při krvácení u LMWH



taminu, ale musíme si uvědomit, že eliminujeme účinek anti-IIa, podstatně méně anti-Xa aktivitu. Jednotlivé LMWH mají nejen různý poměr anti-Xa/anti-IIa aktivity, ale i obsah fosfátu, proto účinek není u všech LMWH jednotný (tab. 3). Algoritmus postupu je ukázán ve schématu 1. V klinické praxi je však podání protaminu při krvácení u LMWH indikováno zřídka, zejména pokud se dodržuje dávkování LMWH podle renálních funkcí.

2. Antikoagulační terapie warfarinem

S nástupem DOAC je perorální antikoagulační terapie warfarinem podrobována čím dále větší kritice, ale warfarin se v medicíně používá úspěšně již 65 let. S touto terapií máme u nás zkušenosti více než 25 let. Warfarin patří mezi kumariny se středně dlouhým biologickým poločasem. Do roku 2005 byl dostupný i kumarin s krátkým poločasem – ethylbiskumacetát (Pelentan – původní československý přípravek), ale ve srovnání s warfarinem bylo obtížné dosáhnout vyrovnaných hodnot INR v terapeutickém rozmezí během 24 hodin. Mechanismus účinku je dobře znám. Warfarin blokuje vitamin K₁. Bez tohoto vitamínu nedochází ke karboxylaci zbytků kyseliny glutamové u koagulačních faktorů (KF) F II, VII, IX, X, ale také inhibitorů krevního srážení, proteinu C, S a Z. Vitamin K₁ je kofaktorem karboxylace kyseliny glutamové na γ-karboxyglutamovou; γ-karboxyglutamat je zásadní pro vazbu Ca²⁺ s KF, využívající Ca²⁺ jako kofaktor. Podílí se ale i na funkci dalších bílkovin (tzv. Gla proteiny), např. osteokalcinu. Funkce těchto bílkovin je také ovlivněna warfarinem. K příznivým farmakokinetickým vlastnostem warfarinu patří jeho dobrá resorpce, předvídatelný začátek

a konec účinku. Warfarin je prokazatelný v plazmě do jedné hodiny po podání a maximální hladiny dosahuje asi po 90 minutách. Ve farmakokinetice jsou velké interindividuální rozdíly kvůli různým polymorfismům vitamin K reductázy a systému CYP2C9. Polymorfismus CYP2C9 lze dnes laboratorně stanovit, ale nedávná metaanalýza studií prokázala, že toto testování není nutné.

Indikace warfarinu

- Warfarin je podle SPC indikován při:
1. léčbě a prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie,
 2. prevenci tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo s náhradou srdečních chlopní,
 3. sekundární prevenci infarktu myokardu a prevenci tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po infarktu myokardu,
 4. léčbě a prevenci tranzitorních ischemických atak (TIA) a iktu.
- V klinické praxi jednoznačně převládají první dvě indikace.

Léčba warfarinem

- #### Výhody
- Přednosti léčby warfarinem lze shrnout do následujících bodů:
- velké zkušenosti s terapií,
 - dostupnost a snadnost monitorování, a to i POCT (point of care testing), kdy výsledek je během 3 minut,
 - INR je standardizovaným testem, lze porovnávat výsledky kdekoli na světě,
 - lze léčit VTE (venózní tromboembolismus) po dobu neomezenou (z hlediska úhrady), DOAC (přímá antikoagulancia) ztrácejí úhradu po jednom roce,

Warfarin PMCS[®] 2 mg / 5 mg

warfarinum natriicum clathratum

Krystalický warfarin

www.warfarin-pmcs.cz
www.lecba-warfarinem.cz
www.vitamin-k-jidelnicek.cz

Důvěra léčí

...
Pacient spoléhá na lékaře,
lékař na Warfarin PMCS.

- ✓ **Jistota pro lékaře** – přesná bioekvivalence
- ✓ **Přínos pro pacienta** – snadno pūlitelné tablety, hygienické balení v blistrech
- ✓ **Profesionalita** – česká farmaceutická společnost
- ✓ **Krystalická struktura** – zajiřtuje optimální fyzikálně-chemickou stabilitu*
- ✓ **Edukační podpora** – webové portály pro odbornou i širokou veřejnost

Zkrácené informace o léčivém přípravku: Warfarin PMCS 2 mg, Warfarin PMCS 5 mg. Složení: Warfarinum natriicum clathratum 2,17 mg odpovídá Warfarin PMCS 2 mg a 5,40 mg odpovídá Warfarin PMCS 5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Sekundární prevence infarktu myokardu a prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po infarktu myokardu. Prevence tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo jejich náhradou. Léčba a prevence tranzitorních ischemických atak (TIA) a iktu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, těhotenství, krvácivé stavy, závažná jaterní insuficience nebo cirhóza, neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze, nedávné nitrolební krvácení, predispozice k nitrolebnímu krvácení, sklon k častým kolapsům vlivem neurologických nebo jiných zdravotních stavů, operace CNS nebo oka, predispozice ke krvácení do GIT nebo ke krvácení do močových cest, infekční endokarditida nebo krvácení do osrdečníku, demence, psychózy, alkoholizmus a jiné situace, u nichž není možné uspokojivě dodržování léčby. **Nežádoucí účinky:** Krvácení, nauzea, zvracení, průjem, kumarinová nekróza, syndrom purpurových prstů, reverzibilní alopecie, vyrážka, reverzibilní zvýšení hladin hepatického enzymu, cholestatická hepatitida, alergické reakce. **Interakce:** Účinek warfarinu zvyšují zejména protidestičkové léky, kys. acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika, alopurinol, amiodaron, argatrobán, propafenon, chinidin, digoxin, amoxicilin, azithromycin, klarithromycin, erythromycin, doxycyklin, tetracyklin, cefuroxim, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, anabolické steroidy, chloralhydrát, omeprazol, paracetamol, tramadol, disulfiram, indometacin, piroximam, fenylbutazon, methotrexát, kys. valproová, chinin, metronidazol, sulfamethoxazol-trimethoprim, (dextro)thyroxin, ketokonazol, itraconazol, flukonazol, mikonazol, klofibrát, fenofibrát, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, vakcíny proti chřipce, interferon alfa a beta, trastuzumab, tamoxifen, glukosamin, ginkgo, česnek, andělíka čínská, papája, šalvěj, brusinka. Účinek warfarinu snižují zejména azathioprin, barbituráty, karbamazepin, chlordiazepoxid, chlortalidon, kloxacilin, cyklosporin, dikloxacilin, disopyramid, griseofulvin, merkaptopurin, mesalazin, mitotan, nafcilin, nevirapin, fenobarbital, primidon, rifampicin, spironolakton, trazodon, vitamin C, třezalka tečkovaná, ženšen, potraviny bohaté na vitamin K. **Upozornění:** Opatrnosti je třeba u starších pacientů a pacientů s renální nebo hepatální insuficiencí. Hypertyreóza, horečka a nekompenzovaná srdeční insuficience mohou zesilovat účinek warfarinu. Přípravek obsahuje laktózu. **Dávkování a způsob podání:** Cílové terapeutické rozmezí INR je u profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů s náhradou srdeční chlopně 2,5–3,5. U ostatních indikací 2,0–3,0. Hospitalizovaným dospělým pacientům s normální hmotností a se spontánními hodnotami INR pod 1,2 se podává 10 mg warfarinu během 3 po sobě jdoucích dnů. U propuštěných dospělých pacientů a u pacientů s dědičným nedostatkem proteinu C nebo S se doporučuje podávat zahajovací dávku 5 mg warfarinu během 3 po sobě jdoucích dnů. V dávkování se pokračuje na základě hodnot INR naměřených 4. den podle tabulky uvedené v SPC. U dětí je zaváděcí dávka 0,2 mg/kg p. o., je-li základní hodnota INR 1,0–1,3. **Balení:** 100 tablet po 2 mg a 5 mg. **Datum revize textu:** 11. 4. 2018. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

* Gao D., Maurin M.B. Physical chemical stability of warfarin sodium. AAPS PharmSci 2001; 3: 1–8.

PRO.MED.CS
Praha a. s.

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

Years
30

Innovation & Care

011111263

- lze léčit i trombózy nejen v žilách dolních končetin a plicní embolii, ale i trombózy v neobvyklých lokalizacích (abdominální, v CNS, horních končetinách aj),
- velké zkušenosti i s léčbou trombóz při získaných trombofilních stavech: MPN (myeloproliferativní onemocnění), PNH (paroxysmální noční hemoglobinurie), APS (antifosfolipidový syndrom),
- ekonomická výhodnost terapie,
- dostupnost antidota – vitamín K, ale i přípravky, které dodávají chybějící vitamín K: čerstvě zmrazená plazma (FFP, fresh frozen plasma), zejména však přípravky PCC (koncentráty protrombinového komplexu, které obsahují F II, F VII, F IX, F X, PC, PS); to umožní rychle nemocného připravit na operaci i v případě urgentního výkonu,
- výhodou je též skutečnost, že i při jednodenním vynechání léčby je stále zachován určitý antikoagulační efekt.

Úskalí

Při léčbě warfarinem narazíme na tato úskalí:

- nutnost monitorování,
- úskalím může být pro někoho i nutnost dodržovat stejné dietní návyky (zde však rozhodně nemá jít o jakousi „warfarinovou dietu“ s restrikcí zeleniny a potravin s vyšším obsahem vitamínu K₁, jak bývá občas mylně interpretováno),
- lékové interakce – seznam léků, které zvyšují účinek warfarinu, je velmi bohatý (viz SPC přípravku), stejně tak některé léky naopak účinek zeslabují. Zároveň přibývají nové léky u kterých lze těžko odhadnout lékové interakce. To platí i o velkém množství potravinových doplňků.

Doporučení k léčbě warfarinem z klinické praxe

Vzhledem ke každodenním dotazům, které se opakují, zmiňujeme v tomto článku následující postřehy:

1. Vždy je nutné přesně znát význam indikace léku. V některých situacích je nutno striktně dodržovat INR mezi 2,5–3,5 (mechanická náhrada chlopně v mitrální pozici), naopak je to například při užívání warfarinu ke konci plánované antikoagulační terapie po distální žilní trombóze v rizikové situaci.

2. Predikovat dávku warfarinu lze jen u jedinců, kteří již v minulosti warfarin užívali, a to za stejných podmínek (onemocnění, medikace).

3. U nás v praxi nezahajujeme terapii dávkováním 10 mg po 3 po sobě jsoucí dny, ale dávkou nižší, většinou 7,5 mg denně

a 4. den provádíme INR. V případě deficitu proteinu C či S dávka nepřesahuje 5 mg.

4. Při dobře nastavené léčbě kontrolujeme INR ve 4–6týdenních intervalech, jinak ihned po nasazení léku, který interferuje s léčbou. To platí i po zásadní změně dietních zvyků a zařazení potravinových doplňků, které s terapií interferují.

5. U řady výkonů není nutné terapii přerušovat. Mezi tyto výkony patří nekomplikované extrakce zubů, endoskopická vyšetření, punkce kloubů, operace katarakty aj. Zejména převody na LMWH (ještě k tomu ve špatné dávce) před extrakcí zubu jsou v naší republice velmi rozšířené.

Nežádoucí účinky

Krvácení je nejčastější komplikací terapie. Je nutné rozlišovat krvácení život ohrožující, krvácení závažné (velké, major) a krvácení mírné (minor). Za život ohrožující se zpravidla pokládá intrakraniální krvácení, mezi závažná krvácení patří retroperitoneální krvácení, krvácení do GIT a krvácení, které si vynutilo převod dvou a více transfuzních jednotek erytrocytární masy. Mírné krvácivé projevy se projevují většinou epistaxí, hematomy, sufuzemi či mikroskopickou nebo makroskopickou hematurií. Mezi další komplikace patří kumarinová nekróza, syndrom purpurových prstů, alergické reakce, kožní reakce či alopecie.

Monitorování léčby warfarinem

Léčba musí být laboratorně kontrolována. Takzvané terapeutické rozmezí INR ohraničuje meze předpokládané terapeutické účinnosti a zároveň bezpečnosti léčby. Warfarin

má dlouhý poločas účinku a není třeba ho rozdělovat do více denních dávek. Léčbu monitorujeme pomocí INR (international normalized ratio).

Výpočet INR: $INR = R^C$, R (ratio) je poměr $PT_{(pacienta)}/PT_{(normálu)}$ (tromboplastinový čas nemocného děleno tromboplastinovým časem normální plazmy) a C je mezinárodní index senzitivity (ISI), který vyjadřuje kalibraci „domácího“ tromboplastinu s referenčním tromboplastinem. Hodnota ISI by se měla blížit 1.

Díky této standardizaci je možné porovnávat výsledky u nemocných s warfarinem kdekoliv na světě.

Dnes je velké procento jedinců na warfarinu sledováno a monitorováno u praktických lékařů, a to metodou POCT. Ta má výhodu v rychlém provedení (není nutný odběr ze žíly, ale vpich do prstu) a výsledek je znám během několika minut. Díky tomu je možné rychle reagovat při nutnosti změny dávky. Výsledky jsou pro klinickou praxi srovnatelné, INR se rozchází při předávkování při hodnotách INR přes 4. Jednoznačně nejčastější příčinou kolísání INR je non-compliance pacienta.

Léčba krvácení

Jak postupovat při předávkování warfarinem?

Postup při krvácení při terapii VKA a prodlouženém INR závisí na rychlé analýze následujících faktů:

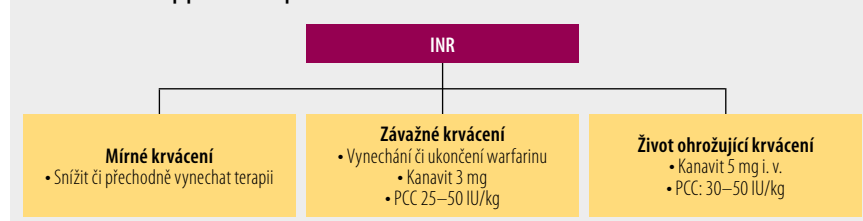
1. **indikace warfarinu a jeho význam pro nemocného** (rozdíl u pacienta s mechanickou náhradou mitrální chlopně a u pacienta s VTE před několika měsíci),

Tab. 4 - Léčba předávkování warfarinem ± krvácení

Léčba krvácení	Výhody	Nevýhody
vynechání léku	bezpečnost	velmi pomalé
podání vitamínu K ₁ 2–5 mg	levné	čas odpovědi i. v. po 2 hodinách, max. za 12–16 h
podání plazmy	dostupnost ↓ cena	množství (10–20 ml/kg) – objemová zátěž není virucidní ošetření
koncentrát (PCC)	účinnost rychlost bezpečnost	vysoká cena (ve srovnání s plazmou), dávkování podle krvácení a hodnot INR INR: 3–3,9 ≈ 25 IU/kg 4–5,9 ≈ 35 IU/kg ≥ 6 ≈ 50 IU/kg

PCC – koncentrát obsahující faktory protrombinového komplexu (dostupnost v ČR – Ocplex, Beriplex, Prothromplex)

Schéma 2 – Postup při krvácení při užívání warfarinu



Tab. 5 - Srovnání jednotlivých DOAC

Vlastnosti	Rivaroxaban Xarelto	Dabigatran Pradaxa	Apixaban Eliquis	Edoxaban Lixiana
Působení	přímý inhibitor anti-Xa	přímý inhibitor trombinu	přímý inhibitor anti-Xa	přímý inhibitor anti-Xa
Podávání	per os	per os	per os	per os
Dávkování	1× nebo 2× denně	2× denně	2× denně	1× denně
Nástup plného účinku	2–4 h	3 h	2 h	2 h
Biologická dostupnost	66 % nalačno 80–100 % s jídlem	6 %	50 %	62 %
Biologický poločas	5–13 h	12–17 h	9–14 h	10–14 h
Antidotum	ne	Praxbind	ne	ne
Místo vylučování	35 % ledvinami 65 % játry	80 % ledvinami	27 % ledvinami	50 % ledvinami
Monitorování	anti-Xa	Hemoclot	anti-Xa	anti-Xa

2. závažnost krvácení,

3. dávka warfarinu – dojde-li z jakýchkoliv důvodů k předávkování léčby warfarinem, pak zvýšené INR přetrvává déle u jedinců, kteří mají nízkou dávku warfarinu (≤ 3 mg).

Prostředky, které máme k dispozici k eliminaci efektu účinku warfarinu, shrnuje tabulka 4.

3. Antikoagulační terapie pomocí DOAC

V posledních více než 10 letech máme k dispozici další antikoagulancia – přímá perorální antikoagulancia (DOAC) (tab. 5). Dělí se do dvou hlavních skupin podle mechanismu účinku:

1. Přímé inhibitory FXa. Zde máme k dispozici rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana).

2. Přímé inhibitory FIIa. Jejich zástupcem je dabigatran (Pradaxa).

Obě skupiny mají tyto společné vlastnosti:

- maximální účinnosti dosahují za několik hodin,
- mají předvídatelný terapeutický efekt,
- medikace je per os,
- není nutné je rutinně monitorovat (ale lze tak učinit v případě nutnosti),
- mají minimální lékové a potravinové interakce,
- mají jednoduché dávkování.

Všechny léky byly zkoušeny v mnoha klinických studiích, které měly podobný design zkoušení: profylaxe VTE v ortopedii – po náhradě nosných kloubů, profylaxe embolizace u fibrilace síní (FIS), terapie VTE a sekundární prevence VTE.

Léčba DOAC u renální insuficience

Rivaroxaban (Xarelto). Byl zjištěn nárůst expozice rivaroxabanu související s poklesem funkce ledvin, která byla posuzována prostřednictvím hodnot clearance kreatininu. Rivaroxaban je kontraindikován u nemocných s CrCl < 15 ml/min. U pacientů s CrCl 15–29 ml/min je nutno jej používat s opatrností.

Dabigatran (Pradaxa). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) je léčba dabigatranem kontraindikována. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30–50 ml/min) je doporučeno snížení dávky.

Apixaban (Eliquis). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl = 15–29 ml/min) je třeba užívat apixaban s opatrností. U nemocných s CrCl ≤ 15 ml se apixaban nedoporučuje.

Edoxaban (Lixiana). U nemocných s CrCl ≤ 15 ml se edoxaban nedoporučuje.

Monitorování DOAC

V současnosti stále platí, že tuto léčbu není rutinně monitorovat, ale v určitých situacích to může být výhodné. Pak ale musí být rychlá dostupnost vyšetření.

Kdy je výhodné terapii monitorovat:

- při krvácení,
- při vysokém riziku krvácení,

Tab. 6 - Hodnoty anti-Xa u rivaroxabanu

Indikace	Dávkování	Maximální koncentrace za 2-4 h průměr (min.-max.) [μ g]	Minimální koncentrace (24/12 h) průměr (min.-max.) [μ g]
Ortopedie TEP	1× d. 10 mg	101 (7–273)	14 (4–51)
FIS, VTE	1× d. 20 mg	215 (22–535)	32 (6–239)
AK syndrom	2× d. 2,5 mg	47 (13–123)	9,2 (4,4–18)

- při emergentním zákroku v oblasti se zvýšeným rizikem krvácení,
- při compliance,
- při recidivě CMP před event. trombolýzou,
- renální insuficienci v hodnotách, které nejsou kontraindikací k léčbě, ale které vedou ke zvýšené opatrnosti vzhledem k možnosti kumulace léčiva.

Dabigatran. Jednodušší (z hlediska interpretace) je monitorování dabigatranu vůči xabanům. Testem určeným pro monitorování je diluční TT test – Hemoclot (Hemoclot Thrombin Inhibitors test), který využívá standardů dabigatranu k výpočtu koncentrace dabigatranu v plazmě. Je zde lineární závislost a výsledek odpovídá množství léčiva zjištěného hmotnostní spektrometrií.

Orientačně (do dvojnásobného prodloužení) je možno využít aPTT. Tento test je všude rychle dostupný. Při prodloužení ≥ 80 s před další dávkou léku je zvýšené riziko krvácení. Trombinový čas (TT) není vhodný pro monitorování, protože při terapeutických dávkách dabigatranu jsou hodnoty neměřitelné. Normální výsledek TT však znamená, že není klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

Rivaroxaban. Protrombinový čas (PT) není možno rutinně využít. Hodnoty závisí na typu použité reagentie a času odběru. Mezi trombolastiny citlivé na rivaroxaban patří Neoplastin, mezi necitlivé naopak Innovin. Nicméně ani normální hodnoty PT nevylučují terapeutické hladiny rivaroxabanu. Přesným testem je stanovení anti-Xa nakalibrované na rivaroxaban (tab. 6). Není možné používat stanovení anti-Xa určené pro LMWH.

Apixaban a edoxaban. Pro další dva xabany platí prakticky totéž, protrombinový čas není vhodným testem pro monitorování, je nutno vycházet z hodnoty anti-Xa nakalibrované na příslušný xaban.

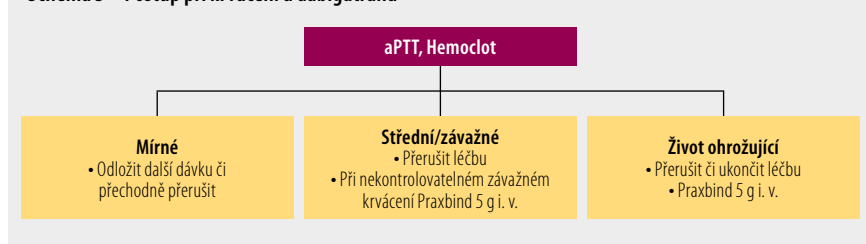
Shrnutí k monitorování DOAC z klinické praxe:

1. Rutinní monitorování není nutné, ale mělo by být dostupné.

2. Každá laboratoř musí udávat vlastní hodnoty, nelze pasivně přejímat doporučení z literatury.

3. Je nutná znalost vlivu DOAC nejen na rutinní koagulační testy (např. heparin na aPTT u dabigatranu, anti-Xa u xabanů), ale i na specializovanější testy, např. trombofilní stavy, APS aj.

Schéma 3 – Postup při krvácení u dabigatranu



Léčba krvácení u DOAC

Dabigatran. Při léčbě dabigatranem máme k dispozici specifické antidotum idarucizumab (Praxbind). Idarucizumab je vyráběn rekombinantní DNA technologií za použití ovariálních buněk čínského křečka. Je to specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu a je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky:

1. při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech,
2. při život ohrožujícím nebo nekontrolovatelném krvácení. Doporučená dávka přípravku Praxbind je 5 g (2 × 2,5 g/50 ml). Znovuzahájení antitrombotické terapie Pradaxou lze znovu 24 hodin po podání přípravku Praxbind, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo zástavy krvácení.

Postup při krvácení u dabigatranu uvádí schéma 3.

Xabany. V případě přímých inhibitorů FXa nemáme t. č. v ČR žádné antidotum. Nicméně mají krátký poločas, což je pro léčbu krvácení výhodné:

- a) Xarelto, Lixiana (podávání 1 × denně) – riziko krvácení zejména v prvních 6 h → PCC 40–50 IU/kg – individuální postup; po

12 h riziko krvácení menší → PCC individuálně (schéma 4),

b) Eliquis (podávání 2 × denně) – postup stejný.

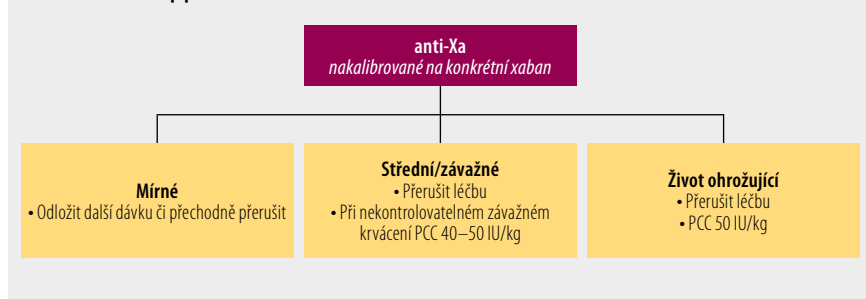
Antidotum xabanů prošlo klinickým zkoušením a je v současnosti dostupné v USA v indikaci léčby život ohrožujícího či nekontrolovatelného krvácení u rivaroxabanu a apixabanu. Jedná se o andexanet alfa rekombinantní modifikovaný FXa – FDA (5/2018) – studie ANNEXA. Díky změně aminokyseliny v aktivní části FXa není takto upravená molekula schopna štěpit a aktivovat protrombin. Slouží tak jako „návnada“ – váže inhibitory FXa a ponechává vlastní FXa. Podává se jako bolus a následně jako dvouhodinová infuze. Je zde však zvýšené riziko VTE, proto je nutné včas zahájit antikoagulační terapii.

Úskalí léčby

Závěrem přinášíme shrnutí největších úskalí, resp. nejčastějších otázek z klinické praxe ohledně DOAC:

- Lze léčit trombózu i v jiné lokalitě než v žilách dolních končetin či při plicní embolii?
- Jak je to u nemocných s nádorem a jak u nemocných s antifosfolipidovým syndromem?

Schéma 4 – Postup při krvácení u xabanů



Literatura

1. Hirsch J. Low molecular weight heparins. 4th ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2007.
2. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight

- Co dělat při slizničním krvácení, zejména u žen s meno- či metroragii?
- Jaký je perioperační management?
- Jak se postupuje při graviditě a v šestinedělí?
- Co dělat po 12 měsících v případě léčby VTE?
- Interpretace běžných koagulačních testů při DOAC.
- Nasazování DOAC probíhá v nemocnici za hraničních hodnot CrCl, kdy nemocný je na infuzích a je dbáno o řádnou hydrataci. To však nemá v domácím prostředí a vrací se zpět pro krvácení a s úplně jinou CrCl.

Krátké odpovědi k jednotlivým bodům:

- Ohledně trombóz v tzv. neobvyklých lokalizacích jsou data limitována, v praxi tak postupujeme jen v určitých situacích s písemným souhlasem pacienta.
- U nádorů bývá problém při léčbě, pokud dojde k signifikantní trombocytopenii apod. Nicméně nemocní s nádorem byli zahrnuti v klinických studiích. Také zde v naší praxi podáváme DOAC minoritně a se souhlasem nemocného.
- Pokud má žena meno- či metroragie při DOAC, doporučujeme v době menses přejít na LMWH.
- Perioperační management je jasně formulován na webových stránkách České společnosti pro trombózu a hemostázu (www.CSTH.cz).
- V graviditě ani v šestinedělí DOAC nepodáváme.
- Lze zažádat o úhradu nebo pokračovat jako samoplátce či ukončit terapii DOAC a pokračovat ve warfarinu.
- Pozor na interpretaci ostatních koagulačních testů, jak rutinních, tak speciálních. To patří do rukou specialisty, např. téma vyšetřování trombofilních stavů u nemocných na DOAC.

Závěr

Antikoagulační terapie je v praxi velmi rozšířená a na tyto nemocné narazíme prakticky ve všech oborech klinické medicíny. Je proto nutné znát správné indikace a hlavní principy terapie, jinak se může stát tato léčba nebezpečnou. Individuální zhodnocení přínosu a rizika je nezbytné zvláště proto, že se převážně jedná o starší jedince.

- heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349(2):146–153.
3. Schulman S, Kearon C, Kalkat AK. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342–2352.
4. Agnelli GI, Bullé HR, Cohen A. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(9):799–808.

5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368: 699-708.
6. Afzal SK, Hasan SS, Babar ZU. Systematic review of patient-reported outcomes associated with the use of direct-acting oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol* 2019; May 11. doi: 10.1111/bcp.13985. [Epub ahead of print] Review.
7. Talana AS, Huber K, Sorin M, et al. Patient-level adherence and interventions in an interdisciplinary DOAC clinic. *Thromb Res* 2019;179:34-36.
8. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol* 2019;41 Suppl 1:33-39.
9. Patel JP, Byrne RA, Patel RK, et al. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 2019;184(6):912-924.
10. Tina MGu, Garcia DA, DE. Assessment of direct oral anticoagulant assay use in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47:403-408.
11. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al. Mechanisms responsible for the failure of Protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002;116:178-186.
12. Pollack CV, Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377(5):431-441.
13. Marcos-Jubilar M, García Erce JA, Martínez-Calle N, et al. Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications. *Transfus Med* 2019;29(4):268-274.
14. Hoffman M, Goldstein JN, Levy JH. The impact of prothrombin complex concentrates when treating DOAC-associated bleeding: a review. *Int J Emerg Med* 2018; 11(1):55.
15. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380(14):1326-1335.

Stigma duševní nemoci jako překážka péče o nemocné

prof. MUDr. Lucie Bankovská Motlová, Ph.D.,
Mgr. et Mgr. Miroslava Janoušková, Ph.D.
3. lékařská fakulta UK Praha

Lidé se závažným duševním onemocněním umírají o 10–20 let dříve než lidé duševně zdraví. Na vině jsou především kardiovaskulární, respirační a nádorová onemocnění, o čemž svědčí data u nás i ve světě. Duševně nemocným jsou poskytovány menší objemy péče o tělesné zdraví a v porovnání s obecnou populací podstupují méně často preventivní vyšetření. Jelikož pětina populace v České republice trpí duševním onemocněním, jedná se o problém, kterému je třeba věnovat pozornost. Hlavní příčinou této diskriminace je stigma psychiatrické diagnózy. Nejvhodnější destigmatizační intervence pro zdravotníky obsahuje sociální kontakt s člověkem s duševním onemocněním, který může být ve formě osobní výpovědi, videa, neformálního setkání či vedení semináře vyškoleným člověkem s vlastní zkušeností s nemocí. Vzdělávání zdravotníků by mělo dále zahrnovat praktické dovednosti, vyvrácení mýtů o duševních nemocech, důraz na zotavení a přístup orientovaný na člověka, nikoli pouze na jeho diagnózu.

Duševní onemocnění představují významnou zátěž pro celou společnost. Podle dat Světové zdravotnické organizace takto onemocní v průběhu života 18 až 36 % osob.¹ V roce 2010 představovaly nemoci mozku čtvrtinu celkové zátěže způsobené všemi nemocemi v Evropské unii, přičemž deprese zaujala první příčku.² Z výsledků epidemiologického výzkumu CZEMS provedeného v roce 2017 v České republice vyplývá, že v průběhu předchozích dvanácti měsíců prožilo alespoň jeden typ duševního onemocnění 21,9 % dospělých Čechů.³ Co se týče konkrétních skupin diagnóz podle DSM-IV, nejčastějším problémem jsou poruchy spojené s užíváním alkoholu (10,8 %; z toho závislost na alkoholu se týkala 6,6 % dotazovaných). Následují úzkostné poruchy (7,3 %), afektivní poruchy (5,5 %), poruchy spojené s užíváním drog (2,9 %) a psychotické poruchy (1,5 %).

Kvalitu života duševně nemocných negativně ovlivňují somatická onemocnění. Předčasná úmrtí lidí se závažnými duševními nemocemi, především onemocněním schizofrenního spektra a bipolární poruchou, jsou znepokojivou realitou. Zatímco obecná populace se těší stále pevnějšímu zdraví a doba dožití se prodlužuje v důsledku pokroků v primární prevenci, léčbě i časném záchytu a monitoringu somatic-

kých onemocnění, závažně duševně nemocní se z medicínského pokroku, zdá se, těšit nemohou. „Nůžky“ dožití se stále více rozevírají v neprospěch závažně duševně nemocných, kteří umírají o 10–20 let dříve než lidé duševně zdraví. Na vině jsou především kardiovaskulární, respirační a nádorová onemocnění, o čemž svědčí data u nás i ve světě. Předčasná mortalita lidí s duševním onemocněním je v České republice významně vyšší v porovnání s obecnou populací. Analýza dat z let 2004–2014 pocházejících z celonárodní kohortové studie prokázala, že lidé s anamnézou duševního onemocnění mají až třikrát vyšší mortalitu. Hlavní příčinou smrti byla kardiovaskulární onemocnění. Nejhuře na tom byli jedinci, kteří měli v anamnéze psychiatrickou hospitalizaci.⁴ Data z registrů v Anglii a Walesu z let 2007–2012 ukázala, že nejčastějšími příčinami úmrtí pacientů se závažným duševním onemocněním byla kardiovaskulární onemocnění (23,9 % mužů a 17,6 % žen), rakovina (13,5 % mužů a 19,9 % žen) a respirační onemocnění (16,2 % mužů a 15,4 % žen). Sebevražda byla příčinou úmrtí 6,7 % mužů a 4,4 % žen. Patrně nepřekvapí, že sebevražda přispívala k rozdílu v očekávané délce života mezi duševně zdravými a duševně nemocnými lidmi třinácti procenty v neprospěch osob s duševním onemocněním. Avšak rozdíl pro kardiovaskulární po-

ruchy vyšel v neprospěch duševně nemocných ještě vyšší: 17,4 % pro muže a 22,0 % pro ženy.⁵ Hledáme-li příčiny této smutné skutečnosti na individuální či systémové úrovni, jedna dominuje: je to stigma psychiatrické diagnózy.

Stigma duševní nemoci v České republice

Ve společnosti přetrvávají mnohé mýty, stereotypy a předsudky vůči lidem s duševním onemocněním, vůči možnostem léčby i vůči psychiatrům a dalším odborníkům. Tyto (převážně negativní) představy přispívají ke špatnému zacházení s lidmi s duševním onemocněním a k neochotě vyhledat pomoc. Souhrnně se tento jev nazývá stigmatizace. Stigmatizaci lze definovat jako proces, kdy je jedinci připsána negativní charakteristika na základě určitého atributu, v tomto případě duševního onemocnění. S člověkem pak jeho okolí nejedná jako s komplexní lidskou bytostí, ale pouze jako s nositelem dané nálepky. Podle Thornicrofta a kol. má stigmatizace tři základní složky – znalosti, postoje a jednání.⁶ Nedostatečné znalosti přispívají k utváření negativních postojů a ty mohou dále vést k diskriminativnímu jednání a k sociálnímu vyloučení v oblasti práce, vztahů, vzdělávání či zdravotní péče. Srovnání postojů české veřejnosti

VÍTE, ŽE DOBŘÍ ANDĚLÉ POMÁHAJÍ TAKÉ DOSPĚLÝM ONKOLOGICKÝM PACIENTŮM?

KDO MŮŽE POŽÁDAT O POMOC?

Dobří andělé svými příspěvky podporují děti, které trpí onkologickým nebo jiným závažným onemocněním. V případě dospělých se jedná pouze o **onkologické pacienty**.

Jaké jsou podmínky u dospělých?

- Pacient se stará alespoň o jedno nezaopatřené dítě (tj. i dítě studující prezenčně vysokou školu).
- Podporujeme rodiče po dobu tří let od stanovení diagnózy. V případě trvalých následků nebo dlouhodobé komplikované léčby je možno lhůtu prodloužit.
- Pacient je léčen ve zdravotnickém zařízení na území ČR.

JAK POŽÁDAT O POMOC?

Je to jednoduché - pokud splňujete výše uvedené základní podmínky, **stačí nám zavolat nebo napsat e-mail** a my s Vámi vyřešíme vše potřebné. Nebojte se nám ozvat, Dobří andělé Vám rádi pomohou!



DOBRYANDEL.CZ

733-119-119

DOBRYANDEL@DOBRYANDEL.CZ

JAK POMOC FUNGUJE?

Dobří andělé pomáhají rodinám, které zasáhla vážná nemoc, **pravidelně každý měsíc** v průběhu léčby i určitou dobu po jejím ukončení. Vše, co v jednom měsíci nadace DOBŘÍ ANDĚL vybere, **rovnoměrně rozdělí** mezi potřebné rodiny. Ty pak z příspěvků hradí jak výdaje spojené s léčbou, tak i běžný chod domácnosti.

VÍTE, ŽE...

85 % rodin, ve kterých jeden z rodičů onemocní rakovinou, se **neobejde bez finanční pomoci** rodiny, přátel, neziskových organizací či dokonce zadlužení.

55 % rodičů, jimž pomáhají Dobří andělé, **přichází o své zaměstnání** v důsledku poklesu pracovní schopnosti vlivem únavy či dalších následků léčby.

JAK MŮŽETE POMOCI PŘÁVĚ VY?

Pomozte nám **najít rodiny**, které by Dobří andělé mohli v těžké situaci podpořit!

Podívejte se na náš web, kde najdete další informace a tipy. Neváhejte se na nás obrátit se svými nápady.

Děkujeme za Vaši pomoc!



se zahraničím ukazuje, že stigmatizace v ČR je výrazně vyšší. Mezinárodní výzkum⁷ porovnával zamýšlené jednání vůči lidem s duševním onemocněním v ČR a v Anglii. Výsledky odhalily, že pouze 7,9 % Čechů by bylo ochotno pokračovat v přátelství s někým, u koho se objeví duševní onemocnění, zatímco mezi Angličany odpovědi na tuto otázku dosahují 56 %. Obdobně by v České republice bylo ochotných pouze 3,3 % respondentů žít společně, 4,4 % pracovat a 6,6 % bydlet v sousedství někoho, kdo má duševní onemocnění. Data z Anglie hovoří o mnohonásobně vyšší ochotě. Další mezinárodní výzkum postojů dochází k podobným výsledkům; čeští respondenti stigmatizují lidi s duševním onemocněním výrazně více než veřejnost v Anglii či Katalánsku. Rozdíl je patrný zejména u otázek, které se týkají stereotypu o nebezpečnosti lidí s duševním onemocněním. Až o třetinu méně Čechů v porovnání s Angličany či Katalánci souhlasí s výroky „Lidé s duševním onemocněním jsou mnohem méně nebezpeční, než si většina lidí myslí“ nebo „Obyvatelé se nemusí bát lidí, kteří přicházejí do jejich čtvrti využívat služby péče o duševní zdraví“.⁸

Stigmatizace se netýká pouze veřejnosti, ale mnohé předsudky a negativní postoje se objevují i mezi zdravotníky. Český výzkum postojů⁹ ukázal, že ve srovnání s obecnou populací dosahují lékaři lepších výsledků, avšak stále u mnohých přetrvávají předsudky. Přibližně 20 % z nich nesouhlasí s tím, že by lidé s duševním onemocněním měli mít stejné právo na zaměstnání jako kdokoliv jiný, 23 % souhlasí s obecným tvrzením, že by jim neměla být svěřována jakákoli zodpovědnost, a 38 % souhlasí s tvrzením, že by lidé, kteří někdy v minulosti zažili duševní onemocnění, neměli zastávat veřejné funkce. Přes 9 % českých lékařů si myslí, že jednou z hlavních příčin duševního onemocnění je slabá vůle. Z dotazníkového šetření mezi českými sestrami pracujícími v oblasti psychiatrie vyplynulo, že sestry mají spíše pozitivní postoje; navíc vyšší vzdělaní u sester přispívá k nižší stigmatizaci.¹⁰

Tuzemské studie se zaměřují i na budoucí zdravotnické profesionály. Výzkum, do kterého se zapojilo 21 českých středních zdravotnických škol, zjistil, že postoje středních školáků lze pozitivně ovlivňovat jak prostřednictvím seminářů s přítomností lektora s vlastní zkušeností, tak krátkých videospotů s touto tematikou.¹¹ Další studie srovnávala postoje studentů a učitelů na medicíně.¹² U učitelů byly zaznamenány více stigmatizující postoje než u mediků. Postoje studentů se v průběhu studia měnily, výrazného zlepšení dosáhly po 4. ročníku, tedy po absolvování psychiatrických kurzů. Meziná-

rodní výzkum postojů českých a slovenských studentů ukázal, že pouze 1 % mediků má silný zájem o budoucí kariéru v oblasti psychiatrie,¹³ což je výrazně ovlivněno právě stigmatizací.

Absence léčby: systémová diskriminace, či individuální nezáměr?

Očekávali bychom, že ruku v ruce s větší četností somatických onemocnění či při znalosti kratší doby dožití budou pacientům se závažným duševním onemocněním poskytovány větší objemy péče než lidem duševně zdravým. Není tomu tak. V holandské studii se 4770 pacienty se schizofrenií se zjistilo, že pacienti se schizofrenií starší 60 let a pacienti chronicky nemocní využívají specializované služby i praktické lékaře méně v porovnání s pacienty s diagnostikovanou depresí, úzkostí nebo bipolární poruchou a nepsychiatrickými kontrolami.¹⁴

Podobné výsledky přinesla populační kohortová studie provedená v Dánsku. Po dobu sledování 17 let od diagnózy byli pacienti se schizofrenií v pravidelném kontaktu se svými praktickými lékaři, a měli dokonce více návštěv než kontrolní skupina, což svědčí o ochotě kooperovat, avšak současně se ukázalo, že čím závažnější průběh duševního onemocnění, tím méně návštěv tyto pacienti realizovali. Z toho plyne, že lidé s nejzávažnější formou duševního onemocnění jsou v současném systému péče nezachyceni.¹⁵

Přestože je jasně doloženo, že kardiovaskulární poruchy jsou častou příčinou úmrtí lidí s duševním onemocněním, nejsou rizikové faktory adekvátně profylakticky léčeny v porovnání s lidmi, kteří závažnou duševní nemoc nemají.^{16,17} Pacienti s psychiatrickou diagnózou, kteří byli hospitalizováni z důvodu somatických obtíží, vykazovali v porovnání s kontrolní populací daleko častěji již při příjmu komorbidní hypertenzi, dyslipidemii a diabetes mellitus, aniž by byly tyto stavy diagnostikovány v primární péči.

Přestože duševně nemocní trpěli častěji obezitou, dostalo se jim během hospitalizace méně konzultací ohledně redukce hmotnosti než kontrolním subjektům.¹⁸ Ačkoli se nabízí interpretace, že lidé s duševním onemocněním o své zdraví nedbají či jsou k němu lhostejní, není tomu tak. Jedním z hlavních důvodů neposkytování adekvátní péče je stigma psychiatrické diagnózy. Ověřila to studie 160 praktických lékařů v Anglii. Obdrželi dopisy od virtuální třicetileté vdané ženy v domácnosti s pětiletým dítětem, která se chtěla zaregistrovat u praktického lékaře, protože od té doby, co se přestěhovala do příslušné oblasti, trpí nespavostí, únavou a nevolností. Dopisy se

lišily v informaci, že buď neměla závažné onemocnění, nebo v minulosti trpěla schizofrenií nebo depresí nebo diabetem, přičemž bylo uvedeno, že příslušná nemoc dobře reaguje na ordinované léky. Ochota zaregistrovat pacientku se schizofrenií byla výrazně nižší. Navíc ti lékaři, kteří obdrželi informaci o schizofrenii, měli vyšší obavy o blaho jejího dítěte a častěji uváděli, že se spojí s pacientčím předchozím lékařem.¹⁹

Ačkoli někteří pacienti jsou skutečně méně ochotní dbát o zdravý životní styl – ostatně podobně jako většinová populace – mnozí duševně nemocní v České republice si přejí být fit. Dokladem o tom byl značný zájem o Program pro dobré zdraví určený pacientům s onemocněním schizofrenního okruhu. Šlo o 16týdenní kurz vedený vyškolenými zdravotními sestrami, které v deseti skupinových lekcích učily o významu pohybu, zdravém stravování a pravidelně monitorovaly hmotnost, krevní tlak a puls. V letech 2005–2009 absolvovalo Program pro dobré zdraví 1242 pacientů. Porovnáním hmotnosti před ukončením a po ukončení programu se zjistila redukce hmotnosti, zlepšily se znalosti o zdravém životním stylu a stouplo sebevědomí účastníků.²⁰ Bohužel snahy zakomponovat tuto intervenci vedenou vyškolenými zdravotními sestrami do systému zdravotního pojištění vyšly naprázdno a programy skončily. Pacientům tak zůstala alespoň Kuchařka pro nemocné psychózu.²¹

Destigmatizace

Jednou z možností, jak zlepšovat fyzické zdraví lidí s duševním onemocněním, je destigmatizace. Obecně lze stigmatizaci snižovat různými metodami, k nimž patří například protesty, happeningy, celospolečenské kampaně či vzdělávací aktivity určené pro malé skupiny osob. Snižování stigmatizace je jedním ze strategických cílů právě probíhající reformy psychiatrické péče (www.reformapsychiatrie.cz), což umožňuje získávat konkrétní poznatky a navrhnout nejvhodnější postupy šité na míru české realitě.

Ukazuje se, že nejvhodnější destigmatizační intervence pro zdravotníky obsahuje sociální kontakt s člověkem s duševním onemocněním, který může být ve formě osobní výpovědi, videa, neformálního setkání či peer lektorství (vedení semináře vyškoleným člověkem s vlastní zkušeností s nemocí). Vzdělávání zdravotníků by mělo dále zahrnovat praktické dovednosti, vyvracení mýtů o duševních nemocech, důraz na zotavení (recovery) a přístup orientovaný na člověka, nikoli pouze na jeho diagnózu.²² V České republice se rozvíjí celospolečenská

kampaň Na rovinu, která cílí mimo jiné na zdravotníky (<http://narovinu.net>).

V nedávné době byl v ČR evaluován program READ pro studenty medicíny vyvinutý v rámci mezinárodního projektu INDIGO. Jeho výsledky naznačují, že běžný psychiatrický modul (teorie a praxe na odděleních) nemá dostatečný destigmatizační potenciál. Naproti tomu program READ se zapojením peer lektorů se zdá být vhodným nástrojem, jak stigmatizaci na lékařských fakultách snižovat.²³ Projekt Mindset se zaměřoval na srovnání efektivity tří typů destigmatizačních intervencí u studentů středních zdravotnických škol (<https://www.mujsmindset.cz/>). Důležitým zjištěním je, že letáky nemají téměř žádnou účinnost na snižování stigmatizace. Naproti tomu funguje jak seminář s přítomností peer lektora, tak video zprostředkávající výpověď člověka, jenž prožil duševní onemocnění.¹¹

Mít tělo na mysli

Kratší život a nedostatečná péče poskytovaná lidem se závažným duševním onemocněním jsou důsledkem dlouhotrvajícího nezájmu vědecké i odborné komunity. Ať již jsou příčinami této „letální diskriminace“ individuální faktory přímo související s duševním onemocněním, či systémové nedostatky v poskytování zdravotní péče, v každém případě je na čase se tématem seriózně zabývat.²⁴ Má-li se zdravotní stav duševně nemocných zlepšit, musí se informace o somatických komorbiditách, ale i o nerovném přístupu k prevenci a léčbě šířit mezi zdravotnickou i nezdravotnickou

veřejností.²⁵ Pacienti se závažným duševním onemocněním, jejich blízcí a poskytovatelé péče by měli být obeznámeni s existencí somatických rizikových faktorů i s realitou podléčenosti. Informace o této problematice mohou získat například v psychoedukačních programech, které zakotvíly v doporučených postupech (<https://postupy-pece.psychiatrie.cz/>) a tak se pomalu, ale jistě stávají standardní psychiatrickou intervencí i v České republice.

Budoucí lékaři by se o tělesných komorbiditách a rizicích, která pramení ze stigmatizace psychiatrických diagnóz, měli dozvídat již během studia medicíny. Dále je třeba věnovat významnou pozornost vzájemným interakcím mezi psychiatrickou medicínou a tělesným zdravím. Je prokázáno, že antipsychotika v léčbě závažných psychóz prodlužují pacientům život.²⁶ Druhou stranou mince jsou nežádoucí účinky, například nárůst hmotnosti. Antidepresiva, předepisovaná značnému množství populace, sice nemají bezprostřední vliv na kardiovaskulární zdraví, avšak je třeba se zabývat jejich dlouhodobými účinky.

Poskytovatelé by měli zajistit rovný přístup k péči o tělesné zdraví bez ohledu na psychiatrickou diagnózu. Zde mohou sehrát zásadní roli praktičtí lékaři, kteří se těší v České republice velké důvěře. Jak vyplynulo ze studie CZEMS, respondenti by častěji vyhledali pomoc praktického lékaře než psychiatra či psychologa, pokud by měli psychické problémy. A to podstatné je, že praktického lékaře by častěji vyhledali ti, kdo mají vyšší počet somatických problémů, vyšší věk a celkově vyšší ochotu vyhledat

odbornou pomoc. Muži jsou obecně méně často ochotni vyhledat jakoukoli odbornou pomoc než ženy.²⁷

I přes veškerou snahu praktických lékařů je současná zdravotnická péče spíše fragmentovaná než integrovaná, což není pro pacienty s mnoha komorbiditami příznivá zpráva. Řešením je multidisciplinární přístup, který by měl být v případě pacientů se závažným duševním onemocněním samozřejmostí. Konkrétním příkladem týmové spolupráce by mohlo být využití osobních asistentů (case manažerů) v nově vznikajících Centrech duševního zdraví, kteří mohou doprovodit pacienty k lékařům specialistům a přispět tak k zajištění adekvátní péče.

Lidem s duševním onemocněním není jejich tělesné zdraví lhostejné. Důkazy o účinnosti intervencí zaměřených na úpravu životního stylu a ovlivnění modifikovatelných faktorů, jimiž je fyzická neaktivita, nevhodné stravovací návyky a kouření, vedly k tvorbě doporučení WHO u dospělých lidí s duševními onemocněními jako metoda první volby prevence a léčby kardiovaskulárních onemocnění, zmírňování rizika rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a prevence a léčby diabetu.²⁸ Pokud se lékařům podaří překonat předsudky vůči lidem s duševním onemocněním a začnou k nim přistupovat stejně jako k jakýmkoli jiným pacientům, kteří potřebují jejich péči a pozornost, přispějí k významnému zlepšení kvality života až pětiny populace, která se s některým typem duševního onemocnění potýká.

Podpora: Progres Q35, Univerzita Karlova

Literatura

- Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. The global burden of mental disorders: An update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009;18(1):23-33.
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(9):655-79.
- Formánek T, Kagström A, Cermakova P, Csémy L, Mladá K, Winkler P. Prevalence of mental disorders and associated disability: Results from the cross-sectional CZEch mental health Study (CZEMS). *Eur Psychiatry* 2019;60:1-6.
- Krupchanka D, Mladá K, Winkler P, Khazaal Y, Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Public Heal* 2018;3(6):e289-95.
- Jayatilleke N, Hayes RD, Dutta R, et al. Contributions of specific causes of death to lost life expectancy in severe mental illness. *Eur Psychiatry* 2017;43:109-15.
- Thornicroft G, Rose D, Kassam A, Sartorius N. Stigma: ignorance, prejudice or discrimination? *Br J Psychiatry* 2007;190(3):192-3.
- Winkler P, Csémy L, Janoušková M, Mladá K, Bankovská Motlová L, Evans-Lacko S. Reported and intended behaviour towards those with mental health problems in the Czech Republic and England. *Eur Psychiatry* 2015;30(6):801-6.
- Janoušková M, Weissová A, Tušková E, et al. Stigmatizace v ČR. *Klecany: Národní ústav duševního zdraví*; 2016.
- Winkler P, Mladá K, Janoušková M, et al. Attitudes towards the people with mental illness: comparison between Czech medical doctors and general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51(9):1265-73.
- Weissová A, Janoušková M, Kasal A, Petr T. Attitudes of mental health nurses towards people with mental illness. *Postoje sester pracujících v oblasti psychiatrie k lidem s duševním onemocněním*. *Psychiatrie* 2016;20(3):121.
- Winkler P, Janoušková M, Kožený J, et al. Short video interventions to reduce mental health stigma: a multi-centre randomised controlled trial in nursing high schools. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017;52(12):1549-57.
- Janoušková M, Weissová A, Formánek T, Pasz J, Bankovská Motlová L. Mental illness stigma among medical students and teachers. *Int J Soc Psychiatry* 2017.
- Formánek T, Janoušková M, Bražínová A, et al. Stigma of mental illness and low interest in psychiatry among medical students as a challenge for mental health care reform in Czechia and Slovakia. 2019; (manuskript v přípravě).
- Swildens W, Termorshuizen F, de Ridder A, Smeets H, Engelhard IM. Somatic care with a psychotic disorder. Lower somatic health care utilization of patients with a psychotic disorder compared to other patient groups and to controls without a psychiatric diagnosis. *Adm Policy Ment Heal Ment Heal Serv Res* 2016;43(5):650-62.
- Nørgaard HCB, Schou Pedersen H, Fenger-Grøn M, et al. Schizophrenia and attendance in primary healthcare: a population-based matched cohort study. *Scand J Prim Health Care* 2019;12:1-8.

16. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):713-20.
17. Laursen TM, Mortensen PB, MacCabe JH, Cohen D, Gasse C. Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a Danish population-based study. *Psychol Med* 2014;44(8):1625-37.
18. Briskman I, Bar G, Boaz M, Shargorodsky M. Impact of co-morbid mental illness on the diagnosis and management of patients hospitalized for medical conditions in a general hospital. *Int J Psychiatry Med* 2012;43(4):339-48.
19. Lawrie SM, Martin K, McNeill G, et al. General practitioners' attitudes to psychiatric and medical illness. *Psychol Med* 1998;28(6):1463-7.
20. Bankovská Motlova L, Dragomirecka E, Kitzlerova E. Weight control programme for schizophrenia: Bridge between psychiatrists and primary care physicians. *Eur Psychiatry* 2009;24(7):490-1.
21. Bankovská Motlová L, Kitzlerova E, Mudrová H, Suchánek P. Kuchařka pro nemocné psychózu. Praha: Psychiatrické centrum Praha; 2011.
22. Knaak S, Modgill G, Patten SB. Key ingredients of anti-stigma programs for health care providers: a data synthesis of evaluative studies. *Can J Psychiatry* 2014;59(1_suppl):19-26.
23. Janoušková M, Formánek T, Zrnečková M, et al. Jak omezovat stigmatizaci lidí s duševním onemocněním při výuce lékařství: intervence READ. *Cas Lek Cesk* 2019; (v tisku).
24. Thornicroft G. Premature death among people with mental illness. *BMJ* 2013;(346):sf2969.
25. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *The Lancet Psychiatry* 2019;6(8):675-712.
26. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374(9690):620-7.
27. Kagstrom A, Alexova A, Tuskova E, et al. The treatment gap for mental disorders and associated factors in the Czech Republic. *Eur Psychiatry* 2019;59:37-43.
28. WHO. Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders: WHO guidelines. Geneva: WHO; 2018.



AKADEMIE



PRO KAŽDODENNÍ PRAXI

<http://akademie.drmax.cz/>



ROSUMOP® COMBI

rosuvastatin/ezetimib
10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg

Terapie
hypercholesterolemie

Prevence
kardiovaskulárních příhod

**NYNÍ JEŠTĚ
EFEKTIVNĚJI
K CÍLI**

Efektivní
snížení koncentrace
LDL-cholesterolu díky
synergickému
účinku:

Rosuvastatin
Redukuje syntézu
cholesterolu
v játrech

Ezetimib
Inhibuje absorpci
cholesterolu
ve střevě

Zkrácená informace o přípravku Rosumop Combi

Název přípravku: Rosumop Combi 20 mg/10 mg tablety; Rosumop Combi 10 mg/10 mg tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum 20 mg nebo 10 mg a ezetimibum 10 mg. Přípravek obsahuje laktosu.
Indikace: Primární hypercholesterolemie; k dietě jako substituční léčba u dospělých pacientů náležitě léčených jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně ve formě samostatných přípravků. Prevence kardiovaskulárních příhod; ke snížení rizika KV příhod jako substituční léčba u pacientů s ICHS a anamnézou akutního ACS, adekvátně kontrolovaných jednotlivými látkami podávanými souběžně ve formě samostatných přípravků. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tableta 1x denně ve stejnou denní dobu. V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly. Přípravek je určen pouze pro dospělé a není vhodný k léčbě pacientů vyžadujících rosuvastatin v dávce 40 mg. Pro další úplné informace týkající se specifických skupin pacientů viz plná verze SPC přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Aktivní onemocnění jater včetně nejasného zvýšení hladiny jaterních enzymů na trojnásobek normy. Těhotenství a kojení. Závažná porucha funkce ledvin. Myopatie. Současné užití cyklosporinu. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Zvláštní upozornění se týkají těchto stavů: Účinky na kosterní svalstvo a rizika výskytu myalgie, myopatie a vzácné rhabdomyolýzy. Je potřeba před léčbou stanovit a brát v úvahu rizikové faktory pro myopatii a rhabdomyolýzu. Účinky na játra a ledviny. Přípravek se nesmí podávat společně s kyselinou fusidovou. Rasa. Inhibitory proteáz. Intersticiální plicní onemocnění. Diabetes mellitus. Fibráty. Antikoagulancia. Cyklosporin. Onemocnění jater a alkohol. Úplné informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Cyklosporin. Inhibitory proteáz. Inhibitory transportních proteinů. Gemfibrozil a jiné přípravky ke snížení lipidů. Kyselina fusidová. Antacida. Erythromycin. Antagonisté vit.K. Perorální kontraceptiva a HRT. Farmakodynamickou interakcí mezi rosuvastatinem a ezetimibem, pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit. Doporučuje se vhodné klinické sledování těchto pacientů. Přehledná tabulka interakcí a případné úpravy dávky přípravku viz plná verze SPC. **Těhotenství a kojení:** Použití přípravku je kontraindikováno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek má zanedbatelný nebo žádný vliv. Je potřeba vzít v úvahu, že se může objevit závrať v průběhu léčby. **Nežádoucí účinky:** Diabetes mellitus; snížená chuť k jídlu; bolest hlavy; závrať; parestézie; návaly horka; hypertenze; kašel; zácpa; nauzea; bolest břicha; průjem; flatulence; dyspepsie; GER; sucho v ústech; gastritida; pruritus; vyrážka; kopřivka; myalgie; altralgie; svalové spazmy; bolest v krku, zad, končetin; svalová slabost; astenie; únava; bolest na hrudi; periferní edém; zvýšení jaterních enzymů a CPK; abnormální test jaterních funkcí. **Druh obalu a velikost balení:** 30 tablet v blistru (PA/Al/PVC/Al). **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní teplotní podmínky. V původním obalu, aby byl chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika. **Registrační čísla:** 31/334/17-C; 31/333/17-C. **Datum registrace:** 25.4.2018. **Datum poslední revize textu:** 4.10.2019. **Pouze na lékařský předpis.** Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.