praktická a preventívna

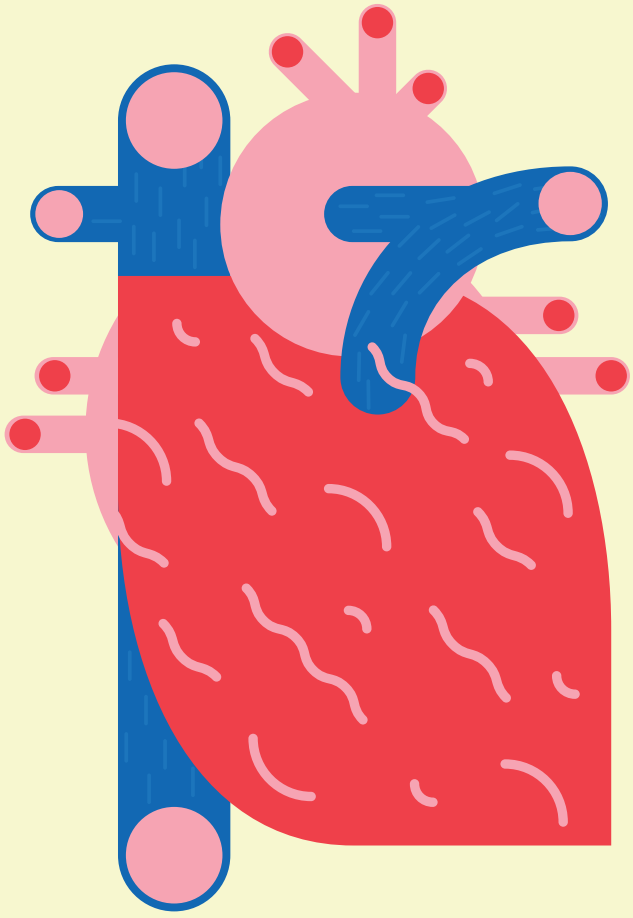
kardiológia

Kombinovaná liečba dyslipidémií

Nový liečebný prístup k pacientom s chronickým srdcovým zlyhávaním a nová perspektíva aj pre liečbu artériovej hypertenzie

Hyperurikémia ako nezávislý rizikový faktor artériovej hypertenzie

Súčasné možnosti liečby chronického srdcového zlyhávania



’16

Medical Zdravia

AMGEN
EGIS
Gedeon Richter
Pfizer

Poznáte Venalex®

Výživový doplnok

Mikronizované bioflavonoidy
- diosmín 450 mg
- hesperidín 50 mg

TELMISARTAN & AMLODIPÍN

OD 1. 9. 2016 KRÁČAME ŽIVOTOM SO SPOLOČNÝM PRIEZVISKOM

novinka na trhu

výhodný doplatok pre pacienta

MIXOR

(TELMISARTAN/AMLODIPÍN)

VSTÚPTE S MIXOROM DO NOVÉHO ŽIVOTA
BEZ VYSOKÉHO KRVNÉHO TLAKU

Skrátená informácia o lieku MIXOR 80 mg/5 mg, MIXOR 80 mg/10 mg
Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála. **ATC kód:** C09DB04. **Zloženie:** telmisartan 80 mg a amlodipín 5 mg alebo 10 mg v tablete. Každá tableta obsahuje sorbitol. **Terapeutické indikácie:** Substitučná liečba u dospelých pacientov s esenciálnou hypertenziou, ktorých krvný tlak je dostatočne kontrolovaný kombináciou amlodipínu a telmisartanu podávaných súčasne v rovnakých dávkach. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín vo forme jednozložkových tabliet môžu namiesto nich užívať tablety MIXORU obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek. Pacienti majú užívať silu zodpovedajúcu ich predchádzajúcej liečbe. Odporúčaná dávka je 1 tableta MIXORU denne. Maximálna odporúčaná dávka MIXORU je 80 mg/10 mg v jednej dennej dávke. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Odporučené dávkovanie pre pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nebolo stanovené. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne. Bezpečnosť a účinnosť MIXORU u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivá, deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; druhý a tretí trimester gravidity; obštrukčné poruchy žlčových ciest; ťažká porucha funkcie pečene; závažná hypotenzia; šok (vrátane kardiogénneho šoku); obštrukcia výtokovej časti ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy); hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu; súbežné užívanie MIXORU s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. Ak sa telmisartan používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Objemová a/alebo sodíková deplécia sa má upraviť ešte pred podávaním telmisartanu. Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa neodporúča, zvyšuje sa riziko výskytu nežiaducich reakcií. Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície RAAS. Osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu. U pacientov liečených inzulínom alebo antidiabetikami sa pri liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú RAAS, môže spôsobiť hyperkaliémiu. Nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode. Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti. **Liekové a iné interakcie:** *Telmisartan:* Pri začatí liečby, úprave dávkovania a ukončení liečby monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali v terapeutickom rozsahu. Riziko hyperkaliémie sa môže zvýšiť v prípade liečby kombináciou s inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu. Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE a s antagonistami receptora angiotenzínu II boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. NSA môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. Predchádzajúca liečba s vysokými dávkami diuretík, ako je furosemid a hydrochlorotiazid môže viesť k hypovolémii a riziku hypotenzie. Účinok na znižovanie krvného tlaku môže byť zvýšený pri súbežnom použití iných antihypertenzných liekov. Hypotenzný účinok môžu zosilniť baklofén alebo amifostín. Ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami. Systémové užívanie kortikosteroidov znižuje antihypertenzný účinok. *Amlodipin:* Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy, ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Súbežným používaním CYP3A4 induktorov (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný) môže byť znížená plazmatická koncentrácia amlodipínu. Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov. Účinky na zníženie tlaku krvi sa sčítavajú s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich tlak krvi. Existuje riziko zvýšenej hladiny takrolimu v krvi. Pozornosť treba venovať monitorovaniu hladín cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky. Hraničná dávka simvastatínu je 20 mg denne. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Neodporúča počas prvého trimestra gravidity, je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity. Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas tejto doby je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí. Počas dojčenia sa MIXOR neodporúča. V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy telmisartanu na fertilitu samcov a samíc.U niektorých pacientov, liečených blokátormi kalciových kanálov, boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** MIXOR má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Schopnosť reagovať môže byť narušená. **Nežiaduce účinky:** *Telmisartan:* Infekcie močových ciest vrátane cystitídy, infekcie horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy, anémia, hyperkaliémia, nespavosť, depresia, synkopa, vertigo, bradykardia, hypotenzia, ortostatická hypotenzia, dyspnoe, kašeľ, bolesť brucha, diarea, dyspepsia, flatulencia, vracanie, pruritus, hyperhidróza, vyrážka, bolesť chrbta (napr. ischias), svalové kŕče, myalgia, porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, bolesť na hrudníku, asténia (slabosť), zvýšenie kreatinínu v krvi. *Amlodipín:* Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia, somnolencia, závraty, bolesť hlavy (zvlášť na začiatku liečby), tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia, poruchy videnia (vrátane diplopie), tinnitus, palpitácie, arytmia, začervenanie, hypotenzia, dyspnoe, kašeľ, rinitida, abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy), vracanie, sucho v ústach, alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, žihľavka, opuch členkov, svalové kŕče, artralgia, myalgia, bolesti chrbta, ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia, impotencia, gynekomastia, edém, únava, asténia, bolesť na hrudi, bolesť, celková nevoľnosť, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti. **Veľkosť balenia:** 28 tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Dátum revízie textu SmPC:** September 2015.

Literatúra: 1. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 9. 2016 – 30. 9. 2016 [online] [cit. 01-08-2016]:http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201609
Určené pre odbornú verejnosť. **Dátum prípravy:** august 2016
Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika – Tel.: (+421) 233 100 100 – Fax: (+421) 233 100 199 – E-mail: zentiva@zentiva.sk – Internet: www.zentiva.sk
SACS.GWNXZ.16.09.0907

ZENTIVA
SPOLOČNOSŤ SKUPINY SANOFI

JEDINE ELIQUIS® SPÁJA OBOJE

Prevencia CMP/ systémovej embólie u pacientov s NVAF*

Zvoľte ELIQUIS®, jediný inhibítor faktora Xa, ktorý preukázal superiórne zníženie rizika CMP/systémovej embólie so signifikantne nižším výskytom závažného krvácania oproti warfarínu[1]

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety, Eliquis 5,0 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg alebo 5 mg apixabanu. **Charakteristika:** Apixaban je silný, perorálny, reverzibilný, priamy a vysoko selektívny inhibítor faktora Xa. **Farmakoterapeutická skupina:** Antitrombotiká, priamy inhibítor faktora Xa, ATC kód: B01AF02. **Indikácie:** Prevencia venóznych tromboembolických príhod (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu*. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibrilláciou predsiení (NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek ≥ 75 rokov; hypertenzia, diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda ≥ II). Liečba hlbokej venóznej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých. **Dávkovanie:** Prevencia VTE (VTEp): 2,5 mg apixabanu dvakrát denne perorálne, dĺžka liečby 32 až 38 dní po náhrade bedrového kĺbu a 10 až 14 dní po náhrade kolenného kĺbu. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF: odporúčaná dávka apixabanu je 5 mg dvakrát denne perorálne. Zníženie dávky: u pacientov s NVAF a s minimálne dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka apixabanu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne. Pacienti s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min majú dostať dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denne, a liečba sa má používať s opatrnosťou. Liečba má pokračovať dlhodobo. U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min alebo u dialyzovaných pacientov sa apixaban neodporúča. Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt): odporúčaná dávka apixabanu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne, minimálne 3 mesiace. Odporúčaná dávka apixabanu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabanom dávkou 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulantom. Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke. Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Eliquis: Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) < 2. Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA: Pri zmene liečby z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súčasného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súčasné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR ≥ 2. Kardioverzia (NVAF): Pacienti môžu apixaban užívať aj počas kardioverzie. **Kontraindikácie**: Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne krvácanie. Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania. Lézia alebo ochorenie s významným rizikom závažného krvácania ako je súčasná alebo nedávna gastrointestinálna ulcerácia, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe alebo suspektné ezofagálne varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality. Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou, napr. nefrakcionovaným heparínom, s heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou, derivátmi heparínu, perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, dabigatran atď.) s výnimkou okolností prechodu liečby na apixaban alebo z apixabanu, alebo keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie permanentného centrálneho žilového alebo arteriálneho katétra. **Osobitné upozornenia:** Riziko krvácania: pri podávaní Eliquisu je potrebné pacientov pozorne sledovať pre príznaky krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania sa odporúča opatrnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie Eliquisu sa má prerušiť. Liečba apixabanom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície. Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná. Súbežné používanie Eliquisu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania. Opatrnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Hemodialýza nie je účinný prostriedok pri liečbe predávkovania apixabanom. Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami. **Interakcie:** Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a Pgp, ako azolové antimykotiká a inhibítory HIV proteáz. Súbežné používanie apixabanu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabanu, nevyžaduje sa úprava dávky apixabanu, avšak tieto lieky sa majú podávať s opatrnosťou. Antikoagulanciá, inhibítory agregácie trombocytov a NSAIDs: z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná. Po kombinovanom podaní enoxaparínu (v jednorazovej dávke 40 mg) s apixabanom (v jednorazovej dávke 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu antifaktora Xa. Látky spájané s ťažkým krvácaním sa neodporúčajú užívať súbežne s Eliquisom: trombolytiká, antagonisty receptora GPIIb/IIIa, tienopyridíny (napr. klopidogrel), dipyridamol, dextrán a sulfinpyrazón. **Gravidita a laktácia:** Neodporúča sa užívať apixaban počas gravidity. **Nežiaduce účinky:** časté: anémia, epistaxa, kontúzia, hematúria, hematóm, krvácanie do oka, nauzea, rektálne, gingiválne a gastrointestinálne krvácanie. **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum aktualizácie skrátenej informácie o lieku:** Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road,Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +42123355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného agentúrou EMA:** 14. 1. 2016.
**týka sa iba Eliquisu 2,5 mg*

Literatúra: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981–992.
*Nevalvulárna atriálna fibrilácia

PFIZER Luxembourg SARL, Pribinova 25, 811 09 Bratislava
tel.: 02/33 55 55 00, fax: 02/33 55 54 99, www.pfizer.sk

SK16-126

Editoriál

Vážení čitatelia, milé kolegyne a kolegovia, vážení účastníci XXI. kongresu SKS.

Po šiestich rokoch sa už stalo takmer tradíciou, že pri príležitosti výročného kongresu Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS), sa vám dostáva do rúk aktuálne číslo **„Praktickej a preventívnej kardiológie“** .
Netradične sa vám prihováram ako vedecký sekretár SKS. Doteraz bol tento priestor vyhradený pre úvodné slová prezidenta SKS. Príhovor prezidenta SKS však nájdete v priložených kongresových materiáloch – v sprievodnom programe XXI. kongresu SKS a v oficiálnom časopise SKS „Cardiology Letters“.
Veľmi si vážim príležitosť spolupodieľať sa ako editor i autor na zostavení zborníka, ktorý práve držíte v rukách. Autorský kolektív tvoria odborníci z viacerých oblastí kardiovaskulárnej medicíny a miestom pôsobenia geograficky pokrývajú celé územie SR. Keďže cieľovou čitateľskou obcou, ktorú sa „Praktická a preventívna kardiológia“ snaží osloviť, je široká komunita skôr klinicky ako experimentálne orientovaných zdravotníkov, aj požiadavka na autorov bola vytvoriť texty „praktické a ľahko čitateľné“. Myslím, že sa im to podarilo, posúďte však sami. Domnievam sa, že všetky majú vysokú klinickú úroveň, ktorá sa opiera o najnovšie vedecké poznatky. Čitateľ tak „na podnose“ dostáva v skratke aj podstatné informácie z tohtoročných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti, týkajúce sa manažmentu chronického srdcového zlyhávania a fibrilácie predsiení (FP), dvoch súčasných epidémií v kardiológii. Profesor Dukát a MUDr. Bodnár sa venujú možnostiam liečby srdcového zlyhávania, docent Kmec podáva návod na praktický manažment pacientov s perzistentou fibriláciou predsiení. Nové non-vitamín K antagonizujúce orálne antikoagulanciá (tzv. NOAK) zásadne menia naše terapeutické stereotypy a vlastne aj celú každodennú prax. Docent Gavorník sa zameriava na ich postavenie v liečbe venóznej tromboembólie, môj príspevok sa týka ich úlohy v prevencii cievnej mozgovej príhody a MUDr. Bystriansky ponúkne návod ako s týmito molekulami správne narábať v období pred, počas a po katétrovej ablácii arytmií. Pľúcna hypertenzia predstavuje syndróm vyskytujúci sa v širokej škále ochorení a vyžaduje pomerne komplikovaný diagnostický algoritmus, ktorého súčasný stav charakterizuje profesorka Šimková. Nič neostaneme dlžní ani názvu nášmu časopisu a poskytneme aktuálny pohľad na niektoré otázky z problematiky preventívnej kardiológie, hypertenzie a liečby porúch lipidového metabolizmu. Docentka Rašlová sa zameria na kombinovanú liečbu dyslipidémií, MUDr. Fábryová sa venuje problematike statínovej intolerancie vysokorizikových pacientov. Komplexnou problematikou vzťahu medzi hyperurikémiou a artériovou hypertenziou a možnosťami ich terapeutického ovplyvnenia samostatne aj pri ich koexistencii sa zaoberá docent Sninčák. O obezite, chudnutí a artériovej hypertenzii sa viac dozviete v článku MUDr. Sabaku. Aby sme trocha nakukli aj do „kardiochirurgickej kuchyne“, MUDr. Hasáková opíše proces ako sa rozhodnúť medzi mechanickou a biologickou protézou pri náhrade srdcových chlopní.

Dúfame, že aktuálne číslo **„Praktickej a preventívnej kardiológie“**, ktoré práve držíte v rukách, vás odborne obohatí a skutočne sa dozviete „niečo nové“. Ak by ste si však do budúcnosti priali inak orientované články, témy, mali akékoľvek nápady, neostýchajte sa a kontaktujte redakciu, pri najbližšom kongrese SKS sa vám budeme snažiť vyjsť maximálne v ústrety.
Dovoľte mi na záver poďakovať kolektívu autorov za ich vklad do prípravy manuskriptov, osobitne v tomto hektickom predkongresovom období a vám, milí čitatelia, prajem príjemné čítanie

S úctivým pozdravom,
MUDr. Peter Hlivák, PhD.
vedecký sekretár Slovenskej kardiologickej spoločnosti

Nebilet®

nebivolol hydrochlorid

Indikácie:

esenciálna hypertenzia [1]

stabilné mierne a stredne ťažké chronické srdcové zlyhanie (CHSZ) ako aditívna terapia ku štandardnej terapii u pacientov vo veku ≥ 70 rokov [1]

1. SPC Nebilet® 10/2006

Nebilet 5 mg

Liečivo: 5 mg nebivololum (ako nebivololi hydrochloridum). **Terapeutické indikácie:** esenciálna hypertenzia, stabilné mierne a stredne ťažké chronické srdcové zlyhanie (CHSZ) ako aditívna terapia ku štandardnej terapii u pacientov vo veku ≥ 70 rokov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Esenciálna hypertenzia: zvyčajná dávka je 1 tableta (5 mg) denne, môže sa užívať s jedlom. **Chronické srdcové zlyhanie:** 1,25 mg nebivololu sa má zvýšiť na 2,5 mg nebivololu 1x denne, potom 5 mg nebivololu 1x denne, následne 10 mg nebivololu 1x denne. Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg nebivololu 1 x denne. Intervaly medzi zvyšovaním dávky sú 1-2 týždne. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek pomocnú látku, insuficiencia pečene alebo poškodenie funkcie pečene, gravidita a laktácia, akútne srdcové zlyhanie, kardiogénny šok alebo dekompenzácia pri srdcovom zlyhaní vyžadujúca intravenóznu inotrópnu terapiu, syndróm sínusového uzla vrátane sino-atriálnej blokády, druhý a tretí stupeň srdcovej blokády (bez kardiostimulátora), bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze, neliečený feochromocytóm, metabolická acidóza, bradykardia (pulz menej ako 60 úderov za minútu pred začiatkom terapie), hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mm Hg), ťažká periférna cirkulačná porucha. **Liekové a iné interakcie:** Kombinácie, ktoré nie sú odporúčané: antiarytmiká I. triedy (chinidín, hydrochinidín, flekainid, disopyramid, lidokaín, mexiletín, propafenon), antagonisti vápnika verapamil/diltiazemového typu, centrálne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín). **Kombinácie používané s opatrnosťou:** antiarytmiká III. triedy (amiodaron), anestetiká - prchavé halogenáty, inzulín a perorálne antidiabetiká: napriek tomu, že Nebilet® 5 mg neovplyvňuje hladinu glukózy, môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (palpitácia, tachykardia). **Kombinácie, ktorým je treba venovať pozornosť:** digitálisové glykozidy, antagonisti kalcia dihydropyridínového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, nitrendipín), antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické, barbituráty, fenotiazíny), nesteroidové protizápalové lieky (NSAID),sympatomimetiká. **Farmakokinetické interakcie:** Vzhľadom na to, že nebivolol je metabolizovaný CYP2D6 izoenzýmom, súčasné podanie látok inhibujúcich tento enzým, najmä paroxetínu, fluoxetínu, tioridazínu a chinidínu, môže zvýšiť plazmatické hladiny nebivololu so zvýšeným rizikom excesívnej bradykardie a nežiaducich príhod. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Nebilet® 5 mg neovplyvňuje psychomotorické funkcie. Počas vedenia automobilov alebo obsluhy strojov treba vziať do úvahy možnosť vzniku závratov a únavy. **Nežiaduce účinky časté:** bolesť hlavy, závraty, parestézie, dyspnoe, obstipácia, nauzea, hnačka, únava, edémy. **Menej časté:** nočné mory, poruchy videnia, bradykardia, srdcové zlyhanie, spomalené vedenie AV, AV blok, hypotenzia, intermitentná klaudikácia, bronchospazmus, dyspepsia, flatulencia, vracanie, pruritus, erytém, impotencia, depresie. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Berlin Chemie AG, Glienicker Weg 125, 12489 Berlín, Nemecko. **Spôsob výdaja lieku:** na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku oboznámte sa, prosím, s úplnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Posledná revízia textu:** október 2006. **Dátum výroby materiálu:** 10/2016.

Kód materiálu: SK_NEB_02_2016-Visual

Tento materiál je určený pre odbornú verejnosť a interné účely spoločnosti.

Zastúpenie v SR: Berlin-Chemie AG, Palisády 29, 811 06 Bratislava,
tel.: 02/ 544 30 730, fax: 02/544 30 724, e-mail: bratislava@bcsk.sk

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

A. Dukát[1], M. Kriška[2], P. Sabaka[1], P. Gavorník[2], Ľ. Gašpar,[1] F. Šimko[3]

[1] II. interná klinika LF UK a UNB
[2] Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave
[3] Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave

Nový liečebný prístup k pacientom s chronickým srdcovým zlyhávaním a nová perspektíva aj pre liečbu artériovej hypertenzie

A new therapeutic approach to patients with chronic heart failure and a new perspective for the treatment of arterial hypertension

A. Dukát[1], M. Kriška[2], P. Sabaka[1], P. Gavorník[1], Ľ. Gašpar[1], F. Šimko[3]

[1] 2nd University Department of Internal Medicine of the Faculty of Medicine of the Comenius University and University Hospital Bratislava
[2] Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the Faculty of Medicine of the Comenius University in Bratislava
[3] Institute of Pathological Physiology of the Faculty of Medicine of the Comenius University in Bratislava

SÚHRN

V klinickej farmakoterapii už desaťročia využívame liečebný zásah do regulačného systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) pri jeho zvýšenej aktivite. Liečba celého okruhu kardiovaskulárnych ochorení od artériovej hypertenzie až po koncové štádiá srdcových ochorení v chronickom srdcovom zlyhávaním využíva tento zásadný spôsob liečby podľa výsledkov medicíny dôkazov (EBM). Cesta duálnou inhibíciou receptora pre angiotenzín II (ARB) a neutrálnych vazopeptidáz sa ukázala byť prospešnou pre pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou funkciou ľavej komory srdca. Ako FDA, tak i EMA registrovala nové liečivo Entresto ako predstaviteľa celkom novej triedy v klinickej farmakoterapii v tejto indikácii. Očakáva sa však jeho použitie aj v ďalších indikáciách, napríklad pre pacientov s artériovou hypertenziou.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie, kombinovaná liečba ARNI

SUMMARY

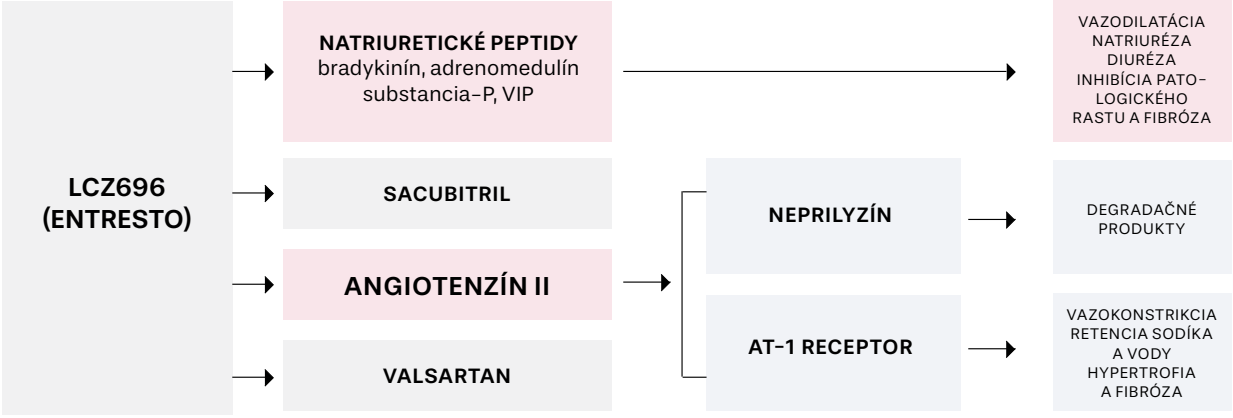
In the clinical pharmacotherapy we use the treatment intervention to regulatory renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in its increased activity. The treatment of the entire circle of cardiovascular diseases from arterial hypertension to final stages of heart diseases in the chronic heart failure uses fundamental treatment method according to the results of evidence-based medicine (EBM). The way of dual inhibition of the angiotensin II receptor blocker (ARB) and neutral vasopeptidase inhibitors has proven to be beneficial for patients with heart failure with reduced left ventricular function of the heart. FDA as well as EMA registered the new drug Entresto as a representative of a wholly new class in the clinical pharmacotherapy in this indication. It is expected, however, its use also in other indications, such as for patients with arterial hypertension.

Key words: chronic heart failure, combination therapy ARNI

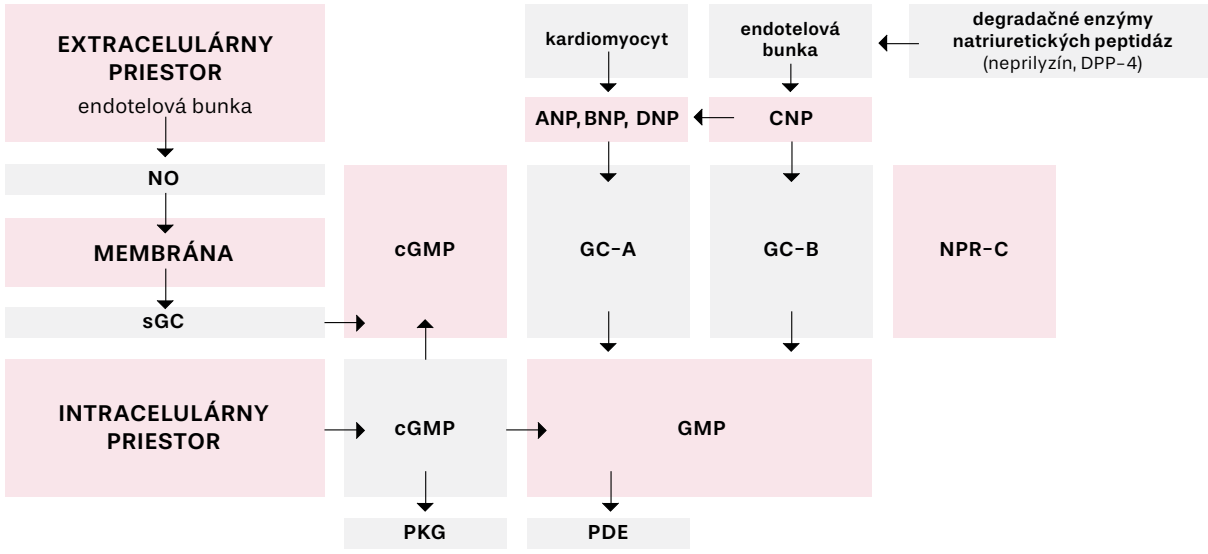
PATOFYZIOLOGICKÉ A KLINICKÉ ASPEKTY

Hypertenzia je závažným rizikovým faktorom pre kardiovaskulárnu mortalitu, infarkt myokardu, mozgovocievnu príhodu, periférne artériové ochorenie, fibriláciu predsení, srdcové zlyhávanie, ktoré postihuje vo svete viac ako miliardu ľudí. Pritom incidencia a prevalencia významne narastá so stúpaním prevalencie obezity a starnutím populácie. Predstavuje teda závažný medicínsky problém. Keďže patofyziologické mechanizmy esenciálnej hypertenzie sú veľmi komplexné, aj liečba efektívnymi farmakami často vedie k aktivácii kompenzačných mechanizmov, ktoré čiastočne eliminujú počiatočný terapeutický benefit (1). História natriuretických peptidov začala pred viac ako tridsiatimi rokmi, kedy sa v experimentoch dokázalo, že podanie extraktov z predsení viedlo k stimulácii renálnej exkrécie sodíka a vody (2). To viedlo k identifikovaniu jednotlivých natriuretických peptidov a určeniu ich charakteristík (3, 4). Záujem bol zameraný na možnosť potenciálneho benefitu zosilnenia endogénneho neurohumorálneho systému v zmysle diurézy, natriurézy, vazodilatácie a schopnosti inhibovať patologický rast (t. j. hypertrofiu a fibrózu) (5, 6). Hľadanie ďalších možností duálneho ovplyvnenia RAAS začalo pred viac ako štvrťstoročím. Po identifikovaní možností ovplyvnenia tvorby angiotenzínu II (ACE-inhibítory, AT-1 blokátory, renínové inhibítory) boli tieto liečivá zavedené do širokej klinickej praxe a priniesli viacero úspechov v EBM (7). Liečba každou z uvedených tried vedie k tomu, že organizmus si hľadá možné únikové cesty, akými predsa len dôjde k tvorbe angiotenzínu II so svojimi klinickými následkami s následným znížením klinického benefitu. Z tohto dôvodu sa hľadali možnosti súčasného zásahu do ďalšieho z regulačných systémov, ktorý sa tu spoluzúčastňuje – systému neutrálnych endopeptidáz (NEP) (8, 9). Keďže ich farmakologická inhibícia bola vždy iba veľmi slabá, adekvátny benefit sa dosiahol vždy iba kombináciou s ACE-inhibítorom, či AT-1 blokátorom. Prvý spôsob (kombinácia ACEI a NEPI) viedol k syntéze liečiv novej skupiny – patrilátov (omapatrilát, sampatrilát). V klinických skúškach preukázali svoj významný vplyv na zníženie krvného tlaku a vazodilatáciu (10, 11), avšak významne vyšší výskyt vedľajších nežiaducich účinkov (zvlášť angioneurotického edému) viedol k ich deregistrácii. Druhý spôsob liečby (kombinácia inhibítora AT-1 receptora a NEP inhibítora) tiež viedol k syntéze liečiva z novej triedy s názvom sacucubitril. Liečba touto kombináciou preukázala svoj významný vplyv na zníženie krvného tlaku a na vazodilatáciu (12, 13). Táto terapia významne zlepšovala aj prežívanie pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním v porovnaní s doterajšou konvenčnou cestou pomocou ACE-inhibície (14, 15, 16). Simultánna inhibícia NEP a RAAS má teda výsledný komplementárny účinok, keďže zvyšuje pozitívny účinok neutrálnych endopeptidov (spomalením ich eliminácie) a súčasne blokuje zvýšenú aktivitu RAAS. Natriuretické peptidy ako skupina hormónov, sa podieľajú na homeostáze sodíka a tekutín, inhibujú RAAS, znižujú tonus sympati-

Obrázok 1: Schematické znázornenie účinkov ARNI.



Obrázok 2: Schematické znázornenie účinkov natriuretických peptidov cez aktiváciu guanylát cykláz.



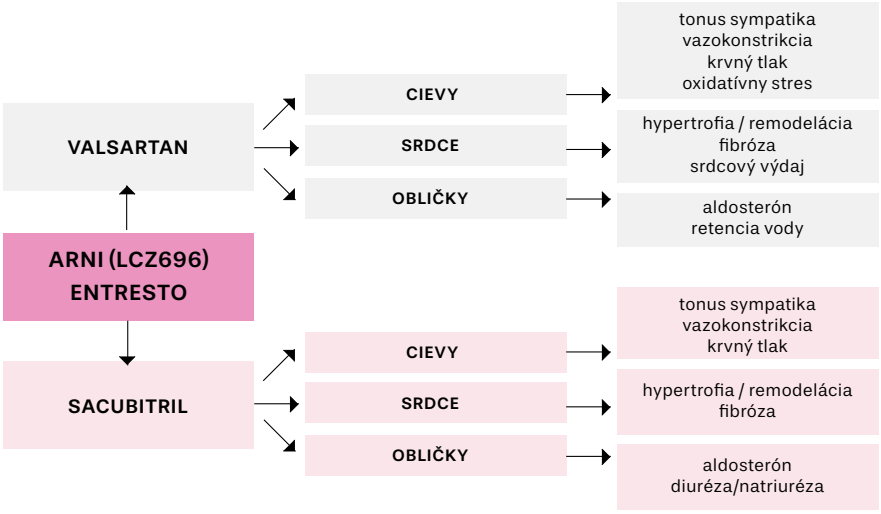
natriuréza (GC-A)
antihypertrofické účinky (GC-A/GC-B)
RAAS inhibícia (GC-A)
cievna regenerácia (GC-A/GC-B)
antiapoptotické účinky (GC-A)
artériová vazodilatácia (GC-A>GC-B)
lipolýza (GC-A)
vénová dilatácia (GC-B<GC-A)
antifibrotické účinky (GC-B<GC-A)

NO = oxid dusnatý, ANP = atriálny natriuretický peptid, BNP = B-typ natriuretický peptid, DNP = dendroaspisový natriuretický peptid, CNP = C-typ natriuretický peptid, cGMP = cyklický guanozín monofosfát, GMP = guanozín monofosfát, sGC = solubilná guanylát cykláza, GC-A = guanylát cklázа A, GC-B = guanylát cykláza B, NPR-C = natriuretický peptidový receptor C, PDE = fosfodiesteráza, PKG = proteín kináza G, DPP-4 = dipeptidyl peptidáza IV.

ka, znižujú krvný tlak a proliferáciu buniek (17, 18, 19). **Na obrázkoch 1 a 2** sú schematicky znázornené ich základné účinky. Neprilyzín (známy aj ako neutrálna endopeptidáza alebo enkefalináza) sa podieľa na degradácii ako natriuretických peptidov, tak aj ostatných vazoaktívnych peptidov, vrátane bradykinínu, substancie P a adrenomedulínu. Podieľa sa tak na natriuretických, vazodilatačných a antiproliferatívnych účinkoch (20). Entresto (ARNI) je nová molekula, ktorá prináša simultánnu inhibíciu neprilyzínu a blokádu AR-1 receptoru pre angiotenzín II. Predstavuje teda komplex dvoch súčastí: sacubitril (prodrug metabolizovaný na neprilyzín inhibítor) a valsartan (AT-1 blokátor) v celkovom pomere 1:1. Inhibícia neprilyzínu vedie k vazodilatácii, zníženiu krvného tlaku, zníženiu aktivity sympatika, natriuréze a kaliuréze, zníženiu hladiny aldosterónu, zníženiu fibrózy a hypertrofie hladkej svaloviny ciev. AT-1 inhibícia vedie k vazodilatácii, zníženiu krvného tlaku, zníženiu aktivity sympatika, zníženiu hladiny aldosterónu, zníženiu fibrózy a hypertrofie hladkej svaloviny ciev (21).

Neprilyzín je endopeptidáza viazaná na membránu vo viacerých tkanivách, predovšetkým v obličkách. Hydrolyzuje ANP, BNP a C-typ natriuretických peptidov a pravdepodobne aj urodilatín (23). V literatúre má neprilyzín aj viacero iných označení, ako napr. enkefalináza, neutrálna endopeptidáza (NEP), vazopeptidáza či atriopeptidáza. Degradácia neprilyzínom predstavuje jednu z dvoch možných spôsobov eliminácie natriuretických peptidov. Druhá cesta je cez receptor (natriuretický peptidový klírens receptor – NPRC). Inhibícia neprilyzínu teda predstavuje jeden z možných spôsobov ako dosiahnuť zvýšenie hladiny a aktivity endogénnych natriuretických peptidov. Akútnu inhibíciu neprilyzínu bolo možné farmakologicky dosiahnuť dvoma látkami, ktoré boli vo vývoji: perorál-

Obrázok 3: Schematické znázornenie účinku lieku Entresto.



ny racecadotril (acetorfan) a intravenózny candoxatrilát. Po podaní došlo k zníženiu tlaku v pravej predsieni a zníženiu tlaku v zaklinení v pľúcnici pacientov so srdcovým zlyhávaním a s hypertenziou. Podobné akútne hemodynamické účinky mal aj izomér acetorfanu – ecadotril (sinorfan). Farmaceutický priemysel bol v tom čase zameraný na využitie týchto látok v liečbe hypertenzie, avšak chronické podávanie candoxatrilu neviedlo k trvalému zníženiu krvného tlaku. Z tohto dôvodu bol vývoj týchto látok ukončený. Možné vysvetlenie neúspechu uvedených látok je, že neprilyzín, niekedy označovaný aj ako promiskuitný enzým, tiež pôsobí degradačne aj na angiotenzín II (24).

Inhibícia ARNI prostredníctvom LCZ696 (sacubitril/valsartan) predstavovala ďalšie testovanie hypotézy, ktorú riešila štúdia OVERTURE. Namiesto inhibície ACE sa zvolila blokáda AT-1 receptora pre angiotenzín II. Keďže LBQ657, aktívny metabolit sacubitrilu (AHU377), neinhibuje aminopeptidázu P, riziko vzniku angioedému je podstatne menšie, než bolo pri liečbe omapatrilátom. Taktiež sa zvolilo dávkovanie dvakrát denne, aby sa dosiahla trvalá 24-hodinová duálna inhibícia RAAS (25), pričom testovaná dávka LCZ 696 bola 200 mg a dávka valsartanu 160 mg. Sledovanú skupinu predstavovali pacienti s chronickým srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory srdca: štúdia PARADIGHM-HF (The Prospective Comparison of ARNI with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). Všetci randomizovaní pacienti museli tolerovať dávku enalaprilu 10 mg dvakrát denne a LCZ696 200 mg dvakrát denne. Dávkovaním dvakrát denne sa redukovalo aj riziko možnej hypotenzie týchto pacientov. Ako už bolo uvedené, štúdia PARADIGHM-HF preukázala jasný benefit s LCZ696 oproti štandardnej liečbe enalaprilom, vysoko významné ovplyvnenie primárneho kompozitného ukazovateľa kardiovaskulárnej mortality, alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 20 % a pokles mortality pre všetky príčiny o 16 % (24). Výsledky jednotlivých sledovaných ukazovateľov boli nasledovné: primárny kompozitný cieľ: HR (95 % CI): 0,80 (0,73 – 0,87) (p<0,001), kardiovaskulárna mortalita: HR: 0,80 (0,71 – 0,89), hospitalizácia pre srdcové zlyhanie: HR: 0,79 (0,71 – 0,89). Sekundárny cieľ: mortalita pre všetky príčiny: HR (95 % CI):0,84 (0,76-0,93) (26). V dôsledku dôkazu jasného benefitu sa tak v súčasnej EBM liečbe pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním táto duálna inhibícia RAAS dostáva medzi tri hlavné skupiny liekov (betablokátor, ACEI/ARB, antagonista mineralokortikoidných receptorov) do klinickej farmakologickej praxe. Na **Obrázku 3** je schematicky znázornený liečebný účinok nového lieku.

Natriuretické peptidy zasahujú niekoľko oblastí, ktoré by mohli interakovať s procesom srdcového zlyhávania, čo výrazne sťažuje detekciu principiálneho terapeutického patomechanizmu, ktorým sa dosiahne klinický benefit. Je všeobecne známe, že neprilizín má aj rad pleiotropných efekov. Tento enzým metabolizuje niekoľko vazoaktívnych látok v tkanivách a biologických systémoch, aj spomenutý bradykinín, ktorý má dvojaký účinok v prípade srdcového zlyhávania. Je silným stimulátorom pre tvorbu oxidu dusnatého (NO) a tvorbu tkanivového plazminogénového aktivátora, čím inhibuje patologický rast. Na druhej strane však priamo i nepriamo môže indukovať vznik angioedému. Medzi ďalšie substráty pre neprilyzín možno zaradiť adrenomedulín, substanciu P, vazoaktívny intestinálny polypeptid (VIP) a enkefalíny.

Okrem spomínaného rizika vzniku angioedému sa v literatúre uvádza fakt, že inhibícia neprilyzínu môže viesť k akumulácii peptidov amyloidu-ß v mozgu (keďže tento enzým predstavuje jeden z čistiacich mechanizmov pre tieto neurotoxíny). Horeuvedený LBQ657 prechádza cez hematoencefalickú bariéru a v krátkodobých experimentoch zvyšoval peptidy amyloidu-ß v cerebrospinálnej tekutine (25). Z doterajších RCT štúdií (OVERURE, PARADIGHM-HF) sa výskyt demencie v aktívne liečených podskupinách nezvyšoval. Tento ukazovateľ sa už sleduje v prebiehajúcich RCT štúdiách PARAGON-HF (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction) a PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on Mana-gement Of heart failUre with preserved ejectioN trial (26).

Hypertenzia a srdcové zlyhávanie sú ochorenia veľmi časté a aj napriek rozvoju farmakoterapie je ich podiel na kardiovaskulárnej morbidite a mortalite stále neadekvátne vysoký. Uvedený inovatívny liečebný postup inhibíciou NEP sa zrejme stane súčasťou nových liečebných odporúčaní. Potenciálny klinický benefit z NEP inhibície sme spomenuli vyššie, avšak samotná monoterapia NEP inhibíciou neviedla ku klinicky významnému dlhšie trvajúcemu poklesu hodnôt krvného tlaku. Preto sa vývoj uberá smerom k novým chiméram NP peptidov. Duálna inhibícia na základe veľkých klinických štúdií sa stáva reálnou terapiou predovšetkým pre pacientov s hypertenziou a chronickým srdcovým zlyhávaním. Pri sledovaní vplyvu NEPI na centrálny krvný tlak, tuhosť artérií a rýchlosti šírenia pulzovej vlny v aorte sa ukázal významnejší benefit, ako pri samotnej liečbe ACEI (27). Omapatrilát významnejšie ovplyvňoval centrálny i centrálny pulzný tlak, čo viedlo k výraznejšiemu zlepšeniu cievnej funkcie v porovnaní s enalaprilom. Vplyv duálnej inhibície liečbou LCZ696 na tieto parametre sa práve vyhodnocuje v štúdii PARAMETER, pričom výsledky budú dostupné už v tomto roku (28).

Prebiehajúca štúdia PARAMETER (The Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor with Angiotensin Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly) porovnáva aortálnu hemodynamiku a ambulantné monitorovanie krvného tlaku medzi olmesartanom a NEPI (Entresto). Zahrňuje 432 pacientov vo veku nad 60 rokov so systolickým krvným tlakom 150 – 180 mmHg a pulzným tlakom (PP) nad 60 mmHg. Dávkovanie je raz denne 40 mg olmesartanu a 200 mg entresto po dobu 12 týždňov. V súčasnosti prebieha ešte 12 ďalších klinických štúdií s ARNI, kde komparátormi sú okrem valsartanu ešte amlodipín, irbesartan, olmesartan i hydrochlorothiazid (28).

ZÁVER

Kombinovaná liečba ARNI bola schválená FDA pod názvom Entresto pre liečbu pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním v júli 2015. Odporúčania pre liečbu pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním už túto modalitu liečby zahrnuli aj do svojich nových odporúčaní v Kanade. EMA odporučila schválenie tejto novej liekovej skupiny v septembri 2015. NEPI (valsartan/sacubitril) sa indikuje pre liečbu pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciu ľavej komory srdca, pričom pacienti neberú ACEI alebo ARB. Liečba sa nemá indikovať v liečbe pacientov s nízkym krvným tlakom alebo hyperkalémiou. Pri sledovaní bezpečnosti liečby je však potrebné upozorniť aj na možnosť vzniku angioedému.

Z doterajších výsledkov sledovaní ARNI vyplynul ich vplyv na významný pokles systolického i diastolického krvného tlaku, avšak dlhodobý efekt z hľadiska kontroly hypertenzie nie je známy. Práve prebiehajúce klinické štúdie by mali v prípade pacientov s esenciálnou hypertenziou preukázať ovplyvnenie aj tzv. tvrdých kritérií, t. j. závažných kardiovaskulárnych príhod. Dlhodobá bezpečnosť a znášanlivosť ARNI sa zdá byť už vyššie uvedených RCT štúdií dokázaná. Ovplyvnenie prognostických faktorov aj v liečbe iných skupín pacientov ostáva zatiaľ otvorené (diabetes mellitus, chronické poškodenie obličiek, starší pacienti, rezistentná hypertenzia, černošská populácia), ale je v prebiehajúcich sledovaniach. Ako kontrolné antihypertenzíva boli vybrané lieky, ktoré už dokázali svoj efekt z hľadiska redukcie kardiovaskulárnych udalostí – ARB, blokátory kalciového kanála a diuretiká (28).

LITERATÚRA

1. Kriška, M. (Ed.): Zlyhanie farmakoterapie. SAP Bratislava 2015, 320 s.
2. De Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T. et al.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 1981:28:89-94.
3. Lazúrová, I.: Hormóny kardiovaskulárneho systému. Vienala, Košice 2002, 140s.
4. Segura, J., Ruilope, L. M.: Dualacting angiotensin receptor – nepilysin inhibition. Curr Hypertens Rep 2011:13:74-78.
5. Šimko, F., Šimko, J., Fábryová,

M.: ACE-inhibition and angiotensin II receptor blockers in chronic heart failure: patophysiological consideration of the unresolved battle. Cardiovasc Drugs and Ther 2003:17:287-280.
6. Katsi, V., Skalis, G., Pavlidis, A. N. et al.: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696: a novel targeted therapy for arterial hypertension? Eur Heart J – Cardiovasc Pharmacother 2015:1:260-264.
7. Yusuf, S. (Ed): Evidence based cardiology. BMJ. Book London, 2003:968s.
8. Bavishi, Ch., Messerli, F., Kadosh, B. et al.: Role of Neprilysin Inhibitor Combinations in Hypertension. Insights From Hypertension and Heart Failure Trials. Eur Heart J 2015:36: 1967-1973.
9. Vesterqvist, O., Reeves, R. A.: Effects of omapatrilat on pharmacodynamic biomarkers of neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme activity in humans. Cur Hypertens Rep 2001:3(Suppl 2):S22-S27.
10. Liao, W. C., Vesterqvist, O., Delaney, C.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the vasopeptidase inhibitor, omapatrilat in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2003:56:395-406.
11. Kostis, J. B., Packer, M., Black, H. R. et al.: Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension. Am J Hypertens 2004:17:103-111.
12. Ruilope, L., Dukat, A., Böhm, M. et al.: Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010:375:1255-1266.
13. Katsi, V., Skalis, G., Pavlidis, A. N. et al.: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696: a novel targeted therapy for arterial hypertension? Eur Heart J – Cardiovasc Pharmacother 2015:1:260-264.
14. McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S. et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med:2014:371:993-1004.
15. Šimko, F., Šimko, J.: Heart failure and angiotensin converting enzyme inhibition: problems and perspectives. Physiol Res 1999:48:1-8F.
16. Gonçalvesová, E.: Novšie farmakologické prístupy k liečbe srdcového zlyhávania. Cardiology Lett 2015:24:445-450.
17. Gonçalvesová, E.: Prínos natriuretických peptidov pre diagnózu, prognózu, manažment a liečbu srdcového zlyhávania. Interní Med 2006:10:428-431.
18. Gardner, D. G., Chen, S., Glenn, D. J. et al.: Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. Hypertension 2007:49:419-426.
19. Potter, L. R., Abbey-Hosch, S., Dickey, D. M.: Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signalling functions. Endocr Rev 2006:27:47-72.
20. Bavishi, Ch., Messerli, F., Kadosh, B. et al.: Role of Neprilysin Inhibitor Combinations in Hypertension. Insights From Hypertension and Heart Failure Trials. Eur Heart J 2015:36: 1967-1973.
21. Hurtado, G. R., Ruilope, L. M. et al.: Cardiorenal protection during chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression: evidences and caveats. Eur Heart J – Cardiovasc Pharma cother 2015:1:126-131.
22. Bodey, F., Hopper, I., Krum, H.: Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure. Int J Cardiol 2015:179:329-330.
23. Messerli, F. H., Nussberger, J.: Vasopeptidase inhibition and angio-edema. Lancet 2000:356: 608-609.
24. Packer, M., McMurray, J. J., Desai, A. S. et al.: Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation 2014: circ.ahajournals.org.Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA. 114.013748.
25. Vodovar, N., Paquet, C., Mebazaa, A. et al.: Neprilysin, cardiovascular and Alzheimer´s diseases: the therapeutic split? Eur Heart J 2015:36:902-905.
26. Clinical Trials gov and International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) Register 2015.
27. Mangiafico, S., Costello-Boerringter, L. C., Andersen, I. A. et al.: Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. Eur Heart J 2013:34:886-893.
28. Gradman, A. H.: LCZ696:the next step in improving RAS inhibition. Curr Hypertens Rep 2015:17:37-38.
29. McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S. et al.: Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure. Eur J Heart Fail 2013:9:1062-1073.

Kontakt:
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
II. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13
Bratislava
813 69
e-mail: andrej.dukat@sm.unb.sk

MUDr. Peter Hlivák, PhD.
Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Kardiologická klinika,
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárska fakulta
Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava

Prevencia cievnej mozgovej príhody vo svetle odporúčaní ESC 2016

Stroke prevention in the light of ESC 2016 recommendations

Peter Hlivák, M. D., PhD.
University Department of Arrhythmias and Cardiac Pacing, Clinics of Cardiology, The National Institute of Cardiovascular Diseases and Faculty of Medicine of the Slovak Medical University, Bratislava

SÚHRN

Pred necelým mesiacom (27. 8. 2016), počas ostatného kongresu Európskej kardiologickej spoločnosti v Ríme, boli prezentované a súčasne online publikované odporúčania pre manažment pacientov s fibriláciou predsiení (FP). V dokumente sa zdôrazňuje potreba multidisciplinárneho prístupu s cieľom dosiahnutia optimálneho manažmentu pacientov s touto arytmiou. V predkladanom článku sa zameriame na opis najdôležitejších momentov týkajúcich sa farmakologickej prevencie tromboembolických komplikácií pri FP, konkrétne cievnej mozgovej príhody (CMP), tranzitórneho ischemického ataku (TIA) alebo systémovej embolizácie (SE).

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení, cievna mozgová príhoda, prevencia, krvácanie

SUMMARY

Less than a month ago (27. 08. 2016) during the last European Society of Cardiology Congress in Rome there were presented and simultaneously published online recommendations for the management of patients with atrial fibrillation (AF). In the document, the need of multidisciplinary approach with the aim to achieve optimum management of patients with this arrhythmia is emphasised. In the submitted article, we focus on the description of the most important moments related to the pharmacological prevention of thromboembolic complications at AF, namely stroke, transient ischemic attack (TIA) or systemic embolism (SE).

Key words: atrial fibrillation, stroke, prevention, bleeding

ÚVOD

Od zverejnenia ostatných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment pacientov s fibriláciou predsení (FP) uplynulo šesť rokov, od špecificky zameranej novelizácie štyri roky. Za toto obdobie sa nazhromaždili ďalšie údaje, ktoré bolo potrebné inkorporovať do aktualizovaného dokumentu, ktorý bol prvýkrát predstavený a súčasne online publikovaný (1) počas kongresu ESC v Ríme 27. augusta 2016. V nasledujúcich riadkoch sa zameriame na opis najdôležitejších momentov z uvedených „ešte horúcich" odporúčaní, týkajúcich sa farmakologickej prevencie tromboembolických komplikácií pri FP, konkrétne cievnej mozgovej príhody (CMP), tranzitórneho ischemického ataku (TIA) alebo systémovej embolizácie (SE).

Na rozdiel od predchádzajúcich odporúčaní sa v aktuálnom dokumente vo všeobecnosti viac zdôrazňuje potreba multidisciplinárneho prístupu k pacientom s FP s cieľom dosiahnutia optimálneho komplexného manažmentu pacientov s touto arytmiou. Je dlhodobo známe, že FP nie je benígnou arytmiou. Spája sa so zvýšeným rizikom úmrtia, obzvlášť z kardiovaskulárnych príčin, CMP, dysfunkcie ľavej komory a srdcového zlyhávania, hospitalizácii a v neposlednom rade poklesu kognitívnych funkcií a vaskulárnej demencie.

LIEČBA FIBRILÁCIE PREDSIENÍ

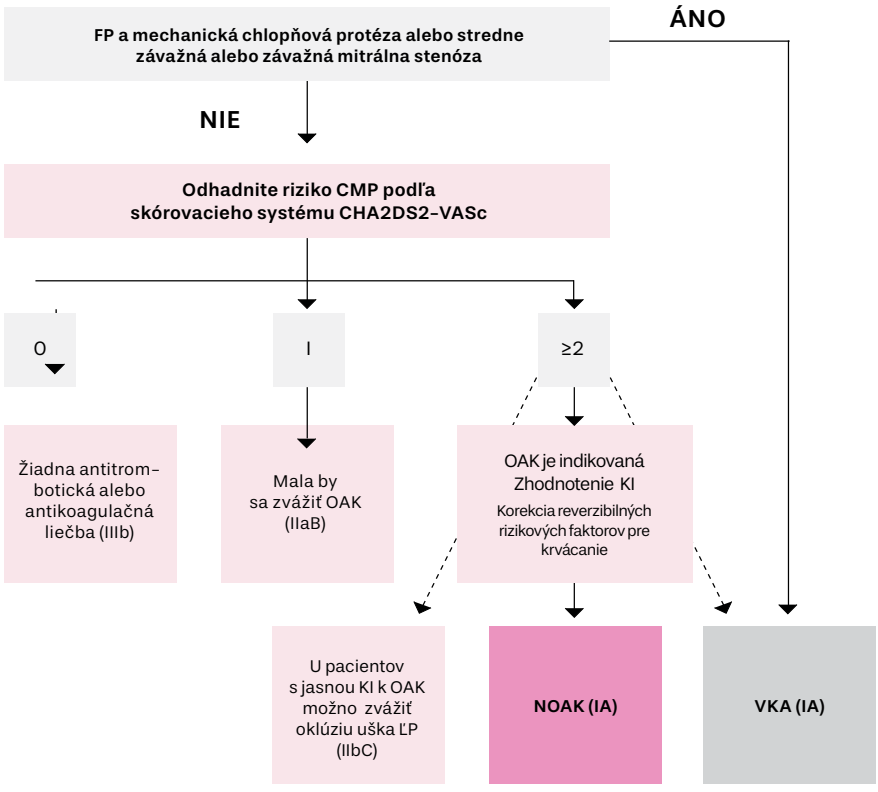
Liečba fibrilácie predsieni závisí od viacerých faktorov a je postavená na niekoľkých základných pilieroch. Akútny manažment diktuje hemodynamická stabilita, resp. nestabilita, zhodnocujeme tromboembolické riziko, manažujeme precipitujúce faktory FP, hodnotíme adekvátnosť srdcovej frekvencie a opakovane prehodnocujeme symptomatológiu pacienta. Niektoré z našich terapeutických krokov sú zamerané na zlepšenie kvality života, iné majú priamo dopad na zlepšenie očakávanej dĺžky života. K tým druhým jednoznačne patria kroky súvisiace s prevenciou tromboembolických komplikácií. Orálna antikoagulačná (OAK) liečba dokáže zabrániť väčšine cievnych mozgových príhod pacientov s FP a je schopná predĺžiť život.

V prípade pacientov s FP a rizikom CMP je liečba OAK superiórna v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo v porovnaní so žiadnou liečbou. Z liečby OAK profituje väčšina pacientov s FP, okrem tých so skutočne nízkym rizikom CMP. Napriek dostatočným dôkazom je neadekvátna antikoagulačná liečba (v zmysle pod alebo nadužívania, neadekvátneho prerušenia, premosťovania a pod.) pri FP bežná aj v podmienkach SR. Stále panuje strach predovšetkým z možných hemoragických komplikácií. Dnes už je však jasné, že v prípade pacientov s vysokým rizikom CMP bez antikoagulačnej liečby, toto riziko ďaleko presahuje riziko krvácania na OAK. Dokonca aj v prípade starších pacientov, fragilných pacientov a pacientov s rizikom možných pádov. Ďalším dôležitým faktom, ktorý si treba uvedomiť je, že riziko krvácania pri ASA nie je veľmi odlišné od rizika pri warfaríne alebo NOAK-och. Na druhej strane, kým warfarín a NOAK efektívne zabraňujú CMP, ASA nie.

FIBRILÁCIA PREDSIENÍ A RIZIKO CMP

Nie každý pacient s FP má rovnaké riziko CMP. V priebehu ostatných rokov sa vypracovalo niekoľko stratifikač-

Obrázok 1: Prevencia CMP pri FP



Vysvetlivky: CMP – cievna mozgová príhoda, OAK – orálna antikoagulačná liečba, NOAK – non vitamín K dependentné orálna antikoagulanciá, VKA – antagonisty vitamínu K (warfarín), CHA2DS2-VASc – rizikový skórovací systém, bližšie pozri v texte, CHA2DS2-VASc 0 zahŕňa aj ženy bez iných rizikových faktorov, čísla a písmená v zátvorkách znamenajú vo všeobecnosti triedu odporúčaní ESC a úroveň dôkazov . Upravené podľa (1).

Tabuľka 1: Odporúčania ESC 2016 pre manažment pacientov s fibriláciou predsení: súhrn hlavných opatrení z hľadiska prevencie CMP/TIA/SE.

Čo sa odporúča (Trieda I odporúčaní)	
1.	Orálna antikoagulačná liečba s cieľom prevencie CMP všetkých mužov s FP a CHA2DS2–VASc skóre ≥ 2.
2.	Orálna antikoagulačná liečba s cieľom prevencie CMP všetkých žien s FP a CHA2DS2–VASc skóre ≥ 3.
3.	V prípade pacientov s FP a so stredne závažnou a závažnou mitrálnou stenózou a mechanickými chlopňovými náhradami sa v prevencii CMP odporúča antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K (warfarín) s cieľovým INR 2 až 3 alebo vyšším.
4.	Ak sa iniciuje orálna antikoagulačná liečba v prípade pacienta s FP, ktorý je vhodný na NOAK (apixaban, dabigatran, edoxaban alebo rivaroxaban), odporúča sa preferečne NOAK pred antagonistami vitamínu K (warfarín).
5.	Ak je pacienta liečime antagonistami vitamínu K (warfarínom), čas v terapeutickom rozmedzí by mal byť čo najvyšší a starostlivo monitorovaný.
Čo by sa malo zvážiť (Trieda II odporúčaní)	
1.	Orálna antikoagulačná liečba s cieľom prevencie tromboembolických komplikácií mužov s FP a CHA2DS2–VASc skóre 1, za súčasného zváženia individuálnych charakteristík a preferencií pacienta.
2.	Orálna antikoagulačná liečba s cieľom prevencie tromboembolických komplikácií žien s FP a CHA2DS2–VASc skóre 2, za súčasného zváženia individuálnych charakteristík a preferencií pacientky.
Čo sa neodporúča (Trieda III odporúčaní)	
1.	Kombinácia orálnych antikoagulancií s antitrombotickou liečbou pacientov s FP, ktorí nemajú inú indikáciu pre inhibíciu trombocytov. Táto kombinácia zvyšuje riziko krvácania.
2.	V prípade mužov aj žien s FP bez ďalšieho rizikového faktora CMP sa antikoagulačná ani antitrombotická liečba na prevenciu CMP neodoporú.
3.	Bez ohľadu na riziko CMP sa v liečbe pacientov s FP monoterapia protidoštičkovým liekom neodporúča.
4.	NOAK–y (apixaban, dabigatran, edoxaban alebo rivaroxaban) sa neodporúčajú v liečbe pacientov s mechanickými chlopňovými protézami alebo stredne závažnou až závažnou mitrálnou stenózou.

ných schém, podľa ktorých bolo možné odhadnúť TE riziko. Je potrebné vychádzať z faktu, že ideálna schéma neexistuje. Buď je schéma extrémne podrobná, tým pádom ťažšie zapamätateľná a klinicky (pri lôžku pacienta, v ambulancii) ťažkopádna, alebo je na druhej strane simplexná, a jej jednoduchosť sa odráža v strate precíznosti odhadu závažných príhod. Klinicky použiteľné stratifikačné schémy boli vyvinuté v deväťdesiatych rokoch minulého storočia na malom počte pacientov. V súčasnosti sa najviac osvedčilo rizikové skóre CHA2DS2-VASc, ktoré naďalej odporúčajú aj súčasné odporúčania ESC.

Ide o akronym pozostávajúci z prvých písmen klinických rizikových faktorov CMP, TIA alebo SE: kongestívne srdcové zlyhávanie (1 bod), hypertenzia (1 bod), vek (65 až 74 rokov 1 bod, > 75 rokov 2 body), diabetes mellitus (1 bod), predchádzajúca CMP/TIA/SE (2 body), cievne postihnutie – predchádzajúci infarkt myokardu, periférne artériové ochorenie alebo aterosklerotický plát v aorte (1 bod), ženské pohlavie (1 bod). Tento skórovací systém nahradil dovtedy používaný CHADS2. Hlavným motívom rozšírenia systému CHADS2 na CHA2DS2-VASc bola snaha o lepšiu identifikáciu skutočne nízko rizikových pacientov, ktorí nemajú prospech z antikoagulačnej liečby. Tí pacienti, ktorí boli vysoko rizikoví z hľadiska TE komplikácií podľa systému CHADS2, ostávajú vo vysokom riziku aj podľa schémy CHA2DS2-VASc a jednoznačne profitujú z antikoagulačnj liečby. Pacienti s nízkym rizikom podľa CHADS2 môžu však zapadať do rôznej kategórie rizika podľa schémy CHA2DS2-VASc, s ročným odhadovaným výskytom CMP/TIA/SE od 0 do 3 %.

Pacienti s CHA2DS2-VASc s rizikovým skóre 1 predstavujú skupinu, kde je rozhodnutie o antikoagulačnej liečbe najťažšie. Aj z tohto dôvodu požiadal výbor zostavujúci aktuálne odporúčania o vypracovanie nezávislej metaanalýzy, ktorá by zhodnotila výskyt CMP v skupine pacientov s jediným klinickým rizikovým faktorom okrem ženského pohlavia. Zdá sa, že ženské pohlavie per se nezvyšuje riziko CMP pri FP, ale amplifikuje riziko v prítomnosti ostatných známych klinických rizikových faktorov. Uvedená metaanalýza (2), ako aj iné metaanalýzy založené na posudzovaní predovšetkým registrov a údajov z každodennej praxe používania antikoagulačnej liečby, sa stali podkladom vypracovania aktuálne platných odporúčaní pre pacientov s jedným klinickým rizikovým faktorom pre

CMP. Z nezávislej metaanalýzy Allana a spol. vyplýva, že ročný výskyt CMP bez antikoagulačnej liečby v prípade mužov s CHA2DS2-VASc skóre 1 je 0,8 a žien s CHA2DS2-VASc skóre 2 je 0,7. S antikoagulačnou liečbou sa redukuje výskyt CMP na 0,5 v oboch uvedených skupinách.

Podobne, ako sú vypracované rôzne stratifikačné schémy na odhad rizika TE komplikácií pri FP, existujú aj viaceré schémy stanovujúce riziko krvácania, napr. HAS-BLED, ORBIT, ABC a pod. ESC vo svojich aktualizovaných odporúčaniach z roku 2012 odporúčala používať skórovací systém HAS-BLED [hypertenzia, abnormálna funkcia obličiek/pečene (1 bod pre každé z uvedeného), CMP, anamnéza krvácania alebo predispozícia, labilné hodnoty INR, vek (> 65 rokov), konkomitantne lieky/alkohol (1 bod pre každé z uvedeného)]. Vo všeobecnosti platí, že vysoké riziko krvácania na základe týchto skórovacích systémov by nemalo predstavovať kontraindikáciu podávania OAK, ale skôr dôvod na pátranie po ovplyvniteľných faktoroch a ich adekvátnu korekciu. V aktuálnych odporúčaniach pozorovať odklon od preferencie používania týchto skórovacích systémov. Namiesto toho sú rizikové faktory krvácania rozdelené do štyroch základných kategórií: modifikovateľné, potenciálne modifikovateľné, neovplyvniteľné a biomarkery. K modifikovateľným rizikovým faktorom krvácavých komplikácií patria hypertenzia (obzvlášť, ak systolický TK je vyšší ako 160 mmHg), labilné hodnoty INR alebo je čas v terapeutickom rozmedzí menej ako 60 %, lieky predisponujúce ku krvácaniu, napr. protidoštičkové lieky, nesteroidné antiflogistiká a pod. a zvýšený príjem alkoholu. K potenciálne modifikovateľným rizikovým faktorom krvácania patria anémia, znížená funkcia obličiek, pečene, trombocytopénia alebo porucha funkcie doštičiek. Medzi neovplyvniteľné rizikové faktory krvácania radíme vek, anamnézu významného krvácania, predchádzajúcu CMP, potrebu dialýzy pri významnom poškodení funkcie obličiek, cirhózu pečene, malignitu a genetické faktory. Ako biomarkery rizika krvácania sa uvádzajú vysoko senzitívny troponín, sérový kreatinín/klírens kreatinínu a GDF 15 (rastový diferenciačný faktor 15).

FARMAKOLÓGIA

Z farmakologických nástrojov účinnej prevencie CMP/TIA/SE v liečbe pacientov s FP, ktoré máme k dispozícii a ktoré sa uvádzajú aj v aktuálnych odporúčaniach ESC 2016, sú v podstate dve skupiny liekov: antagonisty vitamínu K (warfarín) a NOAK-y. Warfarín v porovnaní s kontrolnou skupinou účinne redukuje riziko CMP o viac ako 60 % a mortalitu skoro o 25 % (3). Všeobecne známe limitácie spájajúce sa s liečbou warfarínom viedli k vývoju nových, selektívnejších antikoagulancií. Keďže už táto skupina liekov, známa pod akronymom NOAK je na trhu niekoľko rokov, v súčasnosti sa skratka NOAK neprekladá ako nové antikoagulanciá, ale non-vitamín K dependentné antikoagulanciá. Patrí k nim priamy inhibítor trombínu dabigatran a inhibítory faktora Xa: rivaroxaban, apixaban a v SR ešte aktuálne nedostupný edoxaban. Všetky tieto uvedené molekuly preukázali vo veľkých randomizovaných klinických štúdiách, že sú minimálne rovnako účinné ako warfarín, no majú priaznivejší bezpečnostný profil. Predovšetkým nižší výskyt hemoragickej CMP a intrakraniálneho krvácania a tendencia k nižšej mortalite favorizujú NOAK-y voči warfarínu. Tieto dôvody spolu s predikovateľnými účinkami a absenciou potreby pravidelných kontrol hemokoagulačných parametrov, sú okrem iného príčinou neustále rastúceho počtu pacientov užívajúcich NOAK-y na úkor warfarínu. Warfarín má naďalej nezastupiteľné miesto v prevencii CMP v prípade pacientov s FP a stredne závažnou a závažnou mitrálnou stenózou a mechanickými chlopňovými náhradami. V súčasnosti monoterapia ASA ako prevencia CMP pacientov s FP stratila opodstatnenie.

Miesto záveru uvádzame súhrn hlavných odporúčaní z hľadiska prevencie CMP/TIA/SE pacientov s fibriláciou predsení podľa aktuálnych odporúčaní ESC, ktoré boli publikované v auguste t. r. **(Tabuľka 1, Obrázok 1).**

LITERATÚRA

1. Kirchhof, P,, Benussi, S, Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESCEndorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J. 2016 Aug 27. pii: ehw 210. [Epub ahead of print].
2. Allan, V., Banerjee, A., Shah, A. D., Patel, R., Denaxas, S., Casas, J. P., Hemingway, H.: Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. Heart. 2016 Aug 31. pii: heartjnl-2016-309910. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309910. [Epub ahead of print].
3. Hart, R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I.: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146:857 – 867.

Kontakt:
MUDr. Peter Hlivák, PhD.
Oddelenie arytmií a kardiostimulácie
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.
Pod Krásnou hôrkou 1
833 48 Bratislava
Tel: 02/59320657, -399, -398
Fax: 02/59320613
e-mail: hlivakp@gmail.com

doc. MUDr. Ján Kmec, PhD., MPH
Kardiocentrum FNsP J. A. Reimana, Prešov

Praktický manažment pacienta s perzistujúcou fibriláciou predsiení

Practical management of patient with persistent atrial fibrillation

doc. Ján Kmec, M. D., PhD., MPH
Kardiology center, University Hospital with Policlinics of J. A. Reiman, Prešov

SÚHRN

Fibrilácia predsiení (FP) je supraventrikulárna arytmia, ktorej prevalencia a incidencia stúpajú s vekom. FP je združená s dvojnásobným rizikom úmrtia, so zvýšeným rizikom cievnych mozgových príhod, tromboembolizmu a srdcového zlyhávania. Manažment pacientov s FP je zameraný na redukciu symptómov a prevenciu závažných komplikácií združených s FP. V praxi je v manažovaní FP kritickým krokom zhodnotenie tromboembolického a hemoragického rizika, čo je založené na rizikových stratifikačných schémach. Limitácie warfarínu viedli k zavedeniu nových (priamych) orálnych antikoagulancií (dabigatran etexilát, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). V súčasnosti sa do popredia v manažmente FP dostávajú aj nefarmakologické spôsoby liečby FP, predovšetkým ablačná, chirurgická a hybridná liečba FP.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení, antiarytmiká, mozgová príhoda, mortalita

SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is a supraventricular arrhythmia, whose prevalence and incidence increase with age. AF is associated with a twofold risk of death, with increased risk of stroke, thromboembolism and heart failure. Management of patients with AF is aimed at reducing symptoms and prevention of severe complications associated with AF. In practice is in managing of AF critical step evaluation of thromboembolic and haemorrhagic risk, which is based on risk stratification schemes. Warfarin limitations have led to the introduction of new (direct) oral anticoagulants (dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Currently the forefront in the management of AF also receive non-pharmacological treatments FP, especially ablation, surgical and hybrid treatment.

Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmics, stroke, mortality

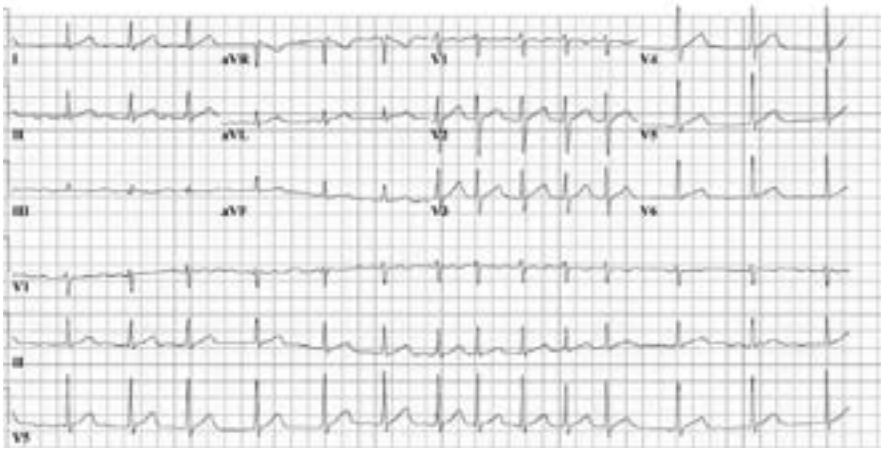
ÚVOD

Fibrilácia predsení (FP) je jednou z troch narastajúcich epidémii 21. storočia. Prevalencia FP sa líši v závislosti od veku a pohlavia. FP sa vyskytuje v 0,12 % – 0,16 % prípadov jedincov mladších ako 49 rokov, v 3,7 % – 4,2 % osôb vo veku 60 – 70 rokov, v 10 % – 17 % osôb vo veku nad 80 rokov (Zoni-Berisso, 2014) a v 21,9 % osôb starších ako 85 rokov (Norberg, 2013). Postihuje častejšie mužov, pomer mužov k ženám je 1,2 : 1. Incidencia FP je medzi 0,21 a 0,41 na 1 000 jedincov/rok. FP je združená s dvojnásobným rizikom úmrtia, s päťkrát vyšším rizikom cievnych mozgových príhod (MP), so zvýšeným rizikom iných tromboembolických príhod, srdcového zlyhania (SZ), hospitalizácií, so zníženou kvalitou života, zníženou kapacitou záťaže a dysfunkciou ľavej komory (Camm, 2012). Manažment pacientov s FP je zameraný na redukciu symptómov a prevenciu závažných komplikácií združených s FP (Camm, 2010).

DEFINÍCIA A KLASIFIKÁCIA FIBRILÁCIE PREDSIENÍ

FP **(Obrázok 1)** je definovaná ako srdcová arytmia s nasledovnými charakteristikami: 1. Povrchové EKG poukazuje na „absolútnu“ nepravidelnosť RR intervalov (FP je teda niekedy známa ako absolútna arytmia), teda RR intervaly nasledujúce za sebou „sa nesprávajú podľa repetitívneho vzorca“. 2. Na povrchovom EKG chýbajú jednoznačne P vlny. Určitá zdanlivo pravidelná elektrická aktivita predsení môže byť prítomná v niektorých EKG zvodoch, najčastejšie vo zvode V1. 3. Dĺžka trvania cyklu predsení (ak je viditeľná), teda interval medzi dvoma aktiváciami predsení, je zvyčajne variabilná a trvá < 200 ms (> 300/min) (Camm, 2012).

Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) pre manažment FP z roku 2010 rozoznávajú **päť typov FP založených na prezentácii a trvaní arytmie (Obrázok 2)** (Camm, 2010). Obvykle môžeme FP deliť na **valvulárnu a nevalvulárnu** (Camm, 2012). Nevalvulárna FP je definovaná ako FP, ktorá sa vyskytuje pri neprítomnosti mechanickej náhrady srdcovej chlopne a pri neprítomnosti stredne závažnej až závažnej stenózy mitrálnej chlopne (zvyčajne reumatického pôvodu) (Heidbuchel, 2015). **Z praktického hľadiska je vhodné klasifikovať FP aj na silent FP, „lone“ FP a sekundárnu FP. Silent FP (asymptomatická)** sa môže manifestovať komplikáciou súvisiacou s FP (ischemická MP alebo tachykardiomyopatia) alebo môže byť diagnostikovaná na príležitostnom EKG. (Camm, 2010). Termínom **„lone“ (idiopatická) FP** sa označuje FP vyskytujúca sa v prípade osôb mladších ako 60 rokov pri absencii kardio-pulmonálneho ochorenia (vrátane artériovej hypertenzie), ktoré sa nezistí pri fyzikálnom, elektrokardiografickom, echokardiografickom a ani röntgenovom vyšetrení hrudníka. **Sekundárna FP** sa objavuje v prítomnosti akútneho infarktu myokardu, kardiochirurgického zákroku, perikarditídy, myokarditídy, hypertyreoidizmu, pľúcnej embólie, pneumónie či iného akútneho pľúcneho ochorenia. (Lévy, 2003).



Obrázok 1: EKG pri fibrilácii predsení

MANAŽMENT PACIENTOV S FIBRILÁCIOU PREDSIENÍ

Manažment pacientov s FP je zameraný na redukciu symptómov a prevenciu závažných komplikácií združených s FP. (Camm, 2010). Starostlivosť o pacienta s FP závisí od jeho klinického stavu, liekovej anamnézy a liečby, od prítomnosti alebo neprítomnosti identifikovateľnej príčiny. Ďalšie spresnenie manažmentu je založené na EKG náleze, na zobrazovacích metódach srdca a mozgu a na laboratórnych nálezoch, ktoré zabezpečia optimálnu liečbu pre každého pacienta. Aktuálny manažment „postupného rozhodovania“ v liečbe pacientov s FP je uvedený v **Tabuľke 1** (Kirkhoff, 2013). Prvotným rozhodovacím postupom z hľadiska antiarytmického manažmentu je rozhodnutie medzi kontrolou rytmu a kontrolou frekvencie komôr.

II.A KONTROLA RYTMU VERZUS KONTROLA FREKVENCIE

Na základe **klinických štúdií**, ktoré sa zaoberali otázkou **kontroly rytmu v po-**

rovnaní s kontrolou frekvencie môžeme konštatovať, že kontrola srdcovej frekvencie je potrebná v prípade väčšiny pacientov s FP, s výnimkou situácií, keď je srdcová frekvencia počas FP spontánne pomalá. Manažment permanentnej FP spočíva v kontrole srdcovej frekvencie, okrem prípadov, keď možno predpokladať úspešne nastolenie sínusového rytmu a FP sa prekategorizuje na „dlhodobo perzistujúcu". Paroxyzmálna FP sa častejšie manažuje stratégiou kontroly rytmu, osobitne, ak je symptomatická a je prítomné len malé, respektíve žiadne základne ochorenie srdca (Kmec, 2012). Odporúčania EKS (Camm, 2010) odporúčajú kontrolu rytmu pacientov so symptomatickou FP (EHRA (European Heart Rhythm Association) skóre ≥ 2), napriek adekvátnej kontrole srdcovej frekvencie, v prípade mladých symptomatických pacientov s FP, kde sa nevylučuje liečba katétrovou abláciou a pacientov s FP a SZ pre zlepšenie symptómov. Kontrola srdcovej frekvencie má byť úvodnou stratégiou liečby starších pacientov s FP a malými symptómami (EHRA skóre 1). Pre výber terapeutickej stratégie pre konkrétneho pacienta s paroxyzmálnou a perzistujúcou FP je rozhodujúci vplyv vybranej stratégie na kvalitu života a funkčné ukazovatele (Camm, 2010).

II.B KONTROLA RYTMU – KONVERZIA NA SÍNUSOVÝ RYTMUS

Kardioverziu (KV) možno vykonať **farmakologicky** použitím antiarytmík triedy I, III alebo látkami spomaľujúcimi repolarizáciu predsiení (vernakalant) alebo **elektricky** pri použití štandardnej transtorakálnej KV. Pri oboch typoch je nevyhnutné dodržať zásady prevencie tromboembolických komplikácií a vylúčiť sekundárne príčiny vzniku FP. **Okamžitú kardioverziu** uprednostňujeme, ak je

Tabuľka 1: Aktuálny manažment postupného rozhodovania („stepwise decision") v liečbe pacientov s fibriláciou predsiení (Kirchhof, 2013).

KRITICKÝ STAV	Urgentná kardioverzia ÁNO / NIE
PRVOTNÉ ZHODNOTENIE	Identifikovať a liečbou upraviť limitujúce základné ochorenie
RIZIKO MP ANTIKOAGULANCIÁ	Rozhodnúť o potrebe antikoagulačnej liečby Zhodnotiť kontraindikácie Vybrať liek (preferencia pacienta, liečebný plán, funkcia obličiek, atď.)
FREKVENCIA KONTROLA FREKVENCIE	Posúdiť potrebu kontroly frekvencie Vybrať vhodné lieky
SYMPTÓMY KONTROLA RYTMU	Rozhodnúť o stratégii kontroly rytmu (symptómy) Vybrať koncept iniciálnej liečby (kardiológ)

Legenda: MP - mozgová príhoda

Tabuľka 3: CHAD2DS2–VASc a HAS–BLED rizikové faktory a skórovacie schémy (upravené podľa Fuster, 2012).

CHA2DS2–VASc	B	HAS–BLED	B
⋆Kongestívne SZ/ dysfunkcia ĽK	1	†Artériová hypertenzia	1
Artériová hypertenzia	1	Abnormálne renálne‡ alebo hepatálne funkcie	1 bod pre každú
Vek ≥ 75 rokov	2	Mozgová príhoda	1
Diabetes mellitus	1	Anamnéza krvácania alebo predispozícia	1
MP/TIA/ tromboembolizmus	2	¶ Labilné INR	1
# Vaskulárne ochorenie	1	Starší vek ≥ 75 rokov	1
Vek 65 až 74 rokov	1	⋆⋆ Lieky alebo alkohol	1 bod pre každú
Pohlavie (napr. ženské)	1		
Maximum	9	Maximum	9

*Legenda: CHAD2DS2-VASc a HAS-BLED – akronymy anglických slov nezávislých rizikových faktorov, INR – international normalized ratio, TIA – tranzitórny ischemický atak, * EF ľavej komory ≤ 40 % , # – predchádzajúci srdcový infarkt, periférne artériové ochorenie a/ alebo plaky v aorte, ** sprievodné užívanie aspirínu, nesteroidných protizápalových liekov alebo alkoholu > 20 U/ týždeň, ¶ – očakávaný čas v terapeutickom rozpätí < 60 %, † – systolický krvný tlak > 160mmHg, ‡ – chronická dialýza, transplantácia obličiek alebo sérový kreatinín > 200 umol/L, § – chronické hepatálne ochorenie (napr. cirhóza) alebo bilirubín > dvojnásobok horného limitu normálnych hodnôt alebo sérové transaminázy > trojnásobok horného limitu normálnych hodnôt, + predchádzajúce krvácanie vyžadujúce hospitalizáciu alebo spôsobujúce pokles hemoglobínu > 2g/l a/alebo vyžadujúce transfúziu krvi alebo predispozícia ku krvácaniu, ako sú hemoragické diatézy alebo anémia.*

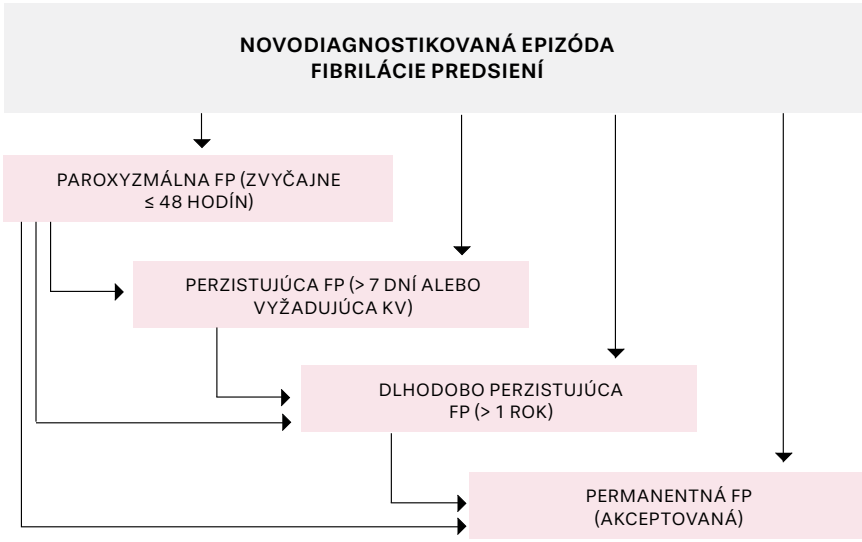
pacient symptomatický, hemodynamicky nestabilný, FP netrvá dlhšie ako 48 hodín a nie je prítomný trombus v ľavej predsieni (ĽP). **Odložená kardioverzia** sa vykonáva po trojtýždňovej príprave pacienta antikoagulačnou liečbou a pokračuje sa v nej minimálne štyri týždne po úspešnej KV (Camm, 2010). Manažment prevencie tromboembolických komplikácií pred a po KV sa riadi Odporúčaniami AHA/ACC/HRS (American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society) **(Tabuľka 2)** (January, 2014). **Spôsob KV** sa vyberá podľa stavu pacienta a predchádzajúcich skúseností s ukončením fibrilácie predsení. **Elektrická kardioverzia (EKV)** sa indikuje pacientom s rýchlou komorovou odpoveďou, sprievodnou ischémiou myokardu, angínou pektoris, symptomatickou hypotenziou a zhoršením SZ, alebo ak ju preferuje pacient. **Farmakologická kardioverzia** sa používa častejšie, je menej účinná ako EKV, ale nevyžaduje sedáciu alebo anestéziu a uľahčuje výber antiarytmík pre prevenciu rekurencie FP (Kmec, 2012). Cieľom antiarytmickej liečby je zníženie frekvencií a doby trvania epizód arytmie, ako aj zníženie úmrtnosti a hospitalizácií pre FP. Použitie antiarytmík je obmedzené pre ich nežiaduce **proarytmické vlastnosti** a **nekardiovaskulárnu toxicitu**, ako aj nižšiu účinnosť v porovnaní s EKV. Účinnosť antiarytmík je zvlášť vysoká pri konverzii paroxyzmálnej FP na sínusový rytmus a vo zvýšení úspešností nefarmakologickej liečby. Niekoľko štúdií dokumentovalo veľmi vysokú účinnosť (> 80%)

Tabuľka 2: Odporúčania pre farmakologickú a elektrickú kardioverziu fibrilácie a flutteru predsení – prevencia tromboembolizmu (January, 2014)

ODPORÚČANIA	T	HD
PREVENCIA TROMBOEMBOLIZMU		
FP alebo FLP trvajúce ≥ 48 hod. alebo neznámeho trvania vyžadujú najmenej tri týždne pred a štyri týždne po KV a antikoagulačnú liečbu warfarínom.	I	B
Ak FP alebo FLP trvajúce > 48 hod. alebo neznámeho trvania, vyžadujú okamžitú KV, antikoagulačnú liečbu je potrebné podať tak skoro, ako je to možné a má pretrvávať najmenej štyri týždne.	I	C
Ak FP alebo FLP trvajú < 48 hod. a je vysoké riziko MP, odporúčané sú pred alebo bezprostredne po KV intravenózne heparín alebo LMWH alebo inhibítor faktora Xa alebo DTI. Nasledovať má dlhotrvajúca antikoagulačná liečba.	I	C
Dlhodobo trvajúca antikoagulačná liečba sa má po KV zakladať na tromboembolickom riziku.	I	C
V prípade pacientov s FP alebo FLP trvajúcom ≥ 48 hod. alebo neznámeho trvania, ktorí v posledných troch týždňoch neužívali žiadnu antikoagulačnú liečbu, je odôvodnené vykonať pred KV TEE a následne, ak nie je zistený trombus v ĽP, vykonať KV. Za predpokladu adekvátnej antikoagulačnej liečby pred TEE, má sa táto udržiavať najmenej štyri týždne po KV.	II A	B
Pri FP alebo FLP trvajúcich ≥ 48 hod. alebo neznámeho trvania, antikoagulačná liečba dabigatranom, rivaroxabanom alebo apixabanom je odôvodnená tri týždne pred a štyri týždne po KV.	II A	C
Pri FP alebo FLP trvajúcich < 48 hod. a nízkom tromboembolickom riziku, sa pred KV má zvážiť podanie i. v. heparínu, LMWH, nových orálnych antikoagulancií alebo nemusí byť podaná žiadna antitrombotická liečba.	II B	C

Legenda: FP – fibrilácia predsení, FLP – flutter predsení, ĽP – ľavá predsieň, LMWH – low-molecular-weight heparin (nízkomolekulárny heparín), DTI – Direct thrombin inhibitor, T – trieda odporúčaní, HD – hladina dôkazov, KV – kardioverzia

Obrázok 2: Jednotlivé typy fibrilácie predsiení (Camm, 2010).



Legenda: FP - fibrilácia predsiení, KV – kardioverzia

pre rôzne antiarytmiká na nastolenie sínusového rytmu (Kmec 2012). Alternatívnym liečebným prístupom je **terapia „pill - in – thepocket“** (liečba „tabletka vo vrecku“), pri ktorej pacient zoberie v čase začiatku palpitácií jednotlivú dávku antiarytmika. Najviac sa využívajú antiarytmiká triedy IC flekainid a propafenón (Alboni, 2004). V ostatnom období sa v klinickej praxi začína používať nové antiarytmikum – **vernakalant**, ktorý selektívne predlžuje predsieňové refraktérne periódy, frekvenčne-dependentne spomaľuje predsieňové vedenie, bez ovplyvnenia komorových refraktérnych periód. Odporúčania EKS pre manažment FP – indikácie pre elektrickú a farmakologickú kardioverziu a výber antiarytmickej liečby pre farmakologickú KV krátko trvajúcej FP sú uvedené na obrázku 3 (Camm, 2012). Hoci EKV dosahuje vysokú úspešnosť, častá je **rekurencia FP**. Z tohto dôvodu sa navrhuje **predliečenie pacientov s FP** antiarytmikami (amiodarónom, flekainidom, propafenónom, ibutilidom alebo sotalolom). (Richard, 2003). **Faktory, ktoré predisponujú k rekurencii FP po kardioverzii sú:** vek, trvanie FP pred EKV, počet predchádzajúcich rekurencií, zväčšená ľavá predsieň (ĽP) alebo jej znížená funkcia, prítomnosť koronárnej choroby srdca, pulmonálnej choroby alebo mitrálnej valvulárnej chyby. Supraventrikulárne extrasystoly, dlhé-krátke sekvencie, rýchlejšia srdcová frekvencia a zvýšené vedenie predsieňou sú taktiež riziká pre rekurenciu FP (Camm, 2010).

II.C FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA NA UDRŽANIE SÍNUSOVÉHO RYTMU

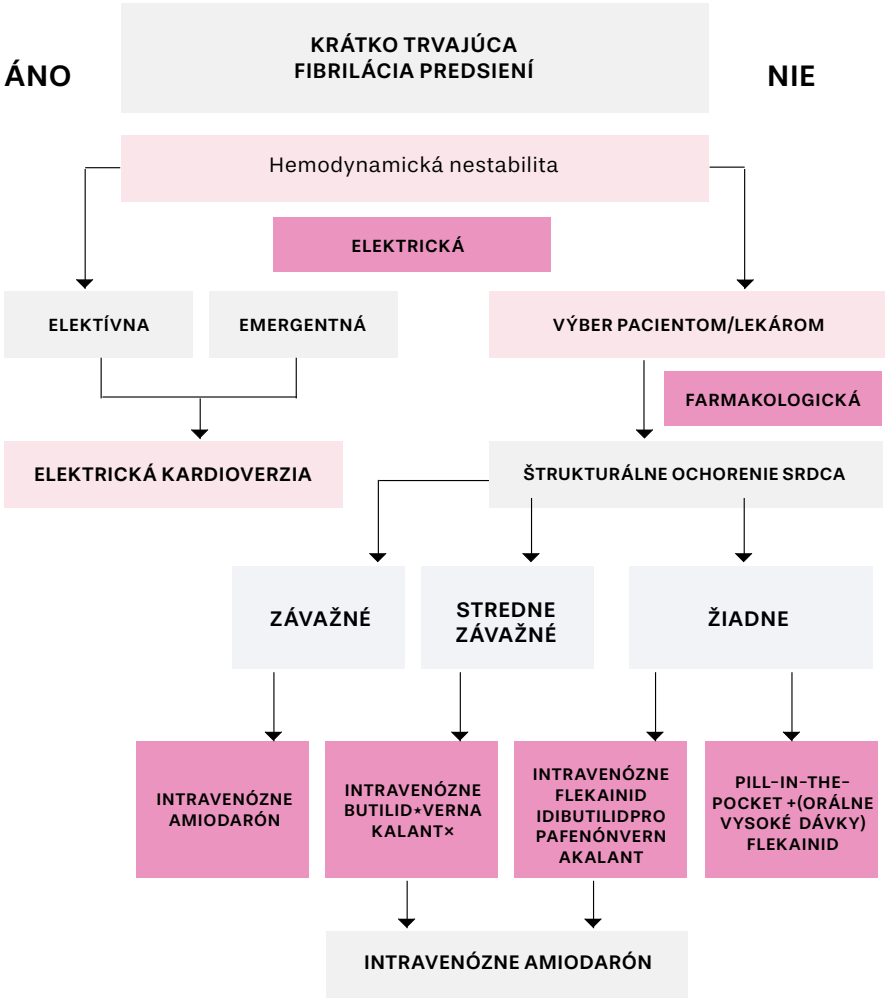
Po úspešnej kardioverzii na sínusový rytmus je dôležité pokračovať v antikoagulačnej liečbe a vhodnej antiarytmickej liečbe s cieľom udržať sínusový rytmus a zabrániť rekurencii arytmie. **U pacientov s FP je udržanie sínusového rytmu jedným z najťažšie dosiahnuteľných cieľov.** Mnoho štúdií s rôznymi antiarytmikami ukázalo počas šiestich až 12 mesiacov podobné vysoké percentá rekurencie FP (50 až 60 %). Rozhodnutie, týkajúce sa výberu antiarytmika na udržanie sínusového rytmu, sa má zakladať na známych vlastnostiach lieku, jeho nežiaducich účinkoch a jeho bezpečnosti v prítomnosti štrukturálneho srdcového ochorenia. **Primárnym cieľom účinku väčšiny antiarytmík** je ovplyvnenie aktivity iónových kanálov. Súčasný manažment FP je preto zameraný na moduláciu iónovej kanálovej aktivity, ako aj na terapiu, ktorá znižuje/zabraňuje štrukturálnej remodelácii (Burashnikov, 2011). **Primárny výber antiarytmika sa má viac viesť jeho bezpečnosťou ako účinnosťou** (Capucci, 2003). Odporúčania EKS pre výber antiarytmickej liečby k udržaniu sínusového rytmu sú uvedené na obrázku 4 (Camm, 2010).

II.D KONTROLA SRDCOVEJ FREKVENCIE

Hlavný cieľ stratégie kontroly srdcovej frekvencie je **minimalizovať symptómy** spojené so zrýchlením srdcovej frekvencie a **zabrániť vzniku tachykardiou podmienenej kardiomyopatie**. Kontrola frekvencie pomocou **betablokátorov (BB) alebo non-dihydropyridínových kalciových antagonistov (NDKA) sa odporúča** v prípade paroxyzmálnej, perzistujúcej alebo permanentnej FP. **V akútnych situáciách pacientov s FP bez preexcitácie** sa odporúčajú pre spomalenie frekvencie komôr intravenózne BB alebo NDKA. Pre hemodynamicky nestabilných pacientov sa odporúča EKV. Ak sú iné spôsoby kontroly srdcovej frekvencie

neúspešné alebo kontraindikované, kontrola srdcovej frekvencie sa môže dosiahnuť aj podávaním **amiodarónu orálne. Ablácia AV uzla** nemá byť vykonaná bez predchádzajúcich pokusov dosiahnuť kontrolu frekvencie medikamentózne. **Pri preexcitácii s FP** by nemal byť podávaný digoxín, NDKA alebo amiodarón (January, 2014). Digoxín je indikovaný pre pacientov so SZ a dysfunkciou ľavej komory (ĽK) a neaktívnych pacientov so sedavým spôsobom života (Camm, 2010).

Obrázok 3: Indikácie pre elektrickú a farmakologickú kardioverziu a výber antiarytmickej liečby pre farmakologickú kardioverziu krátko trvajúcej fibrilácie predsiení (Camm, 2012).



**Ak je prítomná signifikantná hypertrofia ĽK (≥1,4 cm), nemá sa podávať ibutilid ×Vernakalant sa nemá podávať v prípade stredne závažného a závažného srdcového zlyhania, aortovej stenózy, akútneho koronárneho syndrómu alebo pri hypotenzii. Pozor pri miernom srdcovom zlyhaní. + Podanie „Pill-in-the-pocket“ – predbežné posúdenie v medicínsky zabezpečenom prostredí a následne.*

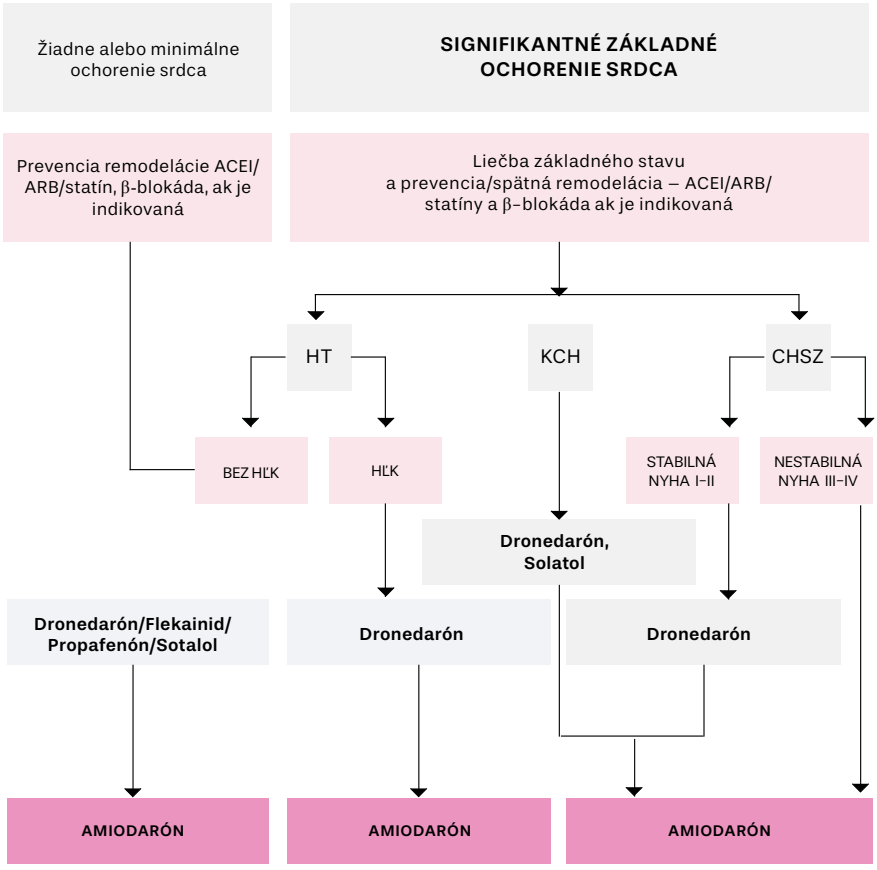
III. SUBSTRÁT MODIFIKUJÚCA („UPSTREAM“) LIEČBA

Za „upstream“ liečbu FP sa zvyčajne považuje **liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI), blokátormi angiotenzínového receptora (ARB), antagonistami aldosterónu, statínmi alebo omega-3 polynenasýtenými mastnými kyselinami** (Camm, 2010). Liečba ACEI alebo ARB je odôvodnená v primárnej prevencii novovzniknutej FP pacientov so SZ a redukovanou ejekčnou frakciou ĽK alebo pacientov s artériovou hypertenziou. Liečba statínmi je odôvodnená v primárnej prevencii novovzniknutej FP pacientov po operáciách koronárnych tepien (January, 2014).

IV. ANTITROMBOTICKÁ LIEČBA FIBRILÁCIE PREDSIENÍ

Väčšina prípadov morbidity a mortality pri FP je spôsobená tromboembolickými komplikáciami, ktoré postihujú cerebrovaskulárny systém a spôsobujú ischemickú MP. Celkovo majú riziko MP štvor- až päťnásobne zvýšené pacienti s FP. (Hohnloser, 2008). Rozhodnutie o užívaní antitrombotík v prevencií MP pacientov s FP vyžaduje posúdenie individuálneho rizika pacienta pre MP s pravdepodobnosťou krvácania pri antitrombotickej liečbe. Odporúčanou stratifikačnou schémou pre zhodnotenie rizika MP pacientov s FP je **CHA2DS2-VASc skóre** (akronymy anglických slov nezávislých rizikových faktorov) a pre stratifikáciu rizika krvácania antikoagulovaných pacientov EKS odporúča používanie **HAS-BLED skóre** (akronymy anglických slov nezávislých rizikových faktorov) **(Tabuľka 3)**. Zvýšené HAS-BLED skóre dobre koreluje s rizikom krvácania, kde skóre ≥ 3 indikuje „vysoké riziko“ (Fuster, 2012).

Obrázok 4: Antiarytmická liečba k udržaniu sínusového rytmu pri rôznych základných ochoreniach (Camm, 2010).



Legenda: ACEI – inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ARB – angiotenzín receptorový blokátor, CHSZ – chronické srdcové zlyhávanie, HĽK – hypertrofia ľavej komory, HT – hypertenzia, KCH – koronárna choroba srdca, Nestabilná: kardiálna dekompenzácia v predchádzajúcich štyroch týždňoch, NYHA – klasifikácia podľa New York Heart Association, ? – dôkazy pre substrát modifikujúcu („upstream") liečbu pri prevencii remodelácie predsiení sú naďalej kontroverzné.

IV.A ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA

Pri užívaní antagonistov vitamínu K (AVK) balancujeme medzi prevenciou ischemickej MP a hemoragickými komplikáciami. Pre väčšinu pacientov je cieľovou hodnotou INR 2,0 - 3,0 (Camm, 2010). Limitácie AVK – warfarínu (nepredpovedateľná odpoveď, úzke terapeutické okno (INR rozpätie 2 – 3), nutnosť rutinného monitorovania koagulácie, pomalý nástup/ústup účinku, častá úprava dávky, početné interakcie lieku s potravinami a inými liekmi, rezistencia na warfarín) podnietili vývoj **nových (priamych) orálnych antikoagulancií** (NOAC), ktoré sú zamerané na **trombín** (FIIa, gatrany – dabigatran etexilat) a **faktor Xa** (FXa, xabany – apixaban, rivaroxaban a edoxaban), kľúčové enzýmy koagulačnej kaskády. NOAC inhibujú jeden krok v koagulácii, na rozdiel od AVK, ktoré inhibujú niekoľko krokov, pretože redukujú syntézu na vitamíne K závislých koagulačných faktorov. (Dentali, 2012). NOAC ponúkajú oproti AVK potenciálne výhody, vrátane rýchleho nástupu/ústupu účinku, absencie vplyvu potravín na ich účinnosť a nízky výskyt liekových interakcií. Predvídavý účinok NOAC umožňuje používanie fixných dávok bez potreby rutinného monitorovania koagulácie. Pre jednotlivé NOAC bolo zistené, že sú v prevencii MP a systémovej embolizácie (SE) aspoň tak účinné a bezpečné ako AVK, čo potvrdila aj **Ruffova meta-analýza** do, ktorej boli zahrnuté všetky štyri štúdie: **RE-LY** (s dabigatran etexilatom), **ROCKET-AF** (s rivaroxabanom), **ARISTOTLE** (s apixabanom) a **ENGAGE AF-TIMI 48** (s edoxabanom) (Ruff, 2014). Výber orálnej antikoagulačnej liečby pre prevenciu MP pri FP je znázornený na **Obrázku 5** (Camm, 2012).

V. NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA FIBRILÁCIA PREDSIENÍ

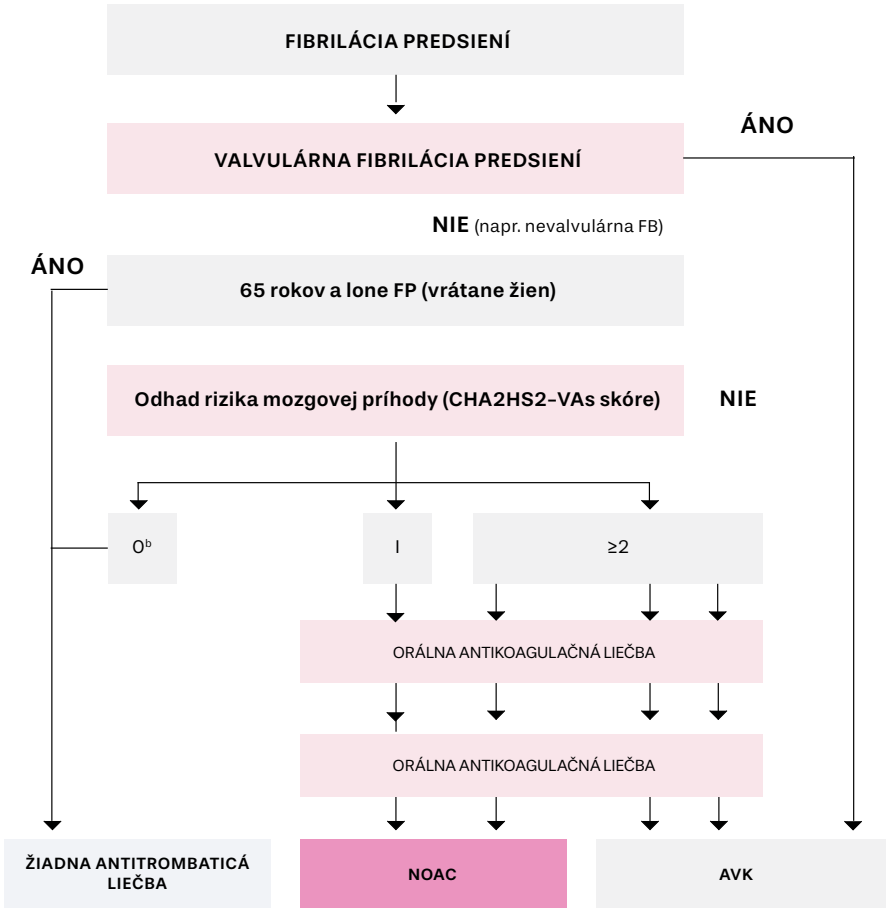
V súčasnosti, okrem farmakologickej prevencie tromboembolických komplikácií FP, existuje aj rad **alternatívnych prístupov**, tak chirurgických, ako aj katetrizačných, ktoré môžu predstavovať účinné postupy pre chorých s kontraindikáciou štandardnej antikoagulačnej liečby (Kmec, 2010). Podľa Odporúčaní EKS sa má zvážiť intervenčný **perkutánny uzáver uška ĽP** (systém PLAATO, okluder Watchman, Amplatzov septálny okluder) pacientov s vysokým rizikom MP a kontraindikáciou pre dlhodobú orálnu antikoagulačnú liečbu a **chirurgická excízia uška ĽP** pacientov podstupujúcich chirurgickú operáciu na otvorenom srdci (Camm, 2012). Vo všeobecnosti sa má **katétrová ablácia** rezervovať pacientom s FP, ktorí sú symptomatickí, napriek optimálnej medi-

kamentóznej liečbe, vrátane kontroly rytmu a frekvencie. Katétrová ablácia sa odporúča ako alternatíva k antiarytmickej liečbe predovšetkým pre pacientov so symptomatickou recidivujúcou paroxyzmálnou FP, ktorí užívajú antiarytmiká. (Camm, 2012). Koncom 80. rokov 20. storočia rozpracoval americký chirurg **James Cox** so spolupracovníkmi **chirurgickú metódu nazvanú „MAZE“** (systém incízií odpovedal princípu bludiska (anglicky „maze“), ktorej najpoužívanejšou modifikáciou je Cox-MAZE III procedúra (Cox, 2004). **Kardiostimulačná liečba pri FP** je indikovaná pre pacientov so symptomatickou pomalou srdcovou frekvenciou, kde sa zvažuje **antibradykardická kardiostimulácia**. Ak perzistuje rýchla komorová frekvencia po farmakologickej liečbe FP, ktorá sa ukázala ako neefektívna alebo ju pacient netoleruje, indikuje sa **tzv. liečba „ablovať a stimulovať“** (Cooper, 2002). Jednou z možností **prevencie a liečby FP** je trvalá kardiostimulácia. Vyvinuté boli viaceré sofistikované preventívne a terapeutické algoritmy, ktoré sa stali integrálnou súčasťou moderných kardiostimulačných systémov (Knight, 2005). Sú dôkazy, že inkorporácia algoritmov, ktoré minimalizujú komorovú stimuláciu, je prospešná, efektívne redukuje nepotrebnú komorovú stimuláciu, redukuje vývoj FP a vznik novej FP, ako aj morbiditu (Simantirakis, 2009).

ZÁVER

Fibrilácia predsiení je najčastejšou pretrvávajúcou arytmiou, s ktorou sa stretávame v klinickej praxi. FP sa spája so zvýšeným dlhodobým rizikom cievnej MP, SZ a mortality zo všetkých príčin. Manažment pacientov s FP je zameraný na redukciu symptómov a prevenciu závažných komplikácii združených s FP. V terapeutickej stratégii FP musíme identifikovať a liečiť pridružené a príčinné faktory, rozhodnúť o kontrole frekvencie alebo kontrole rytmu a zabezpečiť prevenciu tromboembolizmu. Kardioverziu možno vykonať farmakologicky použitím antiarytmík triedy I, III alebo látkami spomaľujúcimi repolarizáciu predsiení (vernakalant) alebo elektricky pri použití transtorakálnej kardioverzie. Cieľom antiarytmickej liečby je predĺženie času do prvej recidívy FP, zníženie doby trvania FP, rizika MP, hospitalizácií, úmrtnosti, nákladov na zdravotnú starostlivosť a zlepšenie kvality života. Rozhodnutie o užívaní antitrombotík v prevencii MP pacientov s FP

Obrázok 5: Výber antikoagulancií pre prevenciu mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení (Camm, 2012).



Protidoštičková liečba aspirín plus klopidogrel, alebo menej účinná – samotný aspirín – by sa mala zvážiť pre pacientov, ktorí odmietajú akúkoľvek orálnu antikoagulačnú liečbu, alebo nemôžu tolerovať antikoagulanciá z dôvodu, ktorý nesúvisí s krvácaním. Ak sú prítomné kontraindikácie k orálnej antikoagulačnej liečbe alebo k protidoštičkovej liečbe, má sa zvážiť oklúzia, uzáver alebo excízia ušká ľavej predsiene.

Legenda: AVK – antagonisty vitamínu K, CHA2DS2-VASc – akronymá rizikových faktorov tromboembolizmu, HAS-BLED – akronymá rizikových faktorov krvácania, FP – fibrilácia predsiení, NOAC – nové orálne antikoagulanciá.

je v praxi kritickým krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach (CHA2DS2-VASc skóre a HAS-BLED skóre). Limitácie AVK sú dôvodom k zavedeniu nových orálnych antikoagulancií, ktoré sú zamerané na trombín (FIIa) a faktor Xa (FXa). V poslednej dobe sa do popredia v manažmente FP dostávajú aj nefarmakologické spôsoby liečby FP, predovšetkým ablačná, chirurgická a hybridná liečba FP.

LITERATÚRA

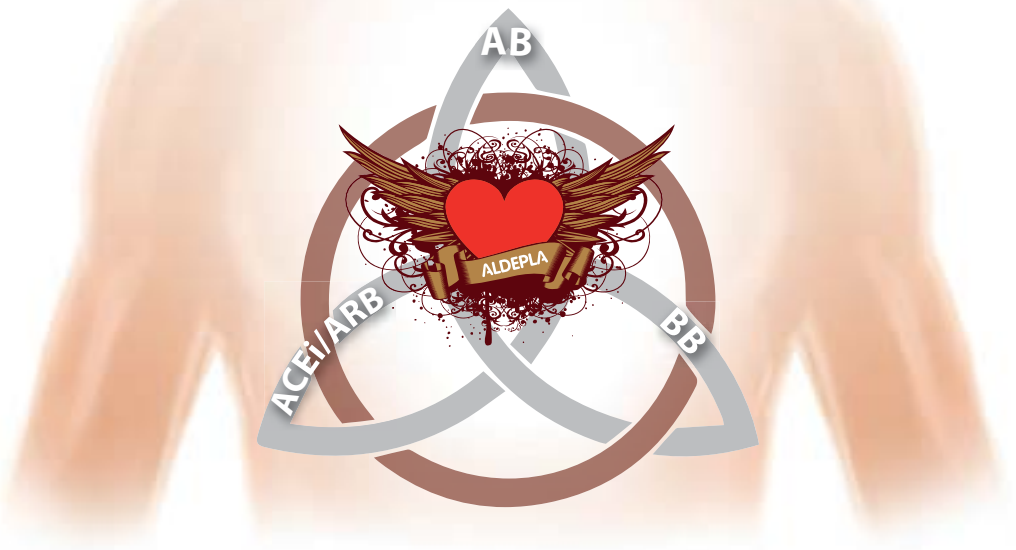
1. Alboni, P., Botto, G. L., Baldi, N. et al.: Out patient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the „pill-in-the-pocket“ approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384 - 2391.
2. Burashnikov, A. and Antzelevitch, Ch.: Novel Pharmacological Targets for the Rhythm Control Management of Atrial Fibrillation. Pharmacol Ther 2011; 132(3): 300–313.
3. Capucci, A., Aschieri, D.: Antiarrhythmic drug therapy: what is certain and what is to come. Eur Heart J 2003; 5 (Suppl): H8-H18.
4. Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y. H. et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010; 31: 2369–2429.
5. Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y. H. et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2012; 33: 2719–2747.
6. Cooper, J. M., Katcher, M. S., Orlov, M. V.: Implantable Devices for The Treatment of Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2002; 346: 2062-2068.
7. Cox, J. L.: Sugical treatment of atrial fibrillation: a review. Europace 2004; Suppl 1: S20-S29.
8. Dentali, F., Riva, N., Crowther, M.. Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. http://circ.ahajournals.org/content/early /2012/10/15/CIRCULATIONAHA.112.115410.
9. Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M. et al.: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015.
10. doi:10.1093/europace/euv309
11. Honhloser, S. H., Duray, G. Z., Baber, U. and Halperin, J. L.: Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. Eur Heart J 2008;10 (Suppl H): H4–H10.
12. January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S. et al.: 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. JACC 2014; 64 (21): 2246 –2280.
13. Kirchhof, P., Breithardt, G., Aliot, E. at al.: Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace 2013; 15 (11): 1540–1556.
14. Kmec, J.: Fibrilácia predsení. 1. vyd. Prešov: Cofin, a. s., 2010. 210 s.
15. Knight, B. P., Gersh, B. J., Carlson, M. D. et al.: Role of permanent Pacing to Prevent Atrial fibrillation. Circulation 2005; 111: 240 - 243.
16. Lévy, S., Camm, A. J., Saksena, S. et al.: International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation. Europace 2003; 5: 119-122.
17. Norberg, J., Bäckström, S., Jansson, J. H., Johansson, L.. Estimating the prevalenceof atrial fibrillation in a general population using validated electronic health data.Clinical Epidemiology 2013; 5: 475 – 481.
18. Pratt, C. M., Roy, D., Torp-Pedersen, Ch.: Usefulness of Vernakalant Hydrochloride Injection for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2010; 106: 1277–1283.
19. Richard, Ph., Yaici, K., Rinaldi, J. P. et al.: Cardioversion of atrial fibrillation: how and when? Eur Heart J 2003; 5 (Suppl H): H40 - H44
20. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E. et al.: Meta-analysis of large NOAC trials shows favourable risk/benefit ratio over warfarin. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet 2014; 383(9921): 955 – 962.
21. Stiell, I. G., Roos, J. S., Kavanagh, K. M., Dickinson, G. A: Multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Am Heart J 2010; 159: 1095-1101.
22. Simantirakis, E. N., Arkolaki, E. G., Vardas, P. E.: Novel pacing algorithms: Do They represent a beneficial proposition for patients, physicians, and the health care system? Europace 2009; 11: 1272 - 1280.
23. Zimetbaum, P.: Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. Circulation 2012; 125: 381-389.
24. Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T., Domenicucc, S.: Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clinical Epidemiology 2014; 6: 213 – 220.

Kontakt:
doc. MUDr. Ján Kmec, PhD., MPH
Kardiocentrum FNsP J. A. Reimana, Prešov
Hollého 14
081 81 Prešov
Tel: +421905960719
+421517011706
Fax: +421517011546
e-mail: kmecj@fnsppresov.sk

ALDEPLA

eplerenón

život zachraňujúci anjel



Včasná iniciácia liečby eplerenónom signifikantne znižuje riziko morbidity a mortality u pacientov po IM so systolickou dysfunkciou ĽK a známkami SZ [1]

Súčasť štandardnej liečby pacienta pre tieto terapeutické indikácie [2]:

Ako doplnok k štandardnej liečbe zahŕňajúcej betablokátory, na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbidity u stabilizovaných pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory LVEF ≤ 40 %) a klinickými znakmi srdcového zlyhávania po nedávno prekonanom infarkte myokardu.

Ako doplnok k štandardnej optimálnej liečbe na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbidity u dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II (chronickým) a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF ≤ 30 %).

4755B	**Aldepla 25mg**	**tbl flm 30x25mg***	**4763B**	**Aldepla 50mg**	**tbl flm 30x50mg***
4757B	**Aldepla 25mg**	**tbl flm 90x25mg***	**4765B**	**Aldepla 50mg**	**tbl flm 90x50mg***

Vysvetlivky: IM - infarkt myokardu, ĽK - ľavá komora, SZ - srdcové zlyhávanie, AB - aldosterónový blokátor, ACEi/ARB - blokátory receptoru pre renín-angiotenzínový systém, BB - betablokátory
* Preskripčné a indikačné obmedzenie

Skrátená informácia o lieku Aldepla 25 mg a 50 mg filmom obalené tablety.
Liečivo: Každá tableta obsahuje 25 alebo 50 mg eplerenónu. **Indikácie:** Eplerenón je indikovaný: 1./ Ako doplnok k štandardnej liečbe zahŕňajúcej betablokátory, na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbidity u stabilizovaných pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory LVEF ≤ 40 %) a klinickými znakmi srdcového zlyhávania po nedávno prekonanom infarkte myokardu. 2./ Ako doplnok k štandardnej optimálnej liečbe na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbidity u dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II (chronickým) a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF ≤ 30 %). **Dávkovanie:** Pre pacientov so srdcovým zlyhávaním po infarkte myokardu: Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg raz denne. Liečba má začať dávkou 25 mg raz denne a titrovať k cieľovej dávke 50 mg raz denne, najlepšie počas 4 týždňov, pri kontrole hladiny draslíka v sére. Liečba eplerenónom sa má začať do 3-14 dní po akútnom infarkte myokardu. Pre pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II (chronickým): liečba má začať dávkou 25 mg jedenkrát denne a titrovať na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne, najlepšie počas 4 týždňov, pričom je potrebné vziať do úvahy sérovú hladinu draslíka. Liečba eplerenónom sa nemá začínať u pacientov s hladinou draslíka v sére > 5,0 mmol/l. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na eplerenón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Hladina draslíka v sére > 5,0 mmol/l pri začatí liečby. Ťažká renálna a/alebo hepatálna insuficiencia. Súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík, draslíkových suplementov alebo silných inhibítorov CYP3A4. Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátora receptora angiotenzínu s eplerenónom. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Počas liečby sa má starostlivo monitorovať hladina draslíka v sére. **Interakcie:** Cyklosporín a takrolimus môžu viesť k poškodeniu obličiek a zvýšeniu rizika hyperkaliémie. Súbežnému používaniu eplerenónu s cyklosporínom alebo takrolimusom sa treba vyhnúť. Kombinácia s alfa-1 blokátormi, tricyklickými antidepresívami, neuroleptikami, amifostínom a baklofénom môže viesť k posturálnej hypotenzii. **Nežiaduce účinky:** Časté: hyperkaliémia, hypercholesterolémia, insomnia, závrat, synkopa, bolesť hlavy, infarkt myokardu, zlyhanie ľavej komory, fibrilácia predsiení, hypotenzia, kašeľ, hnačka, nauzea, zápcha, vracanie, vyrážka, pruritus, svalové kŕče, bolesť chrbta, porucha funkcie obličiek, asténia, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi. **Veľkosť balenia:** 30x25 mg; 90x25 mg; 30x50 mg; 90x50 mg. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Maďarsko. **Dátum poslednej revízie textu:** Júl 2015.
Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Liek je viazaný na lekársky predpis. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie.

ALD INZ 0316 SK

1. Zannad F. et al.: How early should eplerenone be initiated in acute myocardial infarction complicated by heard failure? An analysis of early vs. late initiation in the EPHESUS trial., European Heart Journal 2007; Vol. 28 (Abstract Supplement): 52
2. SPC lieku Aldepla

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Apollo BC II, blok E, Prievozská 4D, 821 09 Bratislava.
Tel.: 02/3240 9422, fax: 02/3214 4900, e-mail: sekretariat@egis.sk; www.egis.sk.

EGIS

MUDr. Juraj Bodnár, CSc.,
Arytmologická ambulancia, I. interná klinika,
Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Súčasné možnosti liečby chronického srdcového zlyhávania

Current treatment options for chronic heart failure

Juraj Bodnár, M. D., CSc.
Outpatient Clinic of Arrythmia, 1st University department of Internal Medicine, Louis Pasteur University Hospital in Košice

SÚHRN

Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) je ochorenie s epidemickým rozsahom. Prevalencia symptomatického CHSZ je 0,4 % – 2 % v dospelej populácii EÚ. Ak pridáme aj pacientov s diastolickou formou CHSZ, výskyt sa zvýši o viac ako polovicu v závislosti od veku. Použitie liečby v rutinnej praxi, ktorú „preverili“ morbi-mortalitné klinické štúdie pacientov s CHSZ, významne zlepšilo prognózu a kvalitu života týchto pacientov (45, 47). Ciele liečby sú: 1. zlepšenie symptómov, zlepšenie funkčnej kapacity a kvality života, 2. pokles morbidity a mortality a 3. prevencia srdcového zlyhávania (46, 48). V súčasnosti v liečbe CHSZ málo využívame liečbu eplerenónom. Preto je cieľom tohto článku poukázať na jeho využitie v klinickej praxi. Podľa kardioregistrov sa eplerenón v EÚ využíva v liečbe 60 % pacientov s CHSZ oproti 19 % na Slovensku.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie, liečba eplerenónom

SUMMARY

Chronic heart failure (CHF) is a disease with epidemic extent. The prevalence of symptomatic CHF is 0.4 % – 2 % of the adult population of the EU. If we add also patients with diastolic form of CHF, the incidence will rise by more than half depending on the age. Use of treatment in the routine practice which has been “verified” by morbi-mortality clinical trials in patients with CHF, significantly improved the prognosis and quality of life of these patients (45, 47). The objectives of the treatment are: 1. Improvement of symptoms, improvement of functional capacity and quality of life, 2. Decrease of morbidity and mortality and 3. Prevention of heart failure (46, 48). Currently, we do not frequently use Eplerenone in the treatment of CHF. Therefore, the objective of this article is to draw attention to its use in the clinical practice. According to cardiovascular data registries, Eplerenone is used for the treatment of 60 % of patients with CHF in the EU compared to 19 % in Slovakia.

Key words: chronic heart failure, treatment with Eplerenone

ÚVOD

Eplerenón je selektivný blokátor aldosterónu. Perorálne podávaný eplerenón je schválený pre liečbu chorých so systolickou dysfunkciou ľavej komory a známkami srdcového zlyhávania po infarkte myokardu vo väčšine krajín Európskej únie, vrátane Slovenskej republiky. Pridanie eplerenónu k štandardnej liečbe chorých s akútnym infarktom myokardu a známkami srdcového zlyhávania pri systolickej dysfunkcii ľavej komory viedlo v štúdii EPHESUS (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) k výraznému zlepšeniu prognózy chorých so znížením morbidity i mortality. Tento pozitívny účinok sa dal pozorovať už na 30. deň po randomizácii. Liečbu eplerenónom sprevádzalo minimum nežiaducich účinkov. Odporúčané a overené dávky sú raz denne 25 až 50 mg ako doplnok k štandardnej terapii srdcového zlyhávania po nedávno prekonanom infarkte myokardu.

FARMAKOLOGICKÁ SKUPINA

Eplerenón je kálium šetriace diuretikum – antagonista aldosterónu (selektívny blokátor aldosterónových receptorov).

CHEMICKÉ A FYZIKÁLNE VLASTNOSTI

Eplerenon je 9α 11αepoxiderivát mexrenónu, methyl (2´R)-9, 11αepoxi-3,5´-dioxo-4´,5´-dihydrospiro [androst-4-en-17,2´(3H)-furan]-7αkarboxylát.

Sumárny vzorec: C24H30O6
Molekulová hmotnosť: 414,4

VÝVOJ ANTAGONISTOV ALDOSTERÓNU

Aldosterón je jedným z kľúčových hormónov systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Medzi hlavné účinky aldosterónu patria zadržiavanie sodíka v obličkách a zvýšené vylučovanie draslíka a horčíka. Aldosterón je zodpovedný za myokardiálnu a perivaskulárnu fibrózu, blokuje vychytávanie noradrenalínu v myokarde a zvyšuje hladiny inhibítorov aktivátora plazmínu. Spoločne s angiotenzínom II vedie k poškodeniu ciev, zapríčiňuje endoteliálnu dysfunkciu a znižuje poddajnosť artérií. Celý systém RAAS tak hrá dôležitú úlohu pri rozvoji hypertenzie a srdcového zlyhávania, a teda je i kľúčovým systémom pre terapeutickú intervenciu. Bežne predpisovanými liečivami pre kontrolu hypertenzie a srdcového zlyhávania sú inhibítory systému RAAS, ktoré zahŕňajú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) a antagonisti AT II receptorov, zasahujúce do syntézy aldosterónu.

ANTAGONISTY ALDOSTERÓNU

Inhibícia RAAS (pomocou ACE inhibítorov alebo sartanov) inhibuje aj sekréciu aldosterónu. Avšak sekréciu aldosterónu stimulujú aj iné mechanizmy, takže pri chronickej liečbe ACE inhibítormi často nastáva únik sekrécie aldosterónu (mimo kontrolu ACE inhibítorov).
Aldosterón má mnoho nežiaducich účinkov: stimuluje retenciu sodíka, vyvoláva hypertrofiu a fibrózu myokardu, zvyšuje koaguláciu krvi, endotelovú dysfunkciu, depléciu kália a magnézia z organizmu, aktivuje sympatikus a podporuje vznik arytmií.

Eplerenón v nízkej dávke indikujeme pacientom s CHSZ (NYHA III – IV), ktorí sa liečia diuretikami, ACE inhibítormi a obvykle aj BB. Ich hladina sérového draslíka je < 5,0 mmol/l a hladina kreatininémie < 250 µmol/l.

Podnetom k syntéze a skúšaniu antagonistov aldosterónu boli dva objavy. Išlo o odhalenie štruktúry aldosterónu, ktorý je 18-aldehydickým derivátom glukokortikoidu kortikosterónu (2), ako aj o klinické pozorovanie progesterónom zvýšeného vylučovania sodíka v prípade ľudí po exogénnom podaní mineralokortikoidu (3). Antagonizmus mineralokortikoidnej aktivity možno pozorovať aj v prípade ďalších steroidných zlúčenín. Kombináciou štruktúry progesterónu a digoxínu (s cieľom dosiahnuť kardiotonický účinok) bol vytvorený rad molekúl 17-spirolaktonu, ktoré vďaka štruktúrnej podobe laktónového kruhu týchto zlúčenín a poloacetalového cyklu aldosterónu kompetitívne blokovali receptory pre aldosterón (4). Po niekoľkých ďalších štruktúrnych modifikáciách a po následnom naviazaní kyseliny thiooctovej vznikla z pôvodne parenterálne podávaného spirolaktónu perorálna lieková forma spironolaktón. V roku 1960 ho schválila americká FDA ako kálium šetriace diuretikum, použité v liečbe primárneho aldosteronizmu, edémov, esenciálnej hypertenzie a hypokalémie, a následne bol uvedený na trh.

Keď bol v roku 1961 opísaný vzťah medzi renínom, angiotenzínom II a sekréciou aldosterónu (5), farmaceutický priemysel sa pri výskume potenciálnych kardiovaskulárnych liečiv zameral na inhibíciu ACE, renínu a blokovanie angiotenzínu II. K obratu došlo po objavení fyziologicky špecifických mineralokortikoidových receptorov v jadrách nefrónov a po zistení, že pôsobením aldosterónových antagonistov možno inhibovať väzbu aldosterónu k týmto receptorom.

Kým mechanizmus inhibície spironolaktónom je založený na znížení aldosterónom zvýšenej syntézy jadrovej RNA (6), hľadali sa látky, ktoré by sa rovnako ako aldosterón viazali selektívne na receptor, a tým ho inhibovali. **Dlhodobé užívanie alebo vysoké dávky spironolaktónu sú spojené s endokrinnými účinkami, ako je napr. strata libida, nepravidelná menštruácia, gynekomastia a impotencia (7). Tieto vedľajšie účinky sú dané predovšetkým väzbou spirono-**

laktónu na progesterón a androgénne receptory (8, 9).

Objav molekuly eplerenónu a potvrdenie jej mineralokortikoidnej afinity a selektivity vzišiel z laboratórií Ciba-Geigy (10). Základným znakom, ktorý zaručuje selektívnosť, je 9,11-epoxidový mostík v laktónovom kruhu. Túto zvýšenú selektivitu v porovnaní so spironolaktónom preukázali pokusy na ľudských steroidných receptoroch, keď sa sledovala schopnosť zlúčenín stimulovať alebo antagonizovať čisto agonistickú transkripčnú odpoveď pri pôsobení aldosterónu (11).

Po objave aldosterónových receptorov v neepiteliálnych tkanivách sa zistil jeho škodlivý účinok a dal sa do súvislosti vzťah medzi aktiváciou systému RAA a rozvojom remodelácie srdcových komôr (12). V nasledujúcich štúdiách boli tieto objavy potvrdené, aj keď sa predpokladá, že primárne poškodenie je indukované cievnym zápalom a poranením drobných artérií a arteriol v tkanivách, ktoré predchádza vlastnému reaktívnemu a reparatívnemu procesu fibrózy (13).

MECHANIZMUS ÚČINKU, FARMAKODYNAMIKA

RECEPTOROVÁ AKTIVITA

Eplerenón je 11-epoxiderivát mexrenónu, ktorý sa viaže na mineralokortikoidné receptory, kde pôsobí ako antagonista aldosterónu. Mineralokortikoidné receptory sa vyskytujú prevažne na úrovni obličkových tubulov a v menšej miere aj v ďalších epiteliách (slinné žľazy a gastrointestinálny trakt). Ide o receptory regulujúce génovú expresiu a vedúce k Na + / K + výmene.

Nedávne dôkazy potvrdzujú výskyt aldosterónových receptorov v mnohých neepiteliálnych lokalizáciách. Účinok aldosterónu je v týchto miestach sprostredkovaný systémom druhých poslov, ktorý vedie k aktivácii Na + / K + transportéra. Eplerenón antagonizuje účinky aldosterónu na oboch typoch týchto receptorov (14, 15), takže priaznivý efekt eplerenónu pozorujeme tak na úrovni renálneho mechanizmu (redukcia plazmatického objemu, vylučovanie sodíka), tak i extrarenálne (napr. potlačenie zápalovej reakcie v aterosklerotický postihnutých cievach, redukcia oxidatívneho stresu, regresia endoteliálnej dysfunkcie, zníženie agregácie doštičiek, zníženie aktivity tkanivových metaloproteináz, potlačenie remodelácie ľavej komory a ovplyvnenie bunkového transportu na Na + / K +, rovnováha na osi renín-angiotenzín, zmena tlaku krvi a srdcovej, renálnej a orgánovej protekcie).

Štúdie in vitro preukázali, že vďaka prítomnosti 9,11-epoxidové väzby má eplerenón desať- až 20-násobne nižšiu afinitu k mineralokortikoidnému receptoru než spironolaktón (16, 17). In vivo je aldosterón z 50 % inhibovaný polovičnou dávkou eplerenónu (0,8 mg/kg) pri väzbe na obličkové mineralokortikoidné receptory potkanov v porovnaní so spironolaktónom (1,7 mg/kg). Menší rozdiel v receptorovej afinite in vivo môže byť zapríčinený o 50 % nižšou väzbou eplerenónu na plazmatické bielkoviny (16). Väzbové miesta mineralokortikoidného receptora sú rovnaké pre všetky tri ligandy, teda pre agonisty aj antagonistu. Eplerenón a spironolaktón majú dokonca k mineralokortikoidnému receptoru podobné väzbové determinanty, ale tie sa líšia od väzbového determinantu aldosterónu (18).

Najväčší rozdiel medzi eplerenónom a spironolaktónom je v ich afinite k androgénnym a progesterónovým receptorom. Eplerenón má 500-krát nižšiu afinitu k týmto receptorom, čo vedie k značnému poklesu vedľajších účinkov progestagénnej a antiandrogénnej povahy. Eplerenón je zároveň 370-krát menej aktívny v blokovaní aktivácie androgénnych receptorov v spojení s dihydrogéntestosterónom (16).

OVPLYVNENIE NA + / K + TRANSPORTU

Eplerenón aj spironolaktón vyvolávajú slabú natriurézu. Aj napriek rôznej receptorovej afinite majú in vivo obe zlúčeniny rovnaký vplyv na pomer Na + / K + v moči. V liečbe pacientov s cirhózou a ascitom alebo srdcovým zlyhávaním sa pre zvýšenie odpovede organizmu odporúča podanie spironolaktónu v kombinácii s kľúčovým diuretikom (19, 20).

OS RENÍN–ANGIOTENZÍN

Antagonisty aldosterónových receptorov aj inhibítory ACE vedú prerušením krátkej spätnej väzby osi renín-angiotenzín k jej aktivácii. Navyše, blokáda aldosterónu na mineralokortikoidových receptoroch v distálnom nefróne stimuluje uvoľňovanie renínu a prerušením dlhej spätnej väzby systému RAAS zvyšuje hladiny aldosterónu, pričom 100 mg eplerenónu vyvoláva menšie zmeny než podanie spironolaktónu (21).

Hoci eplerenón aj spironolaktón ovplyvňujú hladiny aldosterónu v organizme bez zásahu do jeho biosyntézy, ich zvýšenie sa zaobíde bez škodlivého pôsobenia. Mineralokortikoidné receptory sú zablokované antagonistom, a tým sú nedostupné pre endogénny substrát. Zvýšená hladina aldosterónu je dôležitým markerom, ktorý vypovedá o mineralokortikoidnej blokáde.

KRVNÝ TLAK

Mechanizmus poklesu krvného tlaku je založený na jednoduchých zmenách objemu. Po podaní noradrenalínu či angiotenzínu II sa znižuje odpoveď organizmu, lebo kardiovaskulárnu reaktivitu inhibuje blokovanie mineralokortikoi-

dových receptorov. Charakter odpovede organizmu na podanie spironolaktónu nezávisí od bežných plazmatických hladín aldosterónu.

ORGÁNOPROTEKCIA

Štúdie, ktoré by porovnávali efektivitu eplerenónu a spironolaktónu pri ochrane koncových orgánov, nie sú k dispozícii rovnako ako odpoveď organizmu, ktorá závisí od dávky a vplyvu na špecifické srdcové a obličkové funkcie.

OVPLYVNENIE REMODELÁCIE ĽAVEJ KOMORY

Predpokladaným mechanizmom vzniku poškodenia srdca je zvýšená hladina aldosterónu, ktorá spôsobuje myokardiálnu fibrózu a je spojená s hrúbkou steny ľavej komory. Na zvieracích modeloch bolo potvrdené, že k fibróze dochádza pod vplyvom aldosterónu, zatiaľ čo hypertrofia myocytov vzniká v dôsledku mechanických faktorov, predovšetkým hypertenzie. Navyše, medzi hladinou aldosterónu a hrúbkou srdcovej steny bola potvrdená signifikantne významná korelácia nezávislá od tlaku krvi. Tieto faktory sú jasným znamením pre rozvoj srdcového zlyhávania (22 – 24).

Štúdie RALES (spironolaktón) a EPHESUS (eplerenón) preukázali priaznivý efekt blokátorov aldosterónu pri ovplyvnení extracelulárnej matrix v myokarde a cievach (spomínané aldosterónové blokátory redukovali fibrózu, priaznivo ovplyvnili remodeláciu, ale aj výsledný klinický efekt: nastal pokles KV mortality a morbidity) (49).

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že podávanie eplerenónu vedie k výraznému zmierneniu remodelácie ľavej komory potkanov s infarktom myokardu, pričom najväčší prínos sa dosiahol pri jeho súčasnom podávaní s inhibítorom ACE. Liečba eplerenónom napr. viedla k zníženiu endodiastolického tlaku či k zmenšeniu objemu ľavej komory na konci diastoly. Iste veľmi zaujímavé taktiež bolo aj pozorovanie, že eplerenón významne znižoval množstvo kolagénu obsiahnutého v okolitom nepostihnutom myokarde (t. j. reaktívna fibróza) (25, 26).

FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI

ABSORPCIA A DISTRIBÚCIA

Absolútna biologická dostupnosť eplerenónu sa v literatúre doteraz neudáva, aj keď štúdie preukazujú rýchlu absorpciu z oblasti gastrointestinálneho traktu, a to bez výrazného ovplyvnenia potravou, s maximom Cmax za 1,3 hod. a ustálením plazmatickej koncentrácie v priebehu dvoch hodín. Distribučný objem kolíše v rozpätí 43 – 90 l, pričom približne polovica množstva eplerenónu prítomného v plazme sa viaže na bielkoviny krvnej plazmy, predovšetkým na kyslý B1-glykoproteín. Eplerenón sa prednostne neviaže na červené krvné bunky (27).

METABOLIZMUS A ELIMINÁCIA

Eplerenón sa metabolizuje cytochromázovým systémom P-450 3A4 bez vzniku aktívnych metabolitov. Hlavné metabolity sú 6-hydroxyeplerenón a otvorený laktónový kruh, ktoré pri pokusoch na ľudských mineralokortikoidových receptoroch nevykazujú žiadnu aktivitu. Približne 67 % z podanej dávky sa vylučuje močom a 33 % sa vylúči stolicou. Biologický polčas eplerenónu sa udáva medzi štyrmi až šiestimi hodinami; plazmatický klírens je 10 l/hod. (27, 28).

ŠPECIÁLNE SKUPINY PACIENTOV

V prípade osôb starších ako 65 rokov dochádza v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi pri podaní dávky 100 mg eplerenónu jedenkrát denne k vzostupu Cmax a AUC o 22 %, resp. o 45 %. Farmakokinetické zmeny v starobe sa vysvetľujú poklesom obličkovej funkcie a/alebo vnútornej enzymatickej výbavy jedinca.

Vzostup Cmax a AUC bol tiež zaznamenaný v prípade osôb v rôznych fázach renálnej insuficiencie a osôb s poškodením pečene (trieda B podľa Childa-Pugha). V skupine pacientov so srdcovým zlyhávaním sa preukázal rýchlejší nástup Cmax a väčšia AUC, avšak klírens bola v štúdii EPHESUS (Eplerenón Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) podobná výsledkom zdravých jedincov.

Tieto odchýlky v eliminačnom profile treba brať do úvahy pri voľbe vhodnej terapeutickej dávky, lebo eplerenón nie je možné odstrániť hemodialýzou. Regulácia dávky nie je potrebná v liečbe starších pacientov, ani osôb s miernym alebo stredne ťažkým ochorením pečene. Odporúča sa sledovanie hladiny draslíka (27).

KLINICKÉ SKÚSENOSTI

Eplerenón sa skúšal predovšetkým v liečbe chorých so srdcovým zlyhávaním po infarkte myokardu a chorých s hypertenziou.

SRDCOVÉ ZLYHÁVANIE

Štúdia EPHESUS (Eplerenón Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) mala za cieľ zhodnotiť efekt eplerenónu, selektívneho blokátora aldosterónových receptorov na morbiditu a mortalitu pacientov po akútnom infarkte myokardu komplikovaného s dysfunkciou ľavej komory a srdcovým zlyhávaním (29, 30). Išlo o randomizovanú dvojito slepú placebom kontrolovanú medzinárodnú multicentrickú štúdiu. Úvodná dávka eplerenónu bola 25 mg, cieľová 50 mg.

Do štúdie bolo zaradených 6632 pacientov na tretí až štrnásty deň po akútnom infarkte myokardu s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia (EF) < 40 %) a s preukázaným srdcovým zlyhávaním (symptómy srdcového zlyhávania sa nevyžadovali v prípade diabetikov). Priemerný vek 64 ± 11 rokov, 72 % mužov, 90 % belochov, priemerná EF 33 ± 6 %. Priemerná doba sledovania bola 16 mesiacov. Pacienti dostávali eplerenón 50 mg v jednej dennej dávke alebo placebo. Priemerná dávka eplerenónu na konci štúdie bola 43 mg.

Pridanie eplerenónu k štandardnej medikácii významne znížilo mortalitu a morbiditu chorých so systolickou dysfunkciou ľavej komory a známkami srdcového zlyhávania po akútnom infarkte myokardu (29, 31). Chorí, liečení eplerenónom mali 15-percentné relatívne zníženie úmrtnosti a 13-percentné zníženie kombinovaného cieľa kardiovaskulárnej smrti a hospitalizácie. Celková úmrtnosť pacientov, ktorí sa liečili eplerenónom, po jednom roku liečby bola 11,8 % a 13,6 % chorých dostávalo placebo (štandardnú terapiu). Neskoršie analýzy ukázali, že štatisticky významné zníženie mortality sa pozorovalo už na tridsiaty deň po randomizácii, v tejto dobe bola celková úmrtnosť pri liečbe eplerenónom 3,2 % a pre placebo 4,6 %, výskyt kardiovaskulárnej mortality bol na tridsiaty deň 8,6 % v prípade pacientov liečených eplerenónom a 9,9 % v skupine užívajúcej placebo (30).

Zníženie mortality bolo predovšetkým dôsledkom zníženia počtu náhlych úmrtí (4,9 % vs. 6,1 %, p = 0,03), nebol doložený štatisticky významný rozdiel v počte úmrtí na reinfarkty, srdcové zlyhávanie alebo cievnej mozgovej príhody. Počas štúdie sa pozorovalo významné zníženie počtu hospitalizácií pre zlyhávanie srdca (11,8 % vs. 13,3 %, p = 0,13) a skrátenie dĺžky hospitalizácie (8,6 vs. 10,3 dní, p = 0,013).

Eplerenón bol účinný v liečbe chorých s anamnézou hypertenzie (n = 4007), aj chorých s diabetom mellitus a srdcovým zlyhávaním (n = 1483). Chorí s hypertenziou mali celkovú úmrtnosť zníženú o 23 % (p = 0,001) a kombinovaný cieľ kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu o 16 % (p = 0,002) pri liečbe eplerenónom. Pacientom s diabetom mellitus a srdcovým zlyhávaním znížila liečba eplerenónom celkovú mortalitu o 15 %, kardiovaskulárnu mortalit a morbiditu o 17 % a kardiovaskulárnu mortalitu taktiež o 17 %.

Eplerenón bol rovnako účinný v liečbe chorých, ktorí podstúpili reperfúznu terapiu akútnej koronárnej príhody, aj chorých bez tejto liečby. Celková mortalita bola znížená o 19 % (p = 0,07) v prípade chorých s reperfúznou liečbou o 14 % (p = 0,037) a v skupine chorých bez reperfúznej liečby sa kardiovaskulárna morbidita a mortalita znížili o 17 % (p = 0,015) a 11 % (p = 0,037), kardiovaskulárna mortalita o 25 % (p = 0,023) a 14 % (p = 0,05).

Okrem klinického vyšetrenia je súčasťou diagnostiky i stanovenie sérového biomarkeru NT-proBNP (spoľahlivosť vyšetrenia NT-proBNP je 98 %). Jeho hodnota pri prijatí chorého odhaľuje nielen prítomnosť srdcového zlyhávania, ale i jeho prognózu. Hodnota pri prepúšťaní chorého zase svedčí o tom, ako úspešní sme boli pri jeho liečbe, ale poukazuje aj na rizikovosť pacienta v jeho ďalšom posthospitalizačnom období. Hovoríme o dôvodoch a výhodách vyšetrenia sérového NT-proBNP pri srdcovom zlyhávaní. Len včasná liečba a dostatočne intenzívna liečba srdcového zlyhávania (monitorovaná sérovými hodnotami NT-proBNP) vie zlepšiť stav chorého a jeho dlhodobú prognózu.

ZARADENIE DO SÚČASNEJ PALETY LIEČIV

Eplerenón sa dnes predovšetkým pre svoj vplyv na remodeláciu ľavej komory odporúča do kombinácie s inhibítormi ACE (pri intolerancii antagonistov AII) a s B-blokátorom v liečbe chorých s klinickými prejavmi srdcového zlyhávania po infarkte myokardu a ejekčnou frakciou ľavej komory ≤ 40 % a je v tejto indikácii uvedený vo všetkých odporúčaniach pre diagnostiku a liečby srdcového zlyhávania [34-37]. Limitáciou je, že v kombinácii s ďalšími blokátormi osi renín-angiotenzín-aldosterón (ACEI, antagonisty ATIII) sa môže objaviť zvýšený výskyt hyperkaliémie, a je potrebné hladinu draslíka monitorovať. Druhou významnou limitáciou je v súčasnosti cena.

Podľa amerických odporúčaní je eplerenón indikovaný všetkým chorým s elevácioU úseku ST v dôsledku infarktu myokardu, pokiaľ nie sú kontraindikácie, predovšetkým hyperkaliémie, renálnej insuficiencie a hypotenzie.

FARMAKOEKONOMIKA

Na základe výsledkov štúdie EPHESUS sa v Spojených štátoch a v Európe (Holandsko, Nemecko, Francúzsko a Španielsko) analyzovala efektívnosť nákladov (Cost-Effectiveness Analysis, CEA). Údaje o priamych medicínskych nákladoch sa zbierali perspektívne s využitím dát o miestnych nákladoch. Vykonalo sa tiež modelovanie za účelom zistenia prírastkových (inkrementálnych) nákladov spojených so zachráneným rokom života alebo s rokmi so zlepšenou kvalitou života QALY (Quality-Adjusted-Life-Year), s krivkami prežitia predpokladajúcimi rovnobežnosť po ukončení terapie.
Terapia eplerenónom bola počas štúdie v porovnaní s placebom spojená so získaním 0,0304 rokov života (11 dní). Na základe tejto štúdie je možné tvrdiť, že

užívanie eplerenónu po dobu 16 mesiacov v kombinácii so štandardnou terapiou je v liečbe pacientov po infarkte myokardu so systolickou dysfunkciou ľavej komory nákladovo efektívne vo všetkých uvedených krajinách pri porovnaní s placebom.

Vo všetkých sledovaných krajinách okrem Nemecka nedosahovalo viac ako 90 % inkrementálnych nákladov za získaný rok života hranicu 50-tisíc € **(Tab. 5)** (41).

INDIKÁCIE

Eplerenón sa v súčasnej dobe indikuje ako doplnok štandardnej terapie, zahŕňajúcej betablokátory na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbidity v liečbe stabilizovaných pacientov s dysfunkciou ľavej komory (LVEF ≤ 40 %) a s klinickými známkami srdcového zlyhávania po nedávno prekonanom infarkte myokardu a tiež ako doplnok k štandardnej optimálnej terapii na zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality a morbidity dospelých pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II (chronickým) a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVEF ≤ 30 %).

KONTRAINDIKÁCIE

Medzi absolútne kontraindikácie liečby eplerenónom patrí hladina draslíka > 5,5 mmol/l a klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min.

Eplerenón by sa nemal používať súčasne so soľami draslíka či ďalšími kálium šetriacimi diuretikami. Eplerenón je relatívne kontraindikovaný pri súčasnej liečbe látkami inhibujúcimi CYP3A4. Nie je k dispozícii dostatok informácií o bezpečnosti podávania eplerenónu v prípade gravidných a dojčiacich žien, preto sú gravidita a dojčenie relatívnou kontraindikáciou. Eplerenón sa nehodnotil v prípade detí.

NEŽIADUCE ÚČINKY

Tolerabilita sa posudzovala predovšetkým v štúdii EPHESUS a nenašiel sa rozdiel medzi eplerenónom a placebom v počte liečených pacientov, ktorým sa vyskytli nežiaduce účinky (78,9 % vs. 79,5 %). Najčastejšie boli hlásené kardiovaskulárne problémy (> 50 %), ktoré sa pravdepodobne týkali skôr základného ochorenia než medikácie (častejšie sa objavovali pacientom, ktorým sa podávalo placebo!). Pri liečbe eplerenónom sa vyskytlo o niečo viac gastrointestinálnych ťažkostí (p = 0,05). Pri podávaní placeba bolo zaznamenaných viac respiračných ťažkostí (p = 0,05), predovšetkým dýchavičnosť (p = 0,01). Nebol zaznamenaný rozdiel vo výskyte gynekomastie a jej celkový výskyt v obidvoch skupinách nepresiahol 1 %.

Pri liečbe eplerenónom sa vyskytlo menej metabolických abnormalít ako s placebom (17,2 % vs. 19,2 %, p = 0,03). Hypokaliémia hlásená riešiteľmi sa vyskytla významnejšie menej (0,5 % vs. 1,5 %, p < 0,001), obdobne ako laboratórne stanovená hypokaliémia vyžadujúca doplnky draslíka a / alebo hodnotu draslíka < 3,5 mmol / l (8,4 % vs. 13,1 %, p < 0,001). Menej častá bola aj hypoglykémia (0,6 % vs. 1,1 %, p = 0,04). Naopak hyperkaliémia nahlásená riešiteľmi bola častejšia po terapii eplerenónom (3,4 % vs. 2,0 %, p < 0,01), obdobne laboratórne stanovená hyperkaliémia definovaná ako hladina draslíka > 6,0 mmol/l (5,5 % vs. 3,9 %, p = 0,001). Dvanásť chorých v skupine liečenej eplerenónom a troch chorých v skupine s placebom museli hospitalizovať pre závažnú hyperkaliémiu, v placebovej skupine bola v prípade jedného chorého ako príčina úmrtia označená hyperkaliémia. Výskyt hyperkaliémie vykazoval tesnú súvislosť s funkciou obličiek, za hranicu s nutnou väčšou obozretnosťou sa považuje klírens kreatinínu < 50 ml/min. Po jednom roku liečby sa pozoroval väčší vzostup hladiny kreatinínu pri liečbe eplerenónom ako s placebom (+ 5,3 mmol/l vs. + 1,8 mmol/l, p < 0,001) aj draslíka (+ 0,3 mmol/l vs. + 0,2 mmol/l, p < 0,001). Ako nezávislé faktory predpovedajúce možnú hyperkaliémiu boli označené: zvýšená hladina draslíka pred liečbou, zvýšená hodnota kreatinínu, diabetes mellitus a podávanie antiarytmík. Úmrtia z možného dôvodu hyperkaliémie, vrátane náhlej smrti, sa však častejšie vyskytli v placebovej vetve (4,9 % vs. 6,1 %, p = 0,016). Po roku liečby bol vzostup krvného tlaku menej výrazný pri liečbe eplerenónom ako s placebom (+5/3 mm Hg v. + 8/4 mm Hg, p < 0,01).

LIEKOVÉ INTERAKCIE

Interakcie eplerenónu s inými liečivami súvisia s ovplyvnením hladiny draslíka a s metabolizmom prostredníctvom pečeňových mikrozomálnych enzýmov.

Eplerenón sa nemá podávať pacientom užívajúcim kálium, šetriace diuretiká a doplnky stravy s obsahom draslíka, pretože hrozí riziko hyperkaliémie. Hladina K + v sére > 5,5 mmol/l môže vyvolať veľmi závažné až fatálne arytmie.

Medzi klinicky najvýznamnejšie farmakokinetické interakcie eplerenónu patrí spoločné podanie silných inhibítorov cytochrómu P-450 3A4, napr. azolového antimykotika ketokonazolom. Samotný eplerenón je substrátom tohto enzýmu a neinhibuje ani izoenzýmy CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 a CYP2D6. V terapeutických dávkach nie je substrátom, ani inhibítorom P-glykoproteínu.

Pri podaní 100 mg eplerenónu súčasne s 200 mg ketokonazolu dochádza k takmer päťnásobnému zvýšeniu AUC eplerenónu. Eplerenón je kontraindikovaný v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, pre súčasné podanie s miernymi až strednými inhibítormi tohto enzýmu sa odporúča znížiť dávku eplerenónu na 25 mg. Grapefruitová

šťava farmakokinetiku eplerenónu významne neovplyvnila. Súčasné podanie silného induktora CYP3A4, napr. ľubovníka bodkovaného, znižuje AUC o tretinu. Súčasné podanie sa neodporúča ani s ostatnými silnými induktormi CYP3A4 (28).

Z liečiv, ktoré nebudú ovplyvňovať eplerenónom na úrovni pečeňových enzýmov, ale potenciálne môžu ovplyvniť jeho farmakokinetiku, je potrebné spomenúť liečivá so silnou väzbou na plazmatické bielkoviny (glibenklamid, warfarín) a liečivá s vysokým obličkovým klírensom, napr. Digoxín. Ovplyvnenie farmakokinetiky však nebolo pri žiadnej z týchto látok klinicky preukázané ako signifikantné (28).

DÁVKOVANIE

Ako cieľová dávka sa odporúča 50 mg eplerenónu raz denne. Liečba eplerenónom sa má začať dávkou 25 mg jedenkrát denne a postupne titrovať počas štyroch týždňov do cieľovej dávky. Liečba eplerenónom sa má začať v rozmedzí troch až štrnástich dní po prekonanom akútnom infarkte myokardu. Dávka sa musí titrovať s ohľadom na plazmatickú hladinu draslíka, ktorá by nemala presiahnuť 5,0 mmol/l.

LITERATÚRA

1. Dieterich, H. A., Wendt, C., Saborowski, F.: Cardioprotection by aldosterone receptor antagonists in heart failure: 1. The role of aldosteron in heart failure. Hum Physiol 2005; 31: 706-714.
2. Simpson, S. A., Tait, J. F., Wettstein, A. et al.: Isolierung eines neuen kristallisierten hormons aus nebennieren mit besonderer hoher wirksamkeit auf den mineralstoff wechsel. Experientia 1953; 9: 33-38.
3. Landau, R. L., Bergenstal, D. M., Lugibihl, A. B., Kascht, M. E.: The metabolic effects of progesteron in man. J Clin Endocrinol Metabo 1952; 15: 1194-1215.
4. Kagawa, C. M. et al.: Action of new Steroids blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterones on salt. Science 1957; 126: 1015-1016.
5. Carpenter, C., Davi,, J. O., Ayers, C. R.: Relation of renin, angiotenzin II and experimental renal hypertension to aldosterone secretion. J Clin Invest 1961; 40: 2026-2042.
6. Hutchinson, J. H., Porter, G. A.: Spirolacton inhibition of aldosterone induced nuclear RNA synthesis in toad urinary bladder. Res Comm Chem Path Pharm 1970; 1 (3): 363-369.
7. Greenblatt, D. J., Koch-Weser, J.: Adverse reactions to spironolakton: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. J Am Med Assoc 1973; 225: 40-43.
8. Corval, P., Michaud, A., Menard, J. et al.: Antiandrogenic effect of spirolactones: mechanism of action. Endocrinology 1979; 104: 1194-1200.
9. Huffman, D. H., Kampmann, J. P., Hignite, C. E., Azarnoff, D. L.: Gynecomastia induced in normal males by spironolakton. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 465-473.
10. de Gasparo, M., Joss, U., Ramjoue, H. P. et al.: Three new epoxy-spirolacton derivatives: characterization in vivo and in vitro. J Pharm Exp Ther 1987; 240: 650-656.
11. Garthawaite, S. M., McMahon, E. G.: The evolution of aldosterone antagonists. Mol Cell Endocrinol 2004; 217: 27-31.
12. Brilla, C., Pick, R., Tan, L. et al.: Remodeling of the right and left ventricles in experimental hypertension. Circ Res 1990; 67: 1355-1364.
13. Rocha, R., Rudolph, A. E., Frierdich, G. E. et al.: Aldosterone induces a vascular inflammatory phen type in the rat heart. Am J Physiol 2002; 283: H1802-H1810.
14. Frishman, W. H., Ster, C. T.: Aldosterone and aldosterone antagonists in systemic hypertension. Curry hypertenzia Rep 2004; 6: 195-200.
15. Ster, C. T., Koenig, S., Lee, D. Y. et al.: Aldosterone and aldosterone antagonists in cardiovascular disease. Heart Disease 2003; 5: 102-118.
16. Garthawaite, S. M., McMahon, E. G.: The evolution of aldosterone antagonists. Mol Cell Endocrinol 2004; 217: 27-31.
17. Medard, J.: The 45-year story of the Developement of an antialdosterone more specific than spironolakton. Mol Cell Endocrinol 2004; 217: 45-52.
18. Rogerson, F. M., Yao, Y., Smith, B. J., Fuller, P. J.: Differences in the determinants of eplerenon, spironolakton and aldosterone binding to the mineralocorticoid receptor. Clin Exp Pharm Phys 2004; 31: 704-709.
19. Barr, S. K., Lang, C. C., Hanson, J. et al.: Effects of adding spironolakton to an angiotenzin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 1259-1265.
20. Santos, J., Planas, R., Pardo, A. et al.: Spironolakton alone or in combination with furosemid in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003; 39: 187-192.
21. Weinberger, M. H., Roniker, B., Krause, S. L., Weiss, R. J.: Eplerenon, a selective aldosterone blocker, in mild to moderate hypertension. Am J hypertenzia 2002; 15: 709-716.
22. Weber, K. T., Brilla, C. G.: Pathological Hypertrophy and Cardiac Interstitium: Fibrosis and renin-angiotenzin-aldosterone system. Circ 1991; 83: 1849.
23. Pessina, A. C., Sacchetto, A., Rossi, G. P.: Left Ventricular Anatomy and Function in Primary Aldosteronism and Renovascular Hypertension. Hypertension and the Heart, Eds.,

Zanchetta, A. et al.: New York, Plenum, 1997.
24. Duprez, D. A., Bauwens, F. R., De Buyzere, M. L.: Influence of Arterial Blood Pressure and aldosterone on Left Ventricular Hypertrophy in Moderate Essentials Hypertension. Am J Cardiol 1993; 71: 17A.
25. Delyani, J. A., Rocha, R., Cook, C. S. et al.: Eplerenon: a selective aldosterone receptor Antagonist (SARA). Cardiovasc Drug Rev 2001; 19: 185-200.
26. Fraccarollo, D., Galuppo, P., Hildemann, S. et al.: Additive improvement of left ventricular remo-Deling and neurohormonal activation by aldosterone receptor Blockade with eplerenon and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1666-1673.
27. Cook, S. K., Berry, L. M., Biblia, R. H. et al.: Pharmacokineticcs and metabolism of [14C] eplerenon after oral administration to humans. Drug metabo Dispose 2003; 31: 1448-1455.
28. Keating, G. M., Plosker, G. L.: Eplerenon: A review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after acute myocardial infarction. Drugs 2004; 64: 2689-2707.
29. Pitt, B., Remmy, W., Zannad, F. et al.: (For the EPHESUS). Eplerenon, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-1321.
30. Pitt, B., Remmy, W., Zannad, F. et al.: (For the EPHESUS). Eplerenon reduced mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. Jacco 2005, 46: 425-431.
31. Vítovec, J., Špinar, J.: Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha, Grada 2004.
32. Williams, G. H., Burgess, E., Kolloch, R. E. et al.: Efficacy of eplerenon vs. enalapril as monotherapy in systemic hypertension. Am J Cardiol 2004; 93: 990-996.
33. Pitt, B., Reichek, N., Willenbrock, R. et al.: Effects of eplerenon, enalapril and eplerenon/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular Hypertrophy: the 4E-left ventricular Hypertrophy study. Circulation 2003; 108: 1831-1838.
34. Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H. et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-1140.
35. Nieminen, M. S., Boehm, M., Cowie, M. R. et al.: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Eur Heart J 2005; 26: 383-416.
36. Špinar, J., Špinarová, L., Hradec, J. et al.: Odporúčania pre diagnostiku a liečbu chronického srdcového zlyhania. Cor Vasa 2006; (V tlači).
37. Špinar, J., Jánsky, P., Kettner, J., Málek, I.: Odporúčania pre diagnostiku a liečbu akútneho srdcového zlyhania. Cor Vasa 2006; 48: K3-31.
38. Cífková, R., Horúci, K., Widimský, J. sr. et al.: Odporúčania diagnostických a liečebných postupov u arteriálnej hypertenzie – verzia 2004. Odporúčania Českej spoločnosti pre hypertenziu. Vnútorné liek 2004; 50: 709-722.
39. Chobanian, A. V.: JNC 7 Express. NIH publication 2003; 03-5233: 1-52.
40. Zanchetta, A. for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. hypertenziou 2003; 21: 1011-1023.
41. Croom, K. F., Plosker, G. L.: Eplerenon: A pharmacoeconomic review of its use in patients with post-myocardial infarction heart failure. Pharmacoeconomics 2005; 23: 1057-1072.
42. Takeda, Y.: Pleiotropic Actions of aldosterone and the Effects of eplerenon, a Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist. Hypertenzia Res 2004; 27: 781-789.
43. Pitt, B, Remme, W., Zannad, F. et al.: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309–1321.
44. Pitt, B., Reichek, N., Willenbrock, R. et al.: Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrofphy study. Circulation 2003; 108: 1831–1838.
45. Murín, J.: Dnešné výzvy srdcového zlyhávania. Revue medicíny v praxi. 12, 2014; 2, s.16
46. Murín, J., Pernický, M., Kiňová, S.: Srdcové zlyhávanie – dá sa liečiť ovplyvnením kardiálneho metabolizmu? Vnitřní lékařství 2014, 60, 5-6, s.437-441.
47. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G. et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J. doi: 10.1016/j. ejheart. 2008.08.005
48. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M. et al.: Heart Disease and stroke Statistics 2011 Update: a report from AHA. Circulation 2011;123:e18-e209.
49. Zannad, F., Radauceanu, A.: Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. Heart Fail Rev 2005;10:71-78.

Kontakt:
MUDr. Juraj Bodnár, CSc.
Arytmologická ambulancia
I. interná klinika
Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice
Rastislavova 43
040 01 Košice
e-mail: bodnarjm@netax.sk

prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC,
MUDr. Marcela Boháčeková,
Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s., Bratislava

Súčasný pohľad na diagnostiku pľúcnej hypertenzie. Kľúčové metódy

Current view of the diagnosis of pulmonary hypertension. Key methods

prof. Iveta Šimková, M. D., CSc., FESC, FACC, Marcela Boháčeková, M. D., University Department of Cardiology and Angiology of the Faculty of Medicine of the Slovak Medical University and the National Institute of Cardiovascular Diseases, Inc., Bratislava

SÚHRN

Pľúcna hypertenzia (PH) je syndróm, ktorý sa v drvivej väčšine vyskytuje v rámci širokého spektra chorôb, najmä kardiovaskulárnych a respiračných, resp. raritne je primárnym zriedkavým ochorením. Diagnostický proces PH pozostáva z celej škály náročných vyšetrení, ktorých cieľom je PH detegovať, kvantifikovať a zatriediť do aktuálne platnej klasifikácie, zhodnotiť pľúcnu hemodynamiku a záťažovú kapacitu. Najdôležitejšími článkami tohto procesu sú echokardiografia, najmä však pravostranná srdcová katetrizácia, keďže definícia PH hovorí o zvýšení stredného tlaku v a. pulmonalis ≥ 25 mm Hg meraného v pokoji počas katetrizácie srdca. Táto invazívna metóda, ako aj špecifiká manažmentu niektorých foriem PH, viažu finálny diagnostický krok a špecifickú liečbu PH na kardiocentrá.

Kľúčové slová: pľúcna hypertenzia, diagnostika

SUMMARY

Pulmonary hypertension (PH) is a syndrome that is overwhelmingly present in a wide range of diseases, particularly cardiovascular and respiratory, or exceptionally it is a primary rare disease. PH diagnostic process consists of a full range of difficult examinations, which are aimed to detect, quantify and classify PH in the currently valid classification, and to evaluate pulmonary hemodynamics and exercise capacity. The most important elements of this process are echocardiography, but especially the right heart catheterization, since definition of PH speaks of an increase of mean pressure in a. pulmonalis ≥ 25 mm Hg measured at rest during heart catheterization. This invasive method as well as the specifics of management of certain PH forms limits the final diagnosis and the specific treatment of PH to cardio-centres.

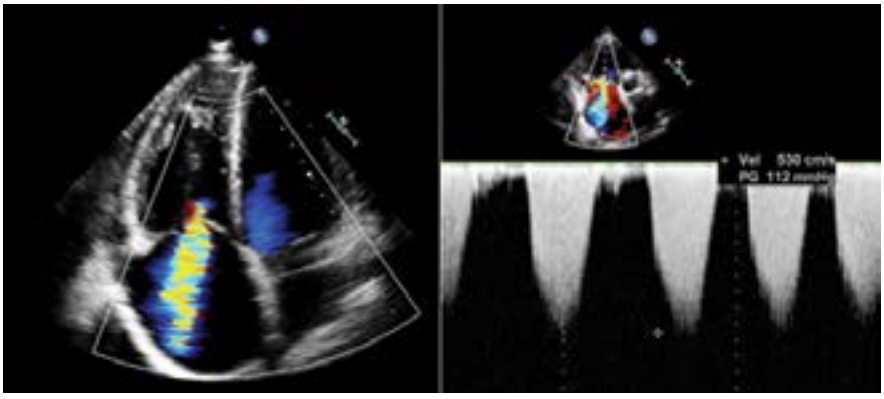
Key words: pulmonary hypertension, diagnostics

Pľúcna hypertenzia (PH) je syndróm, ktorý sa v drvivej väčšine vyskytuje v rámci širokého spektra chorôb, najmä kardiovaskulárnych a respiračných, resp. raritne je primárnym zriedkavým ochorením. Experti v oblasti PH zabezpečujú systematický update vedomostí, inováciu diagnostických a liečebných postupov, a to cestou svetových sympózií (World Symposium on Pulmonary hypertension – posledné v Nice v roku 2013) a súčasne formou odporúčaných postupov odborných spoločností – Európskej kardiologickej (ESC) a Európskej respirologickej spoločnosti (ERS) (posledné odporúčania v roku 2015). Tento dokument sme za Slovenskú kardiologickú spoločnosť revidovali a slovenský preklad vreckovej podoby bude pre slovenských kardiológov dostupný koncom roka 2016. Aktuálny diagnostický proces PH pozostáva z celej škály náročných vyšetrení, ktorých cieľom je PH detegovať, kvantifikovať a zatriediť do aktuálne platnej klasifikácie (trieda 1 – 5) **(Tab. I)**, zhodnotiť pľúcnu hemodynamiku a záťažovú kapacitu. Rôzne vyšetrovacie metódy sa kombinujú do diagnostických postupov, ktoré sa z praktických dôvodov delia do štyroch fáz **(Obr. I)**:

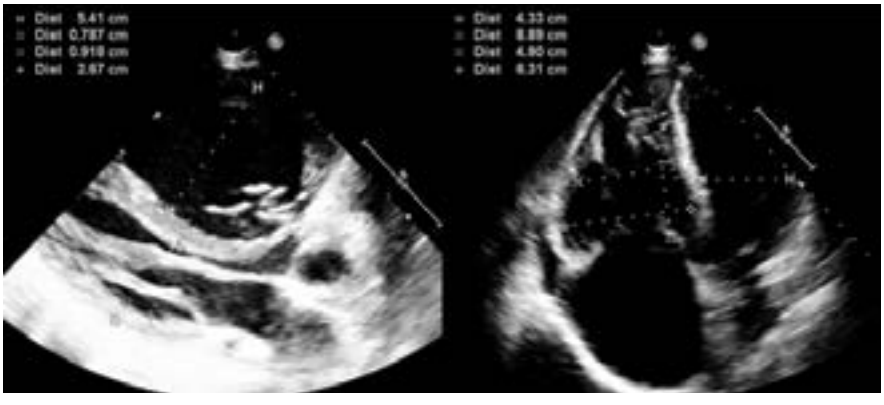
1. Podozrenie na PH, opierajúce sa o klinický obraz, vrátane anamnestických údajov a príznakov typických pre PH. Do tejto fázy patrí aj skríning PH v rizikových skupinách (prvostupňoví príbuzní pri familiárnej PAH, VCHS, sklerodermia, portálna hypertenzia) **2. Detekcia a zhodnotenie závažnosti PH:** klinické vyšetrenie, EKG, rtg. hrudníka, transtorakálna echokardiografia (TTE), pravostranná srdcová katetrizácia, testy záťažovej kapacity (ergospirometria, šesťminútový test chôdzou – 6MWT), brain natriuretic peptid (BNP).

3. Identifikácia typu a skupiny PH (Tab. I): funkčné vyšetrenie pľúc, zhodnotenie artériových plynov, ventilačno-perfúzny pľúcny sken a pomocou zobrazovacích diagnostických metód (CT a MR hrudníka, pľúcna angiografia). Vyplývajúc z **definície PH: „zvýšenie stredného tlaku v a. pulmonalis ≥ 25 mmHg meraného v pokoji počas pravostrannej srdcovej katetrizácie“ je táto diagnostická invazívna metóda spomedzi všetkých vyššie uvedených vyšetrení zlatým štandardom, nevyhnutnou, takpovediac povinnou metódou**, teda „conditio sine qua non“ v diagnostickom algoritme. **Klinický obraz** závisí od pokročilosti choroby, tým od stupňa preťaženia pravej komory. Je výsledkom kombinácie:

- **prejavov PH**, a to typických: progredujúca námahová dýchavičnosť, nevýkonnosť až celková slabosť a unaviteľnosť, anginózna bolesť, palpitácie, synkopa, prípadne zachrípnutie či kašeľ,
- **fyzikálnych znakov PH** (akcentovaná druhá ozva nad a. pulmonalis, systolický šelest trikuspidálnej či pulmonálnej regurgitácie, hepatomegália, ascites, periférne edémy), ako aj rtg. a EKG znakov dilatácie a preťaženia pravej komory
- **nálezov charakteristických pre vyvolávajúcu príčinu PH** (napr. VCHS, systémové ochorenie spojiva, chronická obštrukčná choroba pľúc, mitrálna stenóza),
- **anamnestických** údajov či nálezov, špecifických **pre danú kategóriu PH** (anamnéza prekonanej pľúcnej embólie pri chronickej tromboembolickej PH - CTEPH, cirhóza pečene pri portopulmonálnej pľúcnej artériovej hypertenzii – PAH).



Obrázok 1. Trikuspidálna regurgitácia a vrcholový gradient trikuspidálnej regurgitácie. Tlak v a. pulmonalis, ktorý je ekvivalentom tlaku v pravej komore (v prípade, že nie je prítomná stenóza a. pulmonalis) sa odhaduje z dopplerovsky nameranej rýchlosti regurgitačného toku (B) trikuspidálnej regurgitácie (A).



Obrázok 2. Tlakové preťaženie pravej komory (parasternálna dlhá os (A), apikálna 4-dutinová projekcia (B), index excentricity (C)). Obraz ťažkého tlakového preťaženia pravej komory s dilatáciou pravej komory (pomer pravej komory a ľavej komory > 1)(A,B) a D-tvarom pravej komory v systole aj diastole (index excentricity > 1) (C).

Tabuľka 1: Nová klasifikácia pľúcnej hypertenzie (Odporúčania ESC 2015) (novinky sú vyznačené namodro)

1. Pľúcna artériová hypertenzia (PAH)

- **1.1 Idiopatická PAH**
- **1.2 Hereditárna**
  - BMPR2 mutácie familiárne / izolované
  - ostatné mutácie
- **1.3 Indukovaná liekmi a toxínmi**
- **1.4 Asociovaná s**
  - 1.4.1 chorobami spojivového tkaniva
  - 1.4.2 HIV infekciou
  - 1.4.3 portálnou hypertenziou
  - 1.4.4 vrodenými chybami srdca – nová subklasifikácia
  - 1.4.5 schizostomiázou

1´. Pľúcna venookluzívna choroba (PVOD) / pľúcna kapilárna hemagiomatóza (PCH)

1´´. Perzistujúca PH novorodencov

2. Pľúcna hypertenzia spôsobená chorobami ľavého srdca

- **2.1 Systolická dysfunkcia**
- **2.2 Diastolická dysfunkcia**
- **2.3 Chlopňové chyby**
- **2.4 Vrodená/získaná obštrukcia vtokovej a výtokovej časti ľavého srdca a kongenitálne kardiomyopatie**
- **2.5 Vrodená stenóza pľúcnych vén**

3. PH spôsobená respiračnými chorobami a/alebo hypoxémiou

- **3.1 Chronická obštrukčná choroba pľúc**
- **3.2 Intersticiálne pľúcne choroby**
- **3.3 Iné pľúcne choroby so zmiešanou reštrikciou a obštrukciou**
- **3.4 Obštrukčné spánkové apnoe**
- **3.5 Choroby spojené s alveolárnou hypoventiláciou**
- **3.6 Chronická výšková hypoxia**
- **3.7 Vývojové pľúcne choroby**
  - 3.7.1 Vrodená hernia bránice
  - 3.7.2 Bronchopulmonálna dysplázia
  - 3.7.3 Alveolárna kapilárna dysplázia
  - 3.7.4 Alveolárna kapilárna dysplázia s misalignment pľúcnych vén
  - 3.7.5 Hypoplázia pľúc
  - 3.7.6 Abnormality surfaktantových proteínov
  - 3.7.7 Glykogenóza pľúcneho interstícia
  - 3.7.8 Pľúcna alveolárna proteinóza
  - 3.7.9 Pľúcna lymfangiektázia

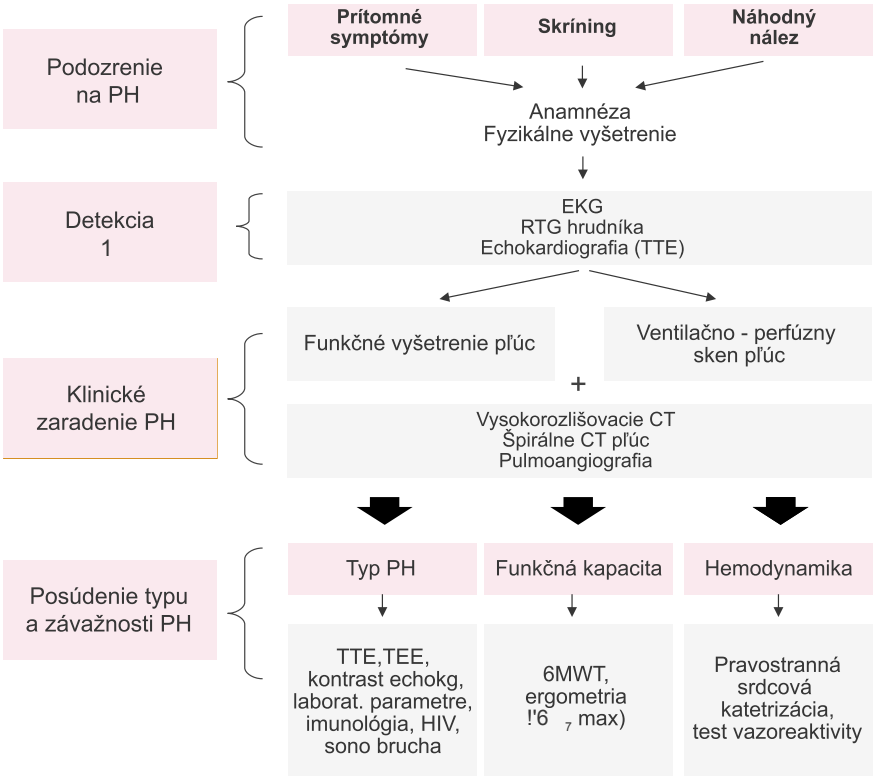
4. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH) a iné obštrukcie a. pulmonalis

- **4.1 CTEPH**
- **4.2 Iné obštrukcie a. pulmonalis**
  - 4.2.1 Angiosarkóm
  - 4.2.2 Iné intravaskulárne tumory
  - 4.2.3 Arteritída
  - 4.2.4 Vrodené stenózy a. pulmonalis
  - 4.2.5 Hydatidóza

5. PH s nejasným / multifaktoriálnym mechanizmom vzniku

- **5.1 Hematologické choroby: myeloproliferácia, splenektómia, chronické hemolytické anémie**
- **5.2 Systémové choroby: sarkoidóza, histiocytóza X, LAM, neurofibromatóza, vaskulitidy**
- **5.3 Metabolické choroby: tezaurizmózy,m. Gaucher, choroby štítnej žľazy**
- **5.4 Ostatné: segmentálna PAH, tu obštrukcia, fibrotizujúca mediastinitida, CHRI**

Schéma 1.: Diagnostický algoritmus pľúcnej hypertenzie



PH – pľúcna hypertenzia, TTE/TEE – transtorakálna / transezofágová echokardiografia, 6MWT – 6 - minútový test chôdzou

Symptómy majú jasný patofyziologický podklad. Typickým znakom je skutočnosť, že symptómy sú provokované námahou, v pokoji sa vyskytujú len v pokročilom štádiu ochorenia. Po analýze anamnestických údajov a klinického obrazu sa v ďalšom diagnostickom kroku spravidla používa **echokardiografia.** Táto neinvazívna metóda zohráva centrálnu úlohu v diagnostike, keďže dokáže:

1. vysloviť **podozrenie na PH s určitým stupňom pravdepodobnosti (Tab. 2, 3),**
2. zhodnotiť **pravú komoru v zmysle jej tlakového preťaženia, a teda hemodynamických** dôsledkov PH,
3. monitorovať **vývoj PH, efekt liečby**,
4. **predikovať prognózu** na základe echokardiografických prognostických ukazovateľov a
5. v určitých situáciách PH aj klasifikovať, a teda slúžiť aj ako **diferenciálne-diagnostický nástroj** (vrodené chyby srdca, choroby ľavého srdca).

1. Echokardiografická pravdepodobnosť PH môže byť **nízka, stredne vysoká a vysoká** a odhaduje sa na základe:

- vrcholovej rýchlosti trikuspidálnej regurgitačnej trysky **(Tab. 2)** a **(Obr. 1)** a prítomnosti ďalších echokardiografických „znakov PH“: pomer diametru pravej a ľavej komory, index excentricity, pohyb interventrikulárneho septa, prúdenie výtokovým traktom pravej komory, včasne diastolická rýchlosť pulmonálnej regurgitácie, diameter a. pulmonalis a dolnej dutej žily s jej inspiračnou redukciou, plocha pravej predsiene **(Tab. 3)** a **(Obr. 2, 3 a 4)**.

Echokardiografická pravdepodobnosť PH sa v prípade symptomatických pacientov s podozrením na PH **(Tab. 2)**, do ktorej sú pacienti kategorizovaní podľa vrcholovej rýchlosti trikuspidálnej regurgitačnej trysky a echokardiografických znakov PH, využíva pre ďalší manažment pacientov s PH a líši sa **prítomnosťou** alebo **neprítomnosťou** rizikových faktorov PAH alebo CTEPH **(Tab. 4)**:

- V prípade pacientov s **nízkou** pravdepodobnosťou PH a **bez rizikových faktorov** PAH alebo CTEPH by sa malo pátrať po inej diagnóze, v prípade **výskytu rizikových faktorov** by malo nasledovať pravidelné echokardiografické sledovanie pacientov, a to v triede IIa C podľa odporúčaní ESC.
- V prípade pacientov so **stredne vysokou** pravdepodobnosťou PH a **bez rizikových faktorov** by sa malo pátrať po inej diagnóze, ale za pravidelných echokardiografických kontrol, v prípade **výskytu rizikových faktorov** by sa malo v diagnostickom algoritme PH pokračovať, a to vrátane metódy na definitívne postavenie diagnózy PH, t. j. pravostrannej katetrizácie srdca (v triede IIa B).
- V prípade pacientov s **vysokou** pravdepodobnosťou PH **bez ohľadu na prítomnosť** či **neprítomnosť riziko-**

Tabuľka 2: Echokardiografická pravdepodobnosť PH symptomatických pacientov s podozrením na PH (PH: pľúcna hypertenzia)

Vrcholová rýchlosť trikuspidálnej regurgitácie (m/s)	Iné echokardiografické „znaky PH“	Echokardiografická pravdepodobnosť PH
≤ 2,8 alebo nemerateľná	nie	NÍZKA
≤ 2,8 alebo nemerateľná	áno	STREDNÁ
2,9 – 3,4	nie	STREDNÁ
2,9 – 3,4	áno	VYSOKÁ
> 3,4	nie sú potrebné	VYSOKÁ

Tabuľka 3: Ostatné echokardiografické „znaky PH"

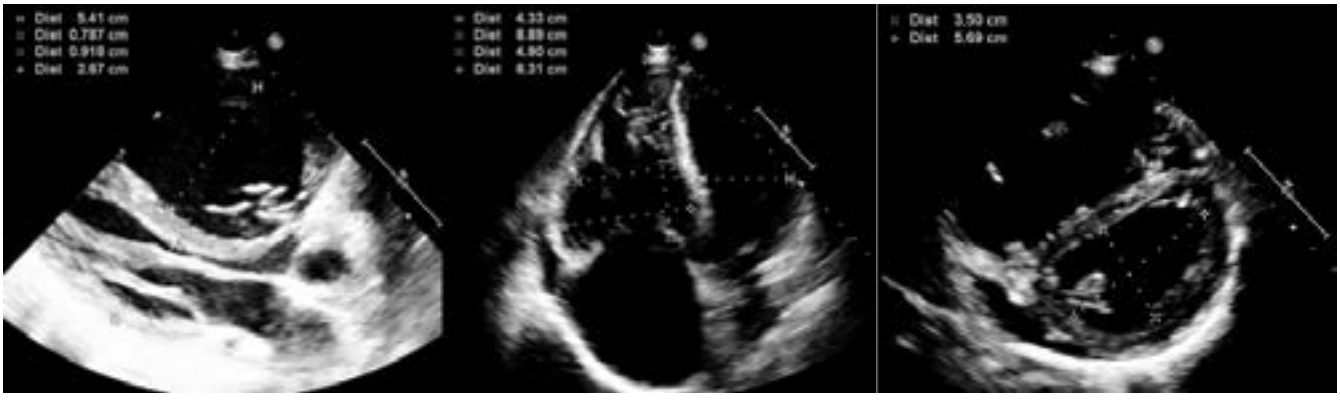
Srdcové komory	A. pulmonalis (AP)	Dolná dutá žila, pravá predsieň (DDŽ, PP)
Pomer PK/ĽK > 1 (Obr. 2)	Akceleračný čas < 105 msec, a/alebo mezosystolický zárez	DDŽ > 21 mm s inspiračnou redukciou/ kolapsom
IE ĽK > 1,1 v systole a/alebo v diastole (Obr. 2)	Včasne diastolická rýchlosť pulmonálnej regurgitácie > 2,2 m/s (Obr. 3)	Plocha PP (end–systolická) > 18 cm^2 (Obr. 4)
Plochý pohyb IVS (Obr. 2)	Diameter AP > 25 mm (Obr. 4)	

PK: pravá komora, ĽK: ľavá komora, IVS: interventrikulárne septum, IE: index excentricity, AP: a. pulmonalis, DDŽ: dolná dutá žila, PP: pravá predsieň

vých faktorov PAH či CTEPH sa odporúča v diagnostickom algoritme PH pokračovať, vrátane pravostrannej katetrizácie srdca.

Echokardiografické neinvazívne hodnotenie tlaku v pľúcnici v praxi vychádza zo skutočnosti, že systolický tlak v pľúcnici (sPAP) je ekvivalentom systolického tlaku v pravej komore za predpokladu, že nie je prítomná stenóza pulmonálnej chlopne, ani stenóza na úrovni výtoku z pravej komory a ani odstupová stenóza vetiev a. pulmonalis. Systolický tlak (sPAP) sa odhaduje zo súčtu vrcholového gradientu trikuspidálnej regurgitácie **(Obr. 1)**, ktorý sa vypočíta pomocou modifikovanej Bernoulliho rovnice (gradient trikuspidálnej regurgitácie = 4 x VTR2 (vrcholová rýchlosť trikuspidálnej regurgitačnej trysky)) a tlaku v pravej predsieni. Tlak v pravej predsieni sa nedá priamo odmerať, ale hodnotí sa na základe šírky dolnej dutej žily a prítomnosti či neprítomnosti respiračných variácií.Stredný tlak v pľúcnici (mPAP) sa môže vypočítať pomocou štandardnej rovnice: mPAP = dPAP + 1/3 (sPAP - dPAP). V tejto rovnici sa diastolický tlak v a. pulmonalis (dPAP) kalkuluje opäť pomocou Bernoulliho rovnice, avšak namiesto gradientu trikuspidálnej regurgitácie sa do rovnice dosadí enddiastolický gradient odvodený z enddiastolickej rýchlosti pulmonálnej regurgitácie. Inou možnosťou pre výpočet mPAP je pomocou vrcholovej rýchlosti pulmonálnej regurgitácie a z nej kalkulovaného vrcholového gradientu pulmonálnej regurgitácie, ktorý dobre koreluje s mPAP **(Obr. 3)**. **Nepriamo** sa tlak v a. pulmonalis odhaduje z rýchlostného profilu prúdenia výtokovým traktom pravej komory, ktorý sa pri PH kvalitatívne mení **(Obr. 5)**. Dochádza k zmene tvaru prúdenia:

- pri normálnom tlaku v a. pulmonalis má krivka zaoblený symetrický tvar **– typ krivky I**,
- so zvyšovaním tlaku v a. pulmonalis sa akceleračný čas skracuje a deceleračný predlžuje; krivka sa stáva nesymetrickou **– typ krivky II**,
- ťažká PH vyvolá mezosystolické spomalenie a telesystolické zrýchlenie; krivka nadobúda tvar písmena W s mezosystolickým zárezom **– typ krivky III**. Polohu mezosystolického zárezu je možné kvantitatívne vyjadriť pomocou tzv. notch ratio (NR) – (pomer časových intervalov: t1 – pred mezosystolickým zárezom a t2 – za mezosystolickým zárezom), pričom NR > 1 predpokladá distálne lokalizovanú obštrukciu v pľúcnom riečisku **(Obr. 5)**. Táto metóda sa ukazuje ako sľubná pre hodnotenie podie-



Obrázok 3. Pulmonálna regurgitácia (A) (včasne diastolický, enddiastolický gradient pulmonálnej regurgitácie (B)). Hodnotenie stredného tlaku v a. pulmonalis pomocou vrcholovej rýchlosti jetu pulmonálnej regurgitácie a z nej kalkulovaného vrcholového (včasne diastolického) gradientu pulmonálnej regurgitácie a diastolického tlaku v a. pulmonalis pomocou enddiastolického gradientu na pulmonálnej chlopni.

lu periférnej a centrálnej obštrukcie na celkovej pľúcnej cievnej rezistencii.

2. Echokardiografické hodnotenie tlakového preťaženia pravej komory s dilatáciou pravých oddielov srdca, tvarom ľavej komory pripomínajúcim písmeno D, príp. s hypertrofiou voľnej steny pravej komory ukazuje **obrázok 2**. Ľavá komora je zatlačená veľkou pravou komorou pri súčasne prítomnom paradoxnom pohybe komorového septa. V prípade pacientov s PH je hodnotenie systolickej funkcie pravej komory mimoriadne dôležité aj z pohľadu prognózy, a to na základe TAPSE (amplitúda systolickej exkurzie trikuspidálneho anulu z angl. tricuspid annulus plane systolic excursion), pomocou farebného tkanivového dopplera – vlny S' a FAC (fractional area change). Ďalej prítomnosť perikardiálneho výpotku **(Obr. 2)**. resp. jeho dynamika (progresia / regresia) predstavuje ďalší významný prognostický ukazovateľ. Tieto echokardiografické parametre majú pri hodnotení PH nielen prognostický potenciál, ale zároveň sa ukazujú ako spoľahlivé ukazovatele pre sledovanie efektu terapie, ako to vidno na obrázku 6. Ide o nášho pacienta s CTEPH s evidentným ťažkým tlakovým preťažením pravej komory **(Obr. 6A)**, v prípade ktorého dochádza prakticky k normalizácii veľkosti pravostranných oddielov po ústupe tlakového preťaženia vďaka úspešnej pľúcnej endarterektómii **(Obr. 6B)**.

3. – 4. Echokardiografické monitorovanie tak PH, ale aj prediktívnych faktorov ako funkcia pravej komory, plocha pravej predsiene, perikardiálny výpotok dovoľuje odhadovať vývoj choroby, efektívnosť liečby a potrebu jej ďalšieho vyťaženia, ďalej predikovať prognózu pacienta. Echokardiografia v diagnostickom algoritme PH teda zohráva v početných smeroch nezastupiteľnú rolu. Jej kľúčovým poslaním je rozhodnúť na základe echokardiografickej pravdepodobnosti o ďalšom diagnostickom postupe **(Tab. 4)**, predovšetkým o potrebe invazívneho vyšetrenia srdca a centrálnej hemodynamiky, ktoré sú pre diagnózu PH nevyhnutné.

Tabuľka 4: Diagnostický manažment podľa echokardiografickej pravdepodobnosti PH u symptomatických pacientov s/bez rizikových faktorov PAH / CTEPH

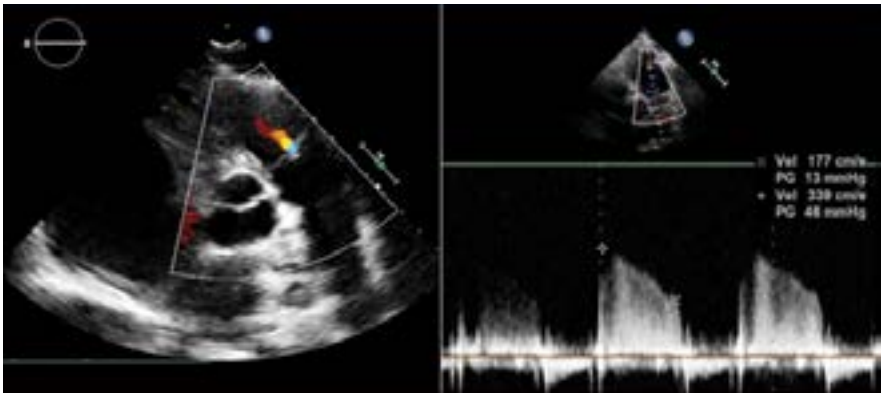
Echokg pravdepodobnosť PH	Bez rizikových faktorov PAH /CTEPH	S rizikovými faktormi PAH / CTEPH
NÍZKA	Uvažovať o inej diagnóze **IIa C**	Zvážiť echokg sledovanie **IIa C**
STREDNÁ	1. Uvažovať o inej diagnóze a echokg sledovaní **IIa C** 2. Zvážiť ďalšie vyšetrovanie PH **IIb**	Zvážiť ďalšie vyšetrovanie PH (vrátane pravostrannej katetrizácie) **IIa B**
VYSOKÁ	Odporúča sa ďalšie vyšetrovanie PH (vrátane pravostrannej katetrizácie) **I C**	Odporúča sa ďalšie vyšetrovanie PH (vrátane pravostrannej katetrizácie) **I C**

Echokg: echokardiografická, PH: pľúcna hypertenzia, PAH: pľúcna artériová hypertenzia, CTE PH: chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia

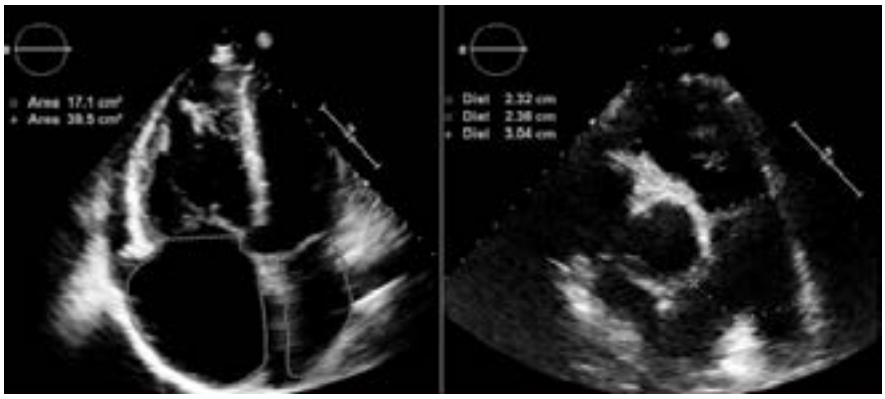
Pravostranná katetrizácia srdca, ako sme už vyššie uviedli, má v diagnostike PH aj dnes rozhodujúcu a nezastupiteľnú úlohu, keďže PH je katétrovou diagnózou. Znamená to, že **pravostranná katetrizácia** je pre diagnózu PH „conditio sine qua non" a aj odporúčania ESC ju uvádzajú v triede I C. Jedine invazívne, teda krvavou metódou je možné:

- exaktne a spoľahlivo zmerať pľúcne tlaky na jednotlivých úrovniach vrátane zaklineného, a tak dovolí diferencovať prekapilárnu a postkapilárnu zložku a určiť hemodynamický typ PH (trieda I C),
- výpočet pľúcnej cievnej rezistencie (PVR), kde sa pre diagnózu PAH vyžaduje hodnota PVR > 3 W. j.,
- testovať pľúcnu vazoreaktivitu (pri idiopatickej a hereditárnej PAH) (trieda I C),
- komplexnejšie hodnotenie centrálnej hemodynamiky, najmä pri VCHS (trieda I C).

Pravostranná katetrizácia sa štandardne realizuje Seldingerovou metódou cestou v. femoralis com. alebo v. jugularis int. pomocou plávajúceho balónikového Swan-Ganzovho katétra. Podľa potreby sa používa aj celé armamentárium ďalších špeciálnych katétrov v závislosti od toho, na aké otázky má vyšetrenie odpovedať. Táto invazívna kardiologická diagnostic-



Obrázok 4. Plochy predsení, diameter a. pulmonalis. Obraz ťažkej dilatácie pravej predsiene (A) a dilatácie a. pulmonalis a jej vetiev (B) u pacienta s ťažkou pľúcnou hypertenziou.



Obrázok 5. Notch ratio (NR) (upravené podľa 118). Hodnotenie uloženia zárezu v priebehu mezosystolickej decelerácie pľúcneho prietoku, t1/t2 - pomer časových intervalov.

ká metóda vyžaduje adekvátny tréning a skúsenosť. Jej dostupnosť je preto relatívne limitovaná, na Slovensku na šiestich pracoviskách, a teda aj podrobnejšia analýza prekračuje rámec tohto príspevku. I napriek invazívnosti tejto diagnostickej metódy, ako aj možných komplikácií, jedine toto vyšetrenie potvrdí diagnózu PH, stanoví jej závažnosť, ďalej dovolí určiť exaktný hemodynamický typ PH (prekapilárna, postkapilárna a kombinovaná post- a prekapilárna) meraním tak tlakov v a. pulmonalis a súčasne zaklineného tlaku a diastolického pulmonálneho gradientu (trieda I C). V kombinácii s ďalšími diagnostickými metódami (funkčné vyšetrenie pľúc, HRCT, scintigrafia pľúc, CT pulmoangiografia, laboratórne a imunologické vyšetrenia) je možné triedu PH presne klasifikovať **(Tab. 1)**. Po exaktnej klasifikácii nasleduje určenie príslušnej liečby PH, vrátane špecifickej pri PAH a CTEPH (trieda I C).

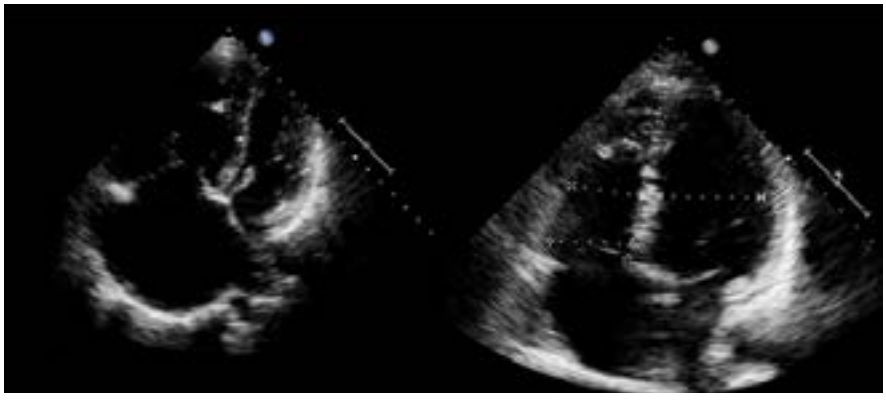
ZÁVER

PH je syndróm vyskytujúci sa v širokej škále ochorení a teda vyžaduje pomerne komplikovaný diagnostický algoritmus. Najdôležitejšími článkami tohto procesu je jednak pomerne široko dostupná echokardiografia, najmä však pravostranná srdcová katetrizácia, keďže definícia PH hovorí o zvýšení stredného tlaku v a. pulmonalis ≥ 25 mmHg meraného v pokoji počas katetrizácie srdca. Táto invazívna metóda, nevyhnutná na potvrdenie diagnózy PH, najmä však špecifiká diagnosticko-liečebného manažmentu niektorých zriedkavých foriem PH, vyžadujú centralizáciu pacientov do špecializovaných centier (trieda I B), ktorých skúsenosti, ako aj technická vybavenosť umožňujú poskytovanie starostlivosti na potrebnej odbornej úrovni. V našich podmienkach ide o tri ústavy špecializujúce sa na liečbu kardiovaskulárnych chorôb. Odhliadnuc od toho však detekcia pacientov s PH je v rukách širšej medicínskej verejnosti, predovšetkým internistov, pneumológov či reumatológov a gastroenterológov, a preto aj do ich pozornosti dávame „up date“ komplexného obrazu o patológii, klinickom obraze, diagnostike, liečbe, prognóze PH v podobe nových odporúčaní ESC. Tento dokument je spoľahlivým vodidlom pre každodennú klinickú prax nielen v expertných centrách.

LITERATÚRA

- Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L. et al.: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J, doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Šimková, I., Kaldarárová, M.: Manažment pľúcnej hypertenzie v roku 2015. Praktická a preventívna kardiológia 2015:32-38
- Šimková, I., Kaldarárová, M.: 5. svetové sympózium o pľúcnej hypertenzii, Nice 2013 - očakávania a realita, Cardiol Lett, 22, 2013: 422-427
- Šimková, et al.: Pľúcna hypertenzia očami kardiológa, Bratislava, Slovak Academic Press, 2009, 344s.

Kontakt:
prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC
Klinika kardiológie a angiológie LF SZU NÚSCH, a. s.
Pod Krásnou hôrkou 1
831 01 Bratislava



Obrázok 6. Pravá komora pred a po pľúcnej endarterektómii (PEA). Pred PEA – obraz ťažkého tlakového preťaženia PK s jej dilatáciou (A). Po PEA – úplná regresia preťaženia PK s jej reverznou remodeláciou (B).

WebAkadémia™
inovatívne vzdelávanie

BEZPLATNÁ ELEKTRONICKÁ ODBORNÁ KONFERENCIA

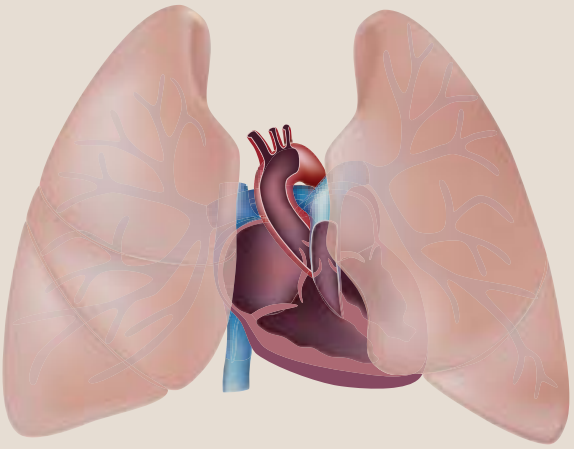
Pľúcna artériová hypertenzia pre prax a z praxe

Vážené kolegyne, vážení kolegovia,

dovoľujem si Vám dať do pozornosti online edukačný program, ktorý sa komplexne venuje téme:

Pľúcna artériová hypertenzia.

Aktuálne poznatky o problematike sú zhrnuté do prednášok, praktických ukážok z diagnostiky a kazuistík. Spolu tvoria 7 nadväzujúcich častí, ktoré si môžete pozrieť aj jednotlivo podľa Vášho záujmu.



doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc., FESC.
Garant edukačného programu

Kreditovaná časti: Pľúcna hypertenzia v kocke

Časť 1: *Pľúcna hypertenzia častý problém diferenciálnej diagnostiky*	(2 kredity)
Časť 2: *Algoritmus diagnostiky pľúcnej artériovej hypertenzie*	(2 kredity)
Časť 3: *Pravá komora pri pľúcnej artériovej hypertenzii*	(2 kredity)
Časť 4: *Princípy liečby pľúcnej artériovej hypertenzie*	(2 kredity)
Časť 5: *Kombinačná liečba pľúcnej artériovej hypertenzie*	(2 kredity)

Po vzhliadnutí prednášky a vyplnení autodidaktického testu máte možnosť získať 2 CME kredity, spolu 10 kreditov za celý edukačný program. Potvrdenie o získaní CME kreditov Vám bude okamžite po vyplnení AD testu zaslané na Vašu e-mailovú adresu.

Nekreditovaná časť: Diagnostické videá

Časť 6: *Echokardiografiacká diagnostika pľúcnej hypertenzie I.*

Časť 7: *Echokardiografiacká diagnostika pľúcnej hypertenzie II.*

Elektronická odborná konferencia je dostupná na edukačnom portáli **www.webakademia.sk** v sekcii **Kardiológia**.

Stačí zadať do vyhladávača uvedený odkaz a zaregistrovať sa do edukačného systému WebAkadémie, môžete tak urobiť na **www.webakademia.sk** v sekcii **Registrácia.**

Pripravené: September 2016 SK/PAH/0003/16

C4P, s.r.o. • Viktora Tegelhoffa 3 • 831 04 Bratislava
c4p@c4p.sk • www.c4p.sk

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava 2
tel.: 02/48 26 11 11, fax: 02/48 26 11 10,
www.gsk.sk

MUDr. Adrian Bystriansky, MUDr. Martin Škamla
Oddelenie arytmií SÚSCCH, a. s., Banská Bystrica

Antikoagulačná liečba v kontexte katétrovej ablácie

Anticoagulation therapy in the context of catheter ablation

Adrian Bystriansky, M. D., Martin Škamla, M. D.
Department of Arrythmia of the Central Slovak
Institute of Cardiovascular Diseases, Inc., Banská Bystrica

SÚHRN

Počet pacientov podstupujúcich katétrovú abláciu arytmií každoročne narastá. Princíp manažmentu antikoagulačnej liečby v kontexte katétrovej ablácie je založený na hľadaní krehkej rovnováhy medzi tromboembolickým / ischemickým rizikom a rizikom krvácavých komplikácií. V ostatnom období došlo k zásadným zmenám odporúčaní hlavne pre- a periprocedurálneho manažmentu tejto liečby. Nastal ústup od historicky zaužívanej stratégie prerušenia antikoagulačnej liečby s premosťovaním pomocou heparínu alebo LMWH. V súčasnosti existujú nesporné dôkazy o tom, že stratégia neprerušenej antikoagulačnej liečby (warfarínu alebo NOAK) v rámci prípravy pacienta je bezpečná a výrazne redukuje ischemické aj hemoragické príhody v periprocedurálnom období. Aktuálne sa štandardne odporúča nevynechávanie, resp. len dočasné prerušenie antikoagulačnej liečby v závislosti od charakteru výkonu a klinického profilu pacienta.

Kľúčové slová: antikoagulačná liečba, warfarín, NOAK, katétrová ablácia

SUMMARY

The number of patients undergoing catheter ablation of arrhythmias increases every year. The principle of management of anticoagulation therapy in the context of catheter ablation is based on seeking the delicate balance between thromboembolic / ischemic risk and the risk of bleeding complications. In the recent period it came to fundamental changes of recommendations, particularly of pre- and periprocedural management of this treatment. It came to a retreat from the historically used strategy of interruption of anticoagulation therapy with bridging with heparin or LMWH. Currently, there is undeniable evidence that the strategy of uninterrupted anticoagulation therapy (Warfarin or NOAC) in preparation of the patient is safe and significantly reduces ischemic as well as haemorrhagic strokes in the periprocedural period. Currently, non-suspension or only a temporary suspension of anticoagulation therapy depending on the nature of the performance and the clinical profile of the patient is recommended as a standard.

Key words: anticoagulation therapy, Warfarin, NOAC, catheter ablation

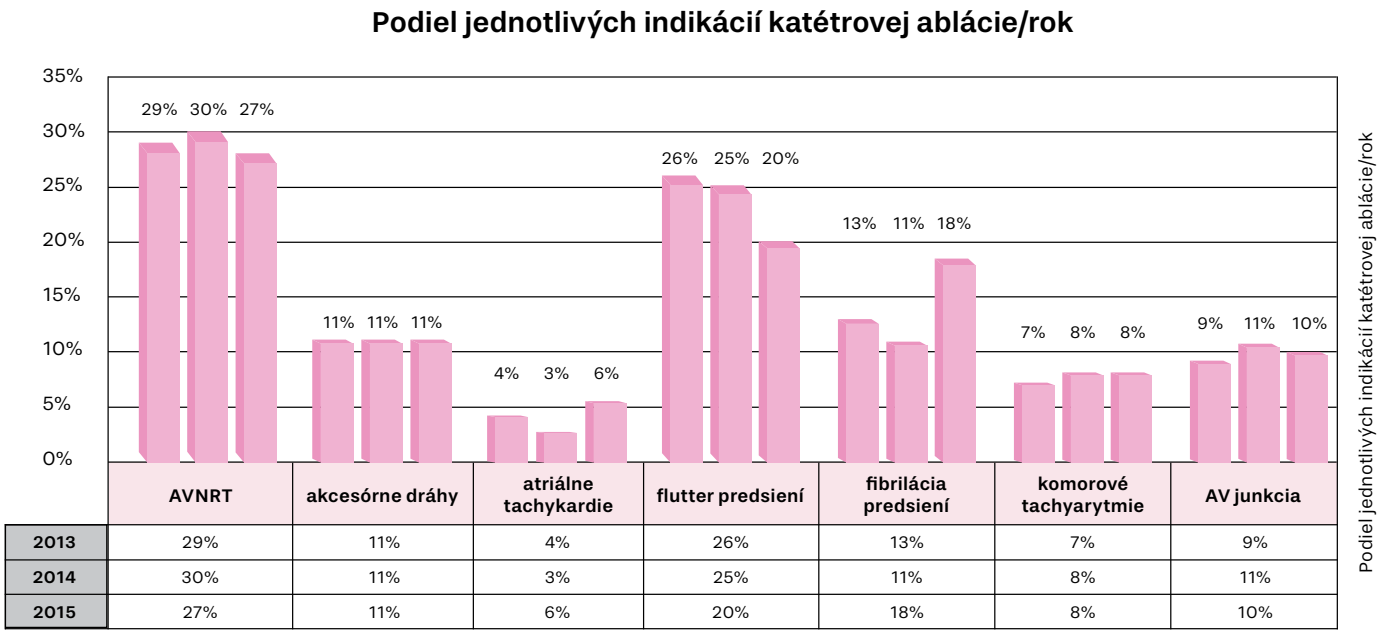
ÚVOD

Celkový počet katétrových ablácií sa na Slovensku každoročne zvyšuje. Podľa registra SlovAblo sa v roku 2015 vykonalo 1 204 katétrových ablácií (1). Dominujú „štandardné“ pravostranné katétrové ablácie. Pri porovnaní trendov vývoja za ostatné tri roky je evidentný nárast počtu katétrových ablácií fibrilácie predsení, za rok 2015 dosiahol podiel 18 % **(Obr. 1)**.

Je predpoklad, že uvedený stúpajúci trend počtu komplexných katétrových ablácií v ľavej predsieni bude zachovaný aj v roku 2016. Pri predbežnej analýze výkonov za prvý polrok 2016 sme na našom pracovisku v SÚSCCH Banská Bystrica dosiahli podiel katétrových ablácií fibrilácie predsení takmer 30 % a aktuálne je fibrilácia predsení najčastejšou indikáciou na katétrovú abláciu. Podobný vývoj predpokladáme aj v ostatných ablačných centrách na Slovensku. Napriek evidentnej snahe stále zaostávame v uvedených parametroch za svetovými pracoviskami.

Manažment antikoagulačnej liečby pacientov podstupujúcich katétrovú abláciu je jedným z najpodstatnejších momentov výkonu. Čím je rizikovejší výkon alebo čím je rizikovejší pacient, tým je väčšia dilema hľadania krehkej rovnováhy medzi „prijateľným“ rizikom krvácania a rizikom ischémie / tromboembolickej príhody. Ako bolo uvedené, aktuálne sú najčastejšie tzv. „štandardné“ katétrové ablácie, ale v nasledujúcich rokoch sa predpokladá zmena pomeru katétrových ablácií v prospech komplexných výkonov, hlavne fibrilácie predsení a komorových arytmií, ktoré sú najrizikovejšie z hľadiska komplikácií. Manažment pacienta v kontexte katétrovej ablácie má tri dôležité fázy: preprocedurálnu, periprocedurálnu a postprocedurálnu. Každá z nich má určité špecifiká. V ostatných rokoch pribudla do terapeutického arzenálu moderná antikoagulačná liečba – non-vitamín K antikoagulanciám (NOAK), ktoré majú potenciál zjednodušiť manažment, a najmä prípravu pacienta pred katétrovou abláciou, ale aj pred iným intervenčným výkonom alebo operáciou.

Európska asociácia srdcových arytmií (EHRA) vydala v roku 2015 dva kľúčové dokumenty zamerané na periintervenčný manažment antitrombotickej liečby (2, 3). Oba dokumenty majú charakter praktických návodov a nenapĺňajú formálne parametre odporúčaní. Hlavným dôvodom je absencia prospektívnych randomizovaných klinických štúdií na niektoré klinické situácie, pri ktorých sú „odporúčané postupy“ založené na konsenze expertov a empírii. Rovnako sa konštatuje, že niektoré postupy sa môžu individuálne odlišovať na niektorých pracoviskách, lebo neexistuje úplná zhoda expertov vo všetkých klinických situáciách. Zásadným odkazom aktuálnych EHRA dokumentov je, že sa **neodporúča stratégia premosťovania** (bridging) pomocou nefrakcionovaného heparínu alebo nízkomolekulového heparínu (LMWH) v štandardných scenároch. Dôvodom je signifikantne vyššie periprocedurálne riziko krvácania, bez redukcie tromboembolických príhod. Naopak, štandardne sa **odporúča nevynechávanie, resp. dočasné prerušenie**



	AVNRT	akcesórne dráhy	atriálne tachykardie	flutter predsení	fibrilácia predsení	komorové tachyarytmie	AV junkcia
2013	29%	11%	4%	26%	13%	7%	9%
2014	30%	11%	3%	25%	11%	8%	11%
2015	27%	11%	6%	20%	18%	8%	10%

Obrázok 1: Vývoj počtu katétrových ablácií na Slovensku za roky 2013 – 2015 podľa jednotlivých diagnóz. Zdroj: SlovAblo 2015 [1]

antikoagulačnej liečby v závislosti od charakteru výkonu a klinického profilu pacienta, bez potreby podávania heparínu alebo LMWH.

Podľa rizikovosti sa katétrové ablácie delia na nízkorizikové výkony: pravostranné katétrové ablácie a výkony s vysokým rizikom: komplexné katétrové ablácie, ľavostranné katétrové ablácie a epikardiálne ablácie. Ľavostranné katétrové ablácie sú špecifické tým, že sú sprevádzané vysokým rizikom hemoragických, ale aj ischemických komplikácií (3). Vzhľadom na nové dôkazy EBM sa zásadne menia niektoré zaužívané postupy.

IMPLIKÁCIA POZNATKOV

Uvedené štúdie neboli zamerané na otázky vysvetlenia nedostatočnej účinnosti liečby na Slovensku, ale autorovi sa zdá logické vysvetlenie, že pokiaľ lekári používajú štandardnú liečbu podľa európskych a národných odporúčaní, zlyháva skríning vysokorizikových pacientov, ako aj edukačná práca smerujúca k zlepšeniu spolupráce s pacientom. Edukáciu pacienta poisťovne systémovo nehradia, ani nie je metodicky riadená. Prakticky až na niekoľko výnimiek neexistujú ani združenia pacientov, ani organizácie zabezpečujúce ich ďalšie vzdelávanie a psychologickú podporu, ako je zvykom v medicínsky vyspelých krajinách – vo Švédsku a v Holandsku pacienta po infarkte myokardu alebo mozgovej porážke automaticky začlenia do miestneho klubu pacientov. V krajinách, ako je Veľká Británia alebo Nemecko, sa pacienti tradične voľne združujú v Herzkluboch (2 000 000 členov) alebo pod záštitou British Heart Foundation (3 200 000 osôb).

Impakt týchto združení na KV mortalitu sa však nehodnotil pomocou štandardných štúdií.

„ŠTANDARDNÉ“ PRAVOSTRANNÉ KATÉTROVÉ ABLÁCIE

Do tejto skupiny katétrových ablácií patrí väčšina aktuálne realizovaných výkonov:

- katétrová ablácia atrioventrikulárnej nodálnej reentry tachykardie (AVNRT),
- katétrová ablácia atrioventrikulárnej reentry tachykardie (AVRT) na podklade akcesórnej dráhy v oblasti trikuspidálneho anulu,
- katétrová ablácia fokálnych atriálnych tachykardií s origom v pravej predsieni,
- katétrová ablácia AV junkcie,
- katétrová ablácia komorových tachyarytmií s origom v pravej komore, najčastejšie idiopatické KES / KT z výtokového traktu pravej komory (RVOT), prípadne ramienková reentry KT pri dilatačnej kardiomyopatii...

RENÁLNE PARAMETRE	ČASOVÝ INTERVAL OSTATNÉHO UŽITIA LIEKU PRED KATÉTROVOU ABLÁCIOU	
klírens kreatinínu	dabigatran	rivaroxaban, apixaban, edoxaban
CrCl ≥80 ml/min.	≥24 hod.	≥24 hod.
CrCl 50 – 80 ml/min.	≥36 hod.	≥24 hod.
CrCl 30 – 50 ml/min.	≥48 hod.	≥24 hod.
CrCl 15 – 30 ml/min.	neindikované	≥36 hod.
CrCl <15 ml/min.	bez schválenej indikácie	

Tabuľka 1: Časový interval užitia ostatnej dávky NOAK pred elektívnou katétrovou abláciou. (2, 3, 6)

Pri indikáciách katétrovej ablácie v týchto prípadoch nie je potrebná žiadna dlhodobá antitrombotická terapia, ani antiagregačná a ani antikoagulačná liečba. Ak pacient užíva warfarín (VKA) z dôvodu inej platnej indikácie a podstupuje niektorú z uvedených katétrových ablácií, odporúča sa realizovať katétrovú abláciu pri účinnej antikoagulácii s INR 2 – 3, bez prerušovania liečby warfarínom alebo bez prechodu na LMWH.

V prípade, že pacient užíva NOAK z dôvodu koincidujúcej fibrilácie predsiení a je plánovaná niektorá z uvedených katétrových ablácií, odporúča sa užitie ostatnej dávky NOAK 24 hod. pred elektívnym výkonom, príp. adekvátne predĺženie intervalu podľa renálnych funkcií pacienta **(Tabuľka 1)**.

Katétrová ablácia typického a reverzne typického flutteru predsiení patrí z technického hľadiska medzi štandardné katétrové ablácie, ale vzhľadom na identické tromboembolické riziko flutteru a fibrilácie predsiení je manažment antikoagulačnej liečby rovnaký ako pri katétrovej ablácii fibrilácie predsiení.

„ŠTANDARDNÉ" ĽAVOSTRANNÉ KATÉTROVÉ ABLÁCIE

Medzi najčastejšie štandardné ľavostranné katétrové ablácie patria:

- katétrová ablácia atrioventrikulárnej reentry tachykardie (AVRT) na podklade akcesórnej dráhy v oblasti mitrálneho anulu,
- katétrová ablácia fokálnych atriálnych tachykardií s origom v ľavej predsieni,
- katétrová ablácia idiopatických komorových tachyarytmií s origom v ľavej komore (napr. LVOT, papilárne svaly, fascikulárne KES / KT) alebo s origom v aortálnych kuspisoch...

Niekoľko starších elekrofyziologických prác dokázalo, že viac ako polovica všetkých akcesórnych dráh, vrátane WPW sy. je lokalizovaných v oblasti mitrálneho anulu. Tradičným prístupom katétrovej ablácie je retrográdny, transaortálny prístup s elimináciou komorovej insercie akcesórnej dráhy. V ostatných rokoch sa preferuje transseptálny prístup s cielenou abláciou predsieňovej insercie akcesórnej dráhy.

Zavedenie elektrofyziologického inštrumentária do ľavostranných oddielov srdca ktorýmkoľvek zo spomínaných prístupov je sprevádzané zvýšeným rizikom tromboembolických príhod. Preto sa odporúča štandardná periintervenčná antikoagulácia: po arteriálnej alebo transseptálnej punkcii podať bolus heparínu v dávke 90 – 200 U/kg s kontinuálnym pokračovaním podávania nefrakcionovaného heparínu s titráciou dávky podľa ACT (aktivovaný koagulačný čas) s cieľovou hodnotou > 300 sekúnd. Dôležitou súčasťou prevencie procedurálnych tromboembolických príhod je kontinuálny preplach dlhých zavádzačov a preferencia používania preplachom chladených ablačných katétrov.

Uvedené katétrové ablácie sú fokálneho charakteru, bez excesívnych ablačných lézií a zvyčajne sa realizujú v prípade mladších a nízkorizikových pacientov. Štandardne sa neodporúča dlhodobá perorálna antitrombotická liečba. V prípade katétrovej ablácie komorových tachyarytmií s origom v ľavej komore je možné zvážiť prechodné podávanie antitrombotickej liečby kyselinou acetylsalicylovou počas jedného až troch mesiacov.

V prípade, že pacient užíva VKA (z inej indikácie) a podstupuje niektorú z uvedených katétrových ablácií, odporúča sa realizovať katétrovú abláciu pri účinnej antikoagulácii s optimálnym INR 2 – 2,5, bez prechodu na LMWH. Pri užívaní NOAK (z dôvodu koincidujúcej fibrilácie predsiení) a plánovaní niektorej z uvedených katétrových ablácií, sa odporúča užitie ostatnej dávky NOAK 24 hod. pred elektívnym výkonom, príp. adekvátne predĺženie intervalu podľa renálnych funkcií pacienta **(Tabuľka 1)**. V oboch prípadoch ostáva periintervenčný postup rovnaký, ako je uvedené vyššie.

KOMPLEXNÉ KATÉTROVÉ ABLÁCIE

Medzi komplexné katétrové ablácie patria:

- katétrová ablácia fibrilácie predsiení (rádiofrekvenčná alebo cryoablácia),
- katétrová ablácia atypického flutteru predsiení, perimitrálneho,
- katétrová ablácia postincizionálnych makro-reentry predsieňových tachykardií, vrátane atriálnych tachykardií po izolácii pľúcnych vén,
- katétrová ablácia komorových tachyarytmií pri štrukturálnom ochorení srdca,
- epikardiálna katétrová ablácia... Vzhľadom na rovnaké tromboembolické riziko flutteru a fibrilácie predsiení sa odporúča identická príprava pacienta pred katétrovou abláciou typického a reverzne typického flutteru predsiení, aj keď technicky nepatrí medzi komplexné katétrové ablácie.

Podstatné je pripomenúť, že platia rovnaké zásady prípravy pacienta pred katétrovou abláciou fibrilácie a flutteru predsiení ako pred elektívnou kardioverziou. Odporúča sa minimálne tri týždne trvajúca účinná antikoagulácia pred elektívnym výkonom. Pri užívaní VKA, to znamená INR (medzinárodný normalizovaný pomer) v rozmedzí 2 – 3 s TTR (čas

v terapeutickom rozmedzí) > 70 %. Pri NOAK sa kladie dôraz na adherenciu a poučenie pacienta o dôležitosti pravidelného užívania liečby. Alternatívnou možnosťou je realizácia transezofageálneho echokardiografického vyšetrenia (TEE) pred katétrovou abláciou. Jedinou skupinou, pri ktorej je možné zvážiť potrebu antikoagulačnej prípravy, sú nízkorizikoví pacienti (muži s CHA2DS2-VASc skóre 0 a ženy s CHA2DS2-VASc skóre 1).

Napriek dodržaniu kritérií antikoagulačnej prípravy sú známe údaje z klinických štúdií, že približne 2 % pacientov pred katétrovou abláciou fibrilácie predsiení bol pred výkonom

Tabuľka 2: Prehľad klinických štúdií s NOAK v kontexte katétrovej ablácie

NOAK	Názov štúdie	Počet pacientov (predpokladaný počet) (n)	Ukončenie štúdie (predpoklad ukončenia)
rivaroxaban	Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation VENTURE – AF	n = 248	2015
	Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial (OCEAN)	n = 1452	2016-2021
	Safe Use of New Oral Anticoagulants in Ablation for Atrial Fibrillation	n = 234	2011-2015
	Clinical Trial for Optimal Novel Oral Anticoagulant (NOAC) Schedule Immediate Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation	n = 433	2015-2019
dabigatran	Clinical Trial for Optimal Novel Oral Anticoagulant (NOAC) Schedule Immediate Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation	n = 433	2015-2019
	Prevention of Silent Cerebral Thromboembolism by Oral Anticoagulation With Dabigatran After Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation (ODIn-AF)	n = 630	2015-2019
apixaban	Efficacy and safety of apixaban in the patients undergoing the ablation of atrial fibrillation.	n = 342	2015
	Apixaban During Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Comparison to Vitamin K Antagonist Therapy (AXAFA)	n = 650	2014-2017
	Apixaban Evaluation of Interrupted Or Uninterrupted Anticoagulation for Ablation of Atrial Fibrillation (AEIOU)	n = 360	2015-2016
	Clinical Trial for Optimal Novel Oral Anticoagulant (NOAC) Schedule Immediate Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation	n = 433	2015-2019
rivaroxaban, dabigatran, apixaban	Electrophysiological Effects of NACOS and AVK on Pulmonary Veins and Left Atrium in Paroxysmal AF Catheter Ablation (NACO-VP)	n = 90	2015-2017
	Evaluation of safety and efficacy of periprocedural use of rivaroxaban and apixaban in catheter ablation for atrial fibrillation	n = 176	2016

zistený trombus alebo intenzifikovaný spontánny echokontrast (SEK) v ľavej predsieni (ĽP) (2). Pri analýze pacientov odosielaných na katétrovú abláciu fibrilácie predsiení do nášho centra SÚSCCH Banská Bystrica sme zistili výskyt trombu alebo intenzifikovaného SEK 5,8 % pacientov s nutnosťou odloženia výkonu. Nezávislými prediktormi vzniku trombu v ĽP sú: prítomnosť systolickej dysfunkcie ľavej komory (EF ĽK < 40 %) a dilatácia ľavej predsiene (anteroposteriórny diameter ĽP > 50 mm). Z našich skúseností konštatujeme, že správny výber pacientov, ich detailné poučenie a osveta odosielajúcich lekárov sú reálne možnosti priaznivého ovplyvnenia optimálnej prípravy pacientov. Rovnako konštatujeme, že v týchto oblastiach sú značné rezervy.

V minulosti bolo štandardným postupom troj- až päťdňové prerušenie liečby VKA a prechod na heparín alebo LMWH pred výkonom. Vplyvom nesporných dôkazov EBM z ostatného obdobia došlo k zásadnej zmene stratégie prípravy pacientov pred katétrovou abláciou fibrilácie predsiení. Niekoľko klinických štúdií porovnávalo stratégiu neprerušenej liečby VKA s pôvodnou stratégiou premosťovania. Prvou prospektívnou randomizovanou multicentrickou klinickou štúdiou je štúdia COMPARE z roku 2014. V štúdii bolo randomizovaných 1 584 pacientov a priamo sa porovnávala stratégia neprerušenej liečby VKA so stratégiou premosťovania pomocou heparínu alebo LMWH. Záverom štúdie je potvrdenie štatisticky významnej redukcie NCMP / TIA (95 % RRR) a zároveň štatisticky významnej redukcie malého krvácania (81 % RRR) a veľkého krvácania (50 % RRR) (4). Bezpečnosť neprerušenej liečby VKA v kontexte katétrovej ablácie fibrilácie predsiení potvrdila aj ostatná metaanalýza 12 observačných a jednej randomizovanej štúdie (n = 17 343) s redukciou periprocedurálnych tromboebolických príhod (OR 0,17; 95 % CI 0,08–0,35) a aj krvácavých komplikácií: veľké krvácanie (OR 0,72; 95 % CI 0,54–0,95) a malé krvácanie (OR 0,33; 95 % CI 0,21–0,52) (5).

Ďalšou oblasťou klinického výskumu v ostatných rokoch je postavenie NOAK v manažmente pacientov postupujúcich katétrovú abláciu fibrilácie predsiení. Prvou prospektívnou randomizovanou klinickou štúdiou je štúdia VENTURE-AF s rivaroxabanom. Porovnávala stratégiu neprerušenej liečby rivaroxabanom a neprerušenej liečby VKA pred katétrovou abláciou so zistením porovnateľného výskytu ischemických a krvácavých komplikácií (7). Rovnako metaanalýza 24 klinických štúdií s NOAK potvrdila rovnaké riziko periprocedurálneho krvácania pri neprerušenej liečbe NOAK a VKA (8). Prehľad realizovaných a plánovaných klinických štúdií s NOAK v kontexte katétrovej ablácie fibrilácie predsiení je v **Tabuľke 2.**

Po zohľadnení aktuálne dostupných klinických a literárnych dát v rámci preprocedurálneho manažmentu pacientov pred katétrovou abláciou fibrilácie predsiení sa odporúča realizovať výkon pri neprerušenej liečbe VKA s účinnou antikoaguláciou v terapeutickom rozmedzí, optimálne (INR 2 – 2,5) (2,3,6). Pri užívaní NOAK sa akceptuje užitie ostatnej dávky lieku 24 hod. pred katétrovou abláciou, príp. adekvátne predĺženie intervalu podľa renálnych funkcií pacienta (**Tabuľka 1**). TEE pred katétrovou abláciou fibrilácie predsiení je prínosné pre pacientov s CHA2DS2-VASc skóre ≥ 2 a nevyhnutné pre pacientov s neadekvátnou antikoagulačnou prípravou alebo pri pochybnostiach o jej adekvátnosti (2). Niektoré pracoviská indikujú TEE rutinne každému pacientovi pred katétrovou abláciou fibrilácie predsiení. Počas výkonu sa odporúča parenterálna antikoagulácia nefrakcionovaným heparínom: úvodný bolus v dávke 90 – 200 U/kg s kontinuálnym pokračovaním podávania a titráciou dávky podľa ACT s cieľovou hodnotou > 300 sekúnd. Neexistuje úplná zhoda, kedy začať s heparinizáciou. Absolútna väčšina pracovísk (69 %) preferuje podanie bolusovej dávky heparínu bezprostredne po prvej transseptálnej punkcii (TSP), alternatívne 18 % pracovísk začína s heparinizáciou hneď od úvodu procedúry, zvyšných 13 % volí podanie polovičnej dávky iniciálneho bolusu pred a po TSP (9). Stratégia neprerušenej liečby VKA alebo NOAK v rámci prípravy má evidentný vplyv na čas do dosiahnutia účinnej heparinizácie počas výkonu a pri jednotlivých NOAK je rozdielny (10). Dôležitou súčasťou prevencie periprocedurálnych tromboembolických príhod je kontinuálny preplach zavádzačov s približne 2000 U heparínu na 250 ml fyziologického roztoku. Po ukončení katétrovej ablácie je možné extrahovať zavádzače pri poklese ACT < 250 s. Na urýchlenie odznievania účinku heparínu je možné podať protamín. Použitie intrakardiálnej echokardiografie (ICE) počas katétrovej ablácie zvyšuje efektivitu a najmä bezpečnosť výkonu, vrátane skorej detekcie prípadných komplikácií (formovanie intrakardiálnych trombov alebo perikardiálnej effúzie...). Uvedené periprocedurálne postupy sa odporúčajú nezávisle od použitej techniky katétrovej ablácie fibrilácie predsiení. Aj keď existujú dôkazy, že pri kryoablácii je menšie riziko vzniku trombu ako pri rádiofrekvenčnej (RF) ablácii. Postprocedurálne sa odporúča podanie LMWH o štyri až šesť hodín do dosiahnutia úplnej hemostázy s prechodom na pôvodnú perorálnu liečbu VKA. Podávanie LMWH sa ukončuje pri dosiahnutí terapeutického INR. Ak pacient pred výkonom užíval NOAK, jeho znovu nasadenie je možné tri až štyri hodiny od dosiahnutia úpl-

nej hemostázy. Alternatívne sa NOAK reštartuje nasledujúci deň po výkone. Vzhľadom k protrombogénnemu potenciálu katétrovej ablácie sa odporúča pokračovanie antikoagulačnej liečby minimálne po dobu dvoch až šiestich mesiacov nezávisle od individuálneho tromboembolického rizika pacienta. Väčšina ischemických príhod nastáva v prvom mesiaci po katétrovej ablácii fibrilácie predsiení.

Po uvedenom dvoj- až šesťmesačnom intervale „povinnej" antikoagulácie po katétrovej ablácii fibrilácie predsiení sa o jej pokračovaní alebo vysadení rozhoduje podľa tromboembolického rizika pacienta (CHA2DS2-VASc skóre) nezávisle od prítomnosti sínusového rytmu alebo recidív fibrilácie predsiení.

Pri ostatných komplexných ablačných výkonoch sa odporúčajú postupy extrapoláciou štandardných postupov pred katétrovou abláciou fibrilácie predsiení. Pri komplexných abláciách komorových tachyarytmií pri štrukturálnom ochorení srdca sa zvyčajne volí individuálny postup. Špecifické sú epikardiálne katétrové ablácie, ktoré sa odporúča realizovať pri INR < 1,5.

ZÁVER

Aktuálne platné odporúčania manažmentu antikoagulačnej liečby pri katétrových abláciách arytmií majú za cieľ zjednodušiť a zefektívniť prípravu pacientov pred elektívnym výkonom. Hlavným cieľom je zvýšiť periprocedurálnu bezpečnosť pacienta, pri zohľadnení jeho klinického profilu a charakteru intervencie. Na absolútnej väčšine klinických situácií došlo k zhode expertov v súlade s aktuálnymi dôkazmi EMB. Existujú špecifické situácie, pri ktorých je nevyhnutné postupovať individuálne. V bežnej klinickej praxi je vhodné dodržiavať základné princípy aktuálnych vedeckých a medicínskych poznatkov, napriek možným ojedinelým historickým pochybnostiam. Trend neprerušenej perorálnej antikoagulačnej liečby pred elektívnym výkonom, vrátane komplexných ablačných procedúr a ústup od stratégie premosťovania pomocou heparínu / LMWH znížil výskyt ischemických a aj hemoragických komplikácií katétrovej ablácie.

ZOZNAM LITERATÚRY

1. Mišíková, S. et al.: Register katétrových ablácií Slovenskej republiky, Cardiology Letters, 2016; 25(3): 179–184.
2. Sticherling, C. et al.: Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, HRS and APHRS. Europace 2015;17:1197–214.
3. Heidbuchel, H. et al.: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace, 2015;17:1467–1507.
4. Di Biase, L. et al.: Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. Circulation, 2014;129:2638–2644.
5. Nairooz, R. et al.: Meta-analysis of major bleeding with uninterrupted warfarin compared to interrupted warfarin and heparin bridging in ablation of atrial fibrillation. Int J Cardiol 2015;187:426–429.
6. Widimský, P. et al.: Periprocedural antithrombotic therapy during various types of percutaneous cardiovascular interventions. Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy, 2016;2(2):131-140.
7. Cappato, R. et al.: Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation (VENTURE-AF). Eur Heart J, 2015;36:1805–1811.
8. Lu, D. et al.: Bleeding risks with novel oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol, 2015;44:105–111.
9. Chen, J. et al.: Current periprocedural management of ablation for atrial fibrillation in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace, 2014;16: 378–81.
10. Nagao, T. et al.: Differences in the activated clotting time among uninterrupted anticoagulants during the Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures. Heart Rhythm, 2015;12(9):1972-8.
11. Kirchhof, P. et al.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal Aug 2016, online. DOI: 10.1093/europace/euw295

Kontakt:
MUDr. Adrian Bystriansky
Cesta k nemocnici 1
SÚSCCH Banská Bystrica
974 01 Banská Bystrica

Milurit 300 mg
alopurinol

od 1. júna 2016
aj v 100 TBL balení
bez doplatku pre pacienta*

Keď sa problém náhle vynorí,
je dôležité myslieť na to,
že zvýšená hladina kyseliny močovej predstavuje rizikový faktor pre pacientov s hypertenziou.[2,3]

Prvolíniová liečba na zníženie tvorby kyseliny močovej a urátov, v súlade s terapeutickými indikáciami uvedenými v spc.[1]

Skrátená informácia o lieku Milurit 100 mg, Milurit 300 mg tablety.
Liečivo: Každá tableta obsahuje 100 mg alebo 300 mg alopurinolu. **Terapeutické indikácie:** Alopurinol je indikovaný na zníženie tvorby kyseliny močovej/urátov pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu kyseliny močovej/urátov (napr. dnavá artritída, kožné tofy, nefrolitiáza) alebo takéto ukladanie hrozí ako predvídateľné klinické riziko (napr. liečba zhubného nádoru potenciálne vedúceho k akútnej nefropatii spôsobenej kyselinou močovou). Hlavné klinické stavy pri ktorých môže nastať ukladanie kyseliny močovej/urátov: idiopatická dna; litiáza z kyseliny močovej; akútna nefropatia spôsobená kyselinou močovou; neoplastické ochorenia a myeloproliferatívne ochorenia; niektoré poruchy enzýmov, ktoré vedú k nadprodukcii urátov. Alopurinol je indikovaný na liečbu 2,8-dihydroxyadenínových (2,8-DHA) obličkových kameňov súvisiacich s deficitom adeníinfosforibozyltransferázy. Alopurinol je indikovaný na liečbu rekurentných zmiešaných kalcium-oxalátových obličkových kameňov pri hyperurikozúrii, keď zlyhali opatrenia ako príjem tekutín, stravovacie a podobné opatrenia. **Dávkovanie a spôsob podávania:** ***Dospelí:*** Alopurinol treba začať podávať v nízkych dávkach, napr. 100 mg denne, aby sa znížilo riziko nežiaducich účinkov. Odporúčané dávkovanie pre všetky indikácie: 100 až 200 mg denne pri miernych stavoch; 300 až 600 mg denne pri stredne ťažkých stavoch; 700 až 900 mg denne pri ťažkých stavoch. Ak sa vyžaduje dávkovanie na základe mg/kg telesnej hmotnosti, má sa použiť 2 až 10 mg alopurinolu na 1 kg telesnej hmotnosti za deň. ***Pediatrická populácia:*** Deti vo veku od 3 do 15 rokov: odporúčaná dávka je 10 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti za deň až do maximálnej dávky 400 mg denne. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene treba použiť znížené dávky. Dávkovanie treba upraviť podľa pravidelne monitorovaných koncentrácií kyseliny močovej v sére a hladín kyseliny močovej/urátov v moči.**Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** Alopurinol sa má vysadiť okamžite po objavení vyrážky alebo iného dôkazu citlivosti, z dôvodu možného vyústenia do závažnejších hypersenzitívnych reakcií. Milurit 100 mg obsahuje laktózu. **Nežiaduce účinky:** *Časté:* vyrážka; *Menej časté:* reakcie z precitlivenosti, vracanie, nauzea, hnačka, abnormálne výsledky testov funkcie pečene. **Veľkosť balenia:** 50 x 100 mg; 30 x 300 mg; 100 x 300 mg. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Maďarsko. **Posledná revízia textu:** Máj 2016.
Liek je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie.

MIL INZ 052016 SK

1. SPC lieku upravené k 5.5.2016
2. Effect of high-dose allopurinol on exercise capacity in patients with chronic stable angina, Awsan Noman, MB, Donald SC Ang, MD, Simon Ogston, PhD, Chim C Lang, MD and Allan D Struthers, MD The Lancet, VOLUME 375 ,ISSUE9732 (June 2010)
3. Allopurinol reduce left ventricular hypertrophy in CKD, Kidney News,August 2010,Vol.2, Number 8, ASN Leading the fight against Kidney disease

*Zoznam kategorizovaných liekov platný od 1. 6. 2016

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.
Apollo BC II, blok E, Prievozská 4D, 821 09 Bratislava
Tel.: 02/3240 9422, fax: 02/3214 4900
e-mail: sekretariat@egis.sk; www.egis.sk

EGIS

doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD., mim. prof.,
Klinika geriatrie a ošetrovateľstva, LF UPJŠ, Centrum pre diagnostiku a liečbu hypertenzie, Košice a Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša v Košiciach, n. o.

Hyperurikémia ako nezávislý rizikový faktor artériovej hypertenzie

Hyperuricemia as an independent risk factor for arterial hypertension

doc. Marian Sninčák, M. D., PhD., mim. prof.,

University department of Geriatrics and Nursing, Faculty of Medicine of University of P. J. Safarik, Center for diagnosis and treatment of hypertension, Košice and High specialised geriatric institute of St. Lukas, Košice

SÚHRN

Početné epidemiologické a experimentálne štúdie odhalili komplexný vzťah medzi hyperurikémiou, dnou a početnými komorbiditami, vrátane artériovej hypertenzie, metabolického syndrómu, chronických ochorení obličiek a kardiovaskulárnych chorôb. Je pozoruhodné, že tieto komorbidity značne prispievajú k zvýšeniu mortality pacientov s dnou (Borgi, 2015).

Kľúčové slová: hyperurikémia, dna, artériová hypertenzia, vplyv na kardiovaskulárne ochorenia

SUMMARY

Numerous epidemiological and experimental studies have revealed the complex relationship between hyperuricemia, gout and numerous co-morbidities, including artery hypertension, metabolic syndrome, chronic renal diseases and cardiovascular diseases. It is noteworthy that these comorbidities significantly contribute to an increase in mortality in patients with gout (Borgi, 2015).

Key words: hyperuricemia, gout, artery hypertension, effect on cardiovascular deseases

Už koncom 19. storočia bola opísaná zvýšená hladina kyseliny močovej (KM) v prípade chorých s kardiovaskulárnymi (KV) ochoreniami. V roku 1897 Dr. Nathan Smith Davids (prezident Americkej lekárskej spoločnosti) vo svojej prednáške vyhlásil, že „vysoký tlak krvi pri dne je výsledkom vplyvu KM alebo ďalších toxických substancií v krvi, ktoré zvyšujú tonus arteriol". Prvé jasné dôkazy o týchto dôležitých vzťahoch sú z 50. rokov XX. storočia, kedy bola dokumentovaná súvislosť medzi ischemickou chorobou srdca a hladinou urikémie (Gertler a spol., 1951). Vzťah medzi KM, dnou, ochoreniami obličiek a KV ochoreniami je teda známy už dlhú dobu. Pribúda experimentálnych, epidemiologických, klinických dôkazov, ktoré svedčia, že KM je nezávislým rizikovým faktorom a zohráva dôležitú úlohu v patogenéze početných KV ochorení. V 80. rokoch minulého storočia štúdia Chicago Heart Study a US NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) našli vzťah medzi hladinou KM a KV mortalitou v nasledujúcich 20 rokoch (Messerli a spol., 1980; Frohlich a spol., 1993). Postupne epidemiologické práce a štúdie dokázali signifikantnú závislosť medzi hladinami KM a KV mortalitou a morbiditou, a to aj vo všeobecnej populácii (Freedman a spol., 1995). Najmä v poslednej dekáde, v rokoch 2010 až 2012 bolo v svetovom písomníctve v tejto oblasti publikovaných 158 (v roku 2010), potom 204 v roku 2011 a v roku 2012 dokonca 470 prác. Je preukázané, že osoby so sklonom k zvýšeným hladinám KM majú veľmi často zhluk radu ďalších pridružených rizikových faktorov (RF), najmä v rámci metabolického syndrómu. Významný je najmä vplyv hyperurikémie (HU) na výskyt zlyhávania srdca a cievnych mozgových príhod (Strasak a spol., 2008). Výsledky experimentálnych štúdií naznačujú, že KM má priamy alteračný vplyv na endotelovú funkciu, reguláciu výšky tlaku krvi (TK) mechanizmom závislým na reníne a ovplyvňuje i deje hladkého svalstva (proliferáciu), zvyšuje oxidatívny stres. Aký je v týchto spojitostiach možný prínos liečby hyperurikémie allopurinolom? Pribúda dôkazov, že liečba hyperurikémie by mohla pri niektorých KV ochoreniach racionálna (Linhart a Rob, 2015). V súčasnosti je liečba HU indikovaná najmä v liečbe osôb s dnou, bežne sa však používa aj v liečbe jedincov s asymptomatickou hyperurikémiou.

METABOLIZMUS KYSELINY MOČOVEJ

KM je v ľudskom tele konečným produktom metabolizmu purínových nukleotidov (najmä adenozínu, guanozínu a inozínu). Za zvýšené hodnoty hladiny KM v krvi sa považuje hodnota > 420 umol/l u mužov a > 360 umol/l u žien. Vyššia saturácia KM zvyšuje riziko tvorby kryštálov natrium urátu, s následnou depozíciou v tkanivách a klinickou manifestáciou dny (Bardin a Richette, 2014). Hladinu kyseliny močovej v krvi určuje rovnováha medzi jej príjmom, tvorbou a vylučovaním. Vplyv na riziko rozvoja dny je dokázaný pri potravinách, ktoré sú bohaté na puríny (mäsové výrobky, vnútornosti, mäsové šťavy, ryby, zvlášť haringy, ale aj pri iných plodoch mora,

ŠTÚDIA	POČET PACIENTOV	RR ARTÉRIOVEJ HYPERTENZIE	95 % CI
Kaiser permanente 1990	2 062 dospelí	2,1-krát vyššie v 6 r.	1,20 – 3,98
Univerzita Utah, 1991	1 482 dospelí	1,44-krát vyššie v 7 r.	1,03 – 2,01
CARDIA, 1999	5 115 muži	1,21-krát vyššie v 10 r.	1,03 – 1,41
Osaka Health Survey, 2001	6 356 muži	dvakrát vyššie v 10 r.	1,56 – 2,60
Framingham Heart, 2007	3 329 dospelí	1,17-krát vyššie v 4 r.	1,02 – 1,33
ARIC, 2006	9 104 dospelí	1,1-krát vyššie v 9 r.	1,02 – 1,14
MRFIT, 2009	3 073 muži	1,1-krát vyššie v 6 r.	1,02 – 1,19

Tab. 1: Hyperurikémia a vývoj artériovej hypertenzie: výsledky niektorých väčších štúdií publikovaných do roku 2009 (celkovo n > 45 000 pacientov), adapt. Feig a spol., 2009

ako sú krevety, ustrice a mušle) (Choi a spol., 2004). Významný vplyv má zvýšený príjem alkoholu; mechanizmom je najmä zvýšenie jej produkcie (zvýšením degradácie adenosíntrifosfátu) a znížená exkrécia KM. Pri nadmernej konzumácii alkoholu, (ale aj pri zvýšenej námahe, horúčkovitých stavoch, operáciách, traumatologických príhodách a iných) dochádza k acidifikácii organizmu a stavu, pri ktorom sa KM môže rýchlejšie a ľahšie vyzrážať v tkanivách, najmä v synoviálnych membránach kĺbov, výstelkách šľachových puzdier alebo v podkožných tkanivách. Na začiatku a v priebehu akútneho dnového záchvatu sa odporúča piť dostatok tekutín (1 – 2 litre), s uprednostnením alkalických minerálnych vôd. Takáto optimalizácia pitného režimu umožňuje pacientom s dnou aj v nekritickom období a pri chronickej dne znižovať riziko urolitiázy. Zdá sa však, že zelenina bohatá na puríny (strukoviny, karfiol, huby) riziko dny nezvyšuje. A tiež konzumácia čiernej kávy je paradoxne spojená s trendom poklesu hladiny KM (Choi a spol., 2004). K zvýšeniu urikémie vedie vo významnej miere konzumácia fruktózy, ktorej bohatým zdrojom okrem ovocia sú predovšetkým sladené nealkoholické nápoje. **Rozhodujúcou príčinou zvýšenia hladiny KM je jej znížené vylučovanie, ktoré je zodpovedné až za 90 % všetkých stavov spojených s hyperurikémiou.** Eliminácia KM sa z jednej tretiny odohráva prostredníctvom tráviaceho traktu, dve tretiny sa vylúčia prostredníctvom obličiek. A práve obličkový obrat KM závisí od jej glomerulárnej filtrácie, reabsorpcie, tubulárnej sekrécie a postsekrečnej reabsorpcie. Preto k hyperurikémii môže viesť celý rad ochorení, ktoré postihujú renálne funkcie. Redukované vylučovanie KM majú často pacienti s inzulínovou rezistenciou, diabetes mellitus, obezitou a tiež pri stavoch s metabolickou acidózou. Celý rad liekov, ktorý sa v rutinnej klinickej praxi bežne používa, však vylučovanie KM znižuje, najčastejšie sú to diuretiká (D) a salicyláty, ktoré tento efekt vykazujú i v malých dávkach. Aj pri liečbe beta-blokátormi (BB) bolo opísané určité zvýšenie hladiny KM (nie však cestou zníženia exkrécie nimi samotnými).

HYPERURIKÉMIA A DNA

Celková prevalencia HÚ sa podľa rôznych štúdií pohybuje od 2 do 21 % (Zhu a spol., 2012). Arthritis uratica, dna (synonymá: lámka, podagra) je zápalové ochorenie, ktoré zaraďujeme medzi artropatie, ochorenia indukované kryštálmi. Hlavným mechanizmom jej vzniku je tvorba kryštálov KM s následnou zápalovou reakciou. K rozvoju ochorenia dochádza najmä v prípade pacientov s vyššími hladinami KM v sére, a je dokázané, že najmä hladiny > 535 umol/l predstavujú až 22-percentné riziko vzniku dny v horizonte päť rokov (Campion a spol., 1987). Dna predstavuje najčastejšiu zápalovú artritídu v mužskej populácii nad 40 rokov a v súčasnej dobe zasahuje približne 1 až 2 % populácie vyspelých krajín; vyskytuje sa zhruba dvakrát častejšie v mužskej ako v ženskej populácii (Lawrence a spol., 2008).

VPLYV HYPERURIKÉMIE NA TLAK KRVI

Zvýšenú koncentráciu KM jedincov s artériovou hypertenziou zaznamenali už Stanton a Freis (1947). Do popredia záujmu sa hladina urikémie dostala v období širokého uvedenia tiazidových diuretík do liečby artériovej hypertenzie dokonca s tým, že ich vysoké dávky môže vyprovokovať aj vznik dny (Brown a spol., 2000). Táto hypotéza sa však v rutinnej klinickej praxi nepotvrdila, a najmä v ére zníženia užívaných dávok tiazidových diuretík je zrejmé, že zvyšujú urikémiu skôr nevýznamne a záchvaty dny neindukujú (Kaplan, 1996). Stále však platí premisa, **že dna je závažnou kontraindikáciou podávania diuretík** (Mancia a spol., 2013). Záujem o urikémiu v prípade pacientov s artériovou hypertenziou pretrváva, predovšetkým aj z dôvodu, že samotná hladina TK nevysvetľuje všetky KV príhody a tiež aj preto, že KV príhody možno pozorovať i pri dobre kontrolovanom TK, napr. v štúdii HOPE (2000), štúdii EUROPA (2003) a aj v ďalších. Pozornosť autorov sa postupne orientuje od vzťahu niektorých komorbidít k početným patofyziologickým súvislostiam. Lákavá je napr. predstava, že ovplyvnenie urikémie dieteticky či farmakoterapiou by teoreticky mohlo redukovať riziko výskytu KV ochorení celkom nezávisle od iných tradičných rizikových faktorov prvej línie (cholesterol, glykémia). Z dostupných údajov totiž vyplýva, **že jedinci so zvýšenou hladinou KM majú vyššie riziko rozvoja artériovej hypertenzie (Tab. 1)**, ischemickej choroby srdca (ICHS), zlyhávania srdca (SZ) a cievnych mozgových príhod (CMP) (Grayson a spol., 2001; Kim a spol., 2009; Kim a spol., 2010; Huang a spol., 2011. Nie je však jasné, či je KM len ukazovateľom rizika, ktoré je intenzívne spojené s konvenčnými rizikovými faktormi v rámci metabolického syndrómu, alebo či skutočne zohráva kauzálnu úlohu (Culleton a spol., 1999). Predchádzajúce hypotézy predpokladali antioxidačné extracelulárne vplyvy pri zvýšení hladiny KM v súvislosti s priaznivým klinickým vplyvom diuretík v liečbe AH (Reyes a spol., 2003). Najnovšie štúdie ukazujú, že vstup kyseliny močovej do buniek a jej intracelulárne pôsobenie sú spojené so zvýšením oxidatívneho stresu a narušením funkcie mitochondrií, ktoré sa podieľajú na rozvoji endotelovej dysfunkcie (ED). Navodenie hyperurikémie v experimentálnych zvieracích modeloch viedlo k zvýšeniu oxidatívneho stresu a TK, ktoré je možno zvrátiť pomocou antioxidačnej liečby. Tiež lieky, ktoré znižujú hladiny KM, redu-

kujú oxidatívny stres. Mnoho autorov sa preto dnes domnieva, **že práve vstup KM do buniek a jej vnútrobunkový metabolizmus zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze KV ochorení** (Johnson a spol., 2013). Intenzívny výskum pokračuje v súčasnosti viacerými cestami. KM totiž vedie k stimulácii vazokonstrikčných mediátorov (tromboxan, endotelín I, angiotenzín II), rastových faktorov a koreluje i s hladinou zápalových markerov, ako je C-reaktívny proteín. Aktivácia oxidatívneho stresu, indukcia zápalu, vazokonstrikcia, aktivácia RAAS majú významný vplyv na endotelovú funkciu. Preto sa v tomto smere skúma priamy vplyv KM na endotel a možnosti navodenia endotelovej dysfunkcie s inhibíciou produkcie NO a narušením mitochondriálneho metabolizmu. Inhibítory xantin-oxidázy (predovšetkým vyššie hladiny allopurinolu) naopak, vedú k zlepšeniu funkcie endotelu (Kanbay a spol., 2011). KM je jedným z regulátorov vodnej a elektrolytovej homeostázy, ktorý sa primárne uplatňuje pri zníženom prívode sodíka. V experimentoch zvýšená koncentrácia KM vedie k aktivácii RAAS a následne TK. Viaceré z nedávnych veľkých štúdií potvrdili, že zvýšená hladina KM v sére je nezávislým prediktorom celkovej i KV mortality (Niskanen a spol., 2004; Kuo a spol., 2013). Úlohu KM potvrdzujú i výsledky epidemiologických štúdií, ktoré nachádzajú hyperurikémiu ako nezávislý rizikový faktor rozvoja artériovej hypertenzie. Najmä v skupine mladých jedincov to potvrdila i metaanalýza 18 prospektívnych štúdií, ktoré zahrnuli celkovo 55 607 pacientov (Grayson a spol., 2011). Zvýšená hladina kyseliny močovej je súčasne častejšia v populácii dospelých pacientov s prehypertenziou (Syamala a spol., 2007) a hyperurikémia je v adolescentnej časti populácie výrazne častejšia v prípade chorých s primárnou ako sekundárnou hypertenziou (Zhu a spol., 2011).

ĎALŠIE KLINICKÉ RIZIKÁ HYPERURIKÉMIE

Zásadnou praktickou otázkou, vyplývajúcou z veľkého radu klinických pozorovaní, štúdií, retrospektívnych analýz a epidemiologických štúdií bola po dlhú dobu otázka o klinickom význame hyperurikémie. Dnes je zrejmé, že celá séria nedávnych veľkých štúdií poukázala na skutočnosť, že **vyššia hladina KM v sére je nezávislým prediktorom celkovej i KV mortality** (Niskanen a spol., 2004; Kuo a spol., 2013). Rakúska štúdia s 83 683 mužmi potvrdila významný vzťah hyperurikémie k mortalite na SZ a CMP (Strasak a spol., 2008). A aj v recentnej analýze prospektívnych štúdií, ktoré zahrnuli celkovo 173 200 pacientov z roku 2013, bola hladina KM verifikovaná ako nezávislý RF KV mortality oboch pohlaví a celkovej mortality mužov (Zhao a spol., 2013).

ALLOPURINOL

Allopurinol je štrukturálnym izomérom hypoxantínu. Jeho metabolit oxypurinol v ľudskom tele kompetitívne inhibuje xantin-oxidázu, enzým, ktorý katalyzuje premenu metabolitov purínov (hypoxantínu a xantínu) na kyselinu močovú. Oba tieto metabolity sú vo vode lepšie rozpustné, a preto sa potom z tela ľahšie vylúčia a výsledným účinkom je zníženie hladiny KM. Práve allopurinol je celosvetovo najviac predpisovaným liečivým prípravkom na zníženie hladiny KM v sére, je liekom prvej voľby v liečbe dny a väčšiny stavov spojených s hyperurikémiou. Jeho podávanie je spojené s niektorými rizikami. Najčastejším nežiaducim účinkom allopurinolu sú kožné reakcie (2 % liečených pacientov), syndróm hypersenzitivity (0,1 – 0,4 %), niekedy s alteráciou pečeňových a obličkových funkcií s eozinofíliou i Stevens-Johnsov syndróm. Najviac rizikovými sú pacienti s alteráciou obličkových funkcií, tiež starší jedinci a pacienti, ktorí používajú vysoké dávky allopurinolu. K najdiskutovanejším otázkam patrí, či má terapia asymptomatickej hyperurikémie klinický efekt v prevencii obličkových a KV ochorení (Linhart a Rob, 2015). Narastajúce množstvo experimentálnych a klinických štúdií naznačuje v tomto smere, že by to tak mohlo byť (Vinik a spol., 2014).

	BKK	LOSARTAN	INÉ SARTANY	INHIBÍTORY ACE	BETA-BLOKÁTORY	DIURETIKÁ
RR VÝSKYT PRI DNE	0,87	0,81	1,29	1,24	1,48	2,36
95 % CI	0,82–9,93	0,7 – 0,94	1,16 – 1,46	1,17 – 1,32	1,40 – 1,57	2,21 – 2,52

Tab. 2: Výskyt dny pri liečbe jednotlivými skupinami antihypertenzív (adapt. podľa Václavík, 2012)

ALLOPURINOL A DNA

Cieľom liečby dny v jednotlivých štádiách choroby je znížiť sérovú koncentráciu KM (urikémiu) na 360 umol/l. Základným opatrením je úprava životosprávy a diéta, ktorá znižuje prívod purínov do organizmu. Z farmakoterapeutického hľadiska pri jednotlivých formách dny používame **kolchicín** (liečba akútneho dnového záchvatu, prevencia akútneho dnového záchvatu v úvode hypourikemickej liečby), ďalej **urikozuriká** (benzbromaron, probenecid a sulfinpyrazón) a **urikostatiká** (allopurinol, febuxostat). Urikostatiká sa indikujú v liečbe hyperurikémie bez ohľadu na funkciu obličiek. V súčasnosti sa používajú uvedené dve účinné látky, ktoré sú inhibítormi xantín-oxidázy, ale s rozdielnym miestom inhibície. Obe tieto látky boli schválené a povolené Európskou liekovou agentúrou (EMEA). Allopurinol, inhibítor enzýmu xantín-oxidázy sa používa v dlhodobej liečbe hyperurikémie v dávkach 100 až 900 mg; febuxostat je selektívnym inhibítorom xantín-oxidázy a je indikovaný v liečbe dny v prípadoch intolerancie allopurinolu v dávkach 80 mg alebo 120 mg/denne. Indikáciou pre použitie allopurinolu sú dna, primárna hyperurikémia, prevencia a liečba primárnych nefropatií spôsobených kyselinou močovou s alebo bez symptómov dny, sekundárna hyperurikémia spojená s hematologickými ochoreniami. Využitie má aj jeho podávanie v rádio- a/alebo chemoterapii leukémie, lymfómu a iných malignít na prevenciu a liečbu hyperurikémie vyvíjajúcej sa sekundárne po deštrukcii buniek. Okrem toho je známy aj priaznivý účinok allopurinolu v prevencii a liečbe urolitiázy a pri vývoji kalcium-oxalátových kameňov spojený s hyperurikozúriou. Allopurinol sa dospelým podáva v počiatočnej dávke 100 až 300 mg raz za deň. Dennú dávku možno postupne zvýšiť po 100 mg za súčasného monitorovania hladiny kyseliny močovej v sére každý týždeň až tri týždne, až kým sa nedosiahne želaný účinok. Ak je denná dávka viac ako 300 mg, treba ju podávať v dvoch až štyroch rovnako rozdelených množstvách. Jeden alebo dva dni pred začiatkom antineoplastickej liečby sa má začať dávkou 600 až 800 mg allopurinolu denne a pokračovať dva až tri dni. Odporúčané dávkovanie podľa SPC lieku pre všetky indikácie je 100 až 200 mg denne pri miernych stavoch, 300 až 600 mg denne pri stredne ťažkých stavoch, 700 až 900 mg denne pri ťažkých stavoch. Ak sa vyžaduje dávkovanie na základe mg/kg telesnej hmotnosti, má sa použiť 2 až 10 mg allopurinolu na 1 kg telesnej hmotnosti za deň.

Allopurinol sa má užívať perorálne po jedle raz denne. Zvyčajne sa dobre znáša, obzvlášť po jedle. Udržiavacia dávka allopurinolu závisí od zmeny hladiny kyseliny močovej. Po dosiahnutí optimálnej hladiny urikémie je vhodné v liečbe priebežne pokračovať a zabrániť náhlym redukciám jeho dávky. Nie vždy je možné očakávať následné prísne dodržiavanie bezpurínových dietetických a ďalších preventívnych opatrení, napr. aj v prípade pacienta s dnovou artritídou a s ďalším rizikom návratu hladiny kyseliny močovej v sére na zvýšené hodnoty a s popisovanými patofyziologickými súvislosťami vo vzťahu k zvýšeným hodnotám TK, zvýšeného rizika rozvoja zlyhávania srdca (SZ), syndrómu námahovej anginy pectoris a event. zhoršenia prognózy v zmysle celkovej i KV mortality a počtu rehospitalizácií. V prípadoch závažného klinického obrazu dnovej artritídy, ktoré nezaberajú na liečbu bežnými antiuratikami, je možno použiť urikázy (peglotikázu v prevencii akútneho zlyhania obličiek pacientov s hematologickými malígnymi ochoreniami; rasburikázu pri chronickej dnovej artropatii s tofmi). Famakoterapia hyperurikémie sa indikuje, ak hladina KM v sére presiahne hodnotu 535 µmol/l. Hodnoty urikémie v medziach 410 – 530 µmol/l (nad horným okrajom normy) si vyžadujú diétne opatrenia a starostlivé monitorovanie hladiny KM v sére. Pitie čiernej kávy, používanie vitamínu C, mlieka a výrobkov z mlieka, ako aj fitness aktivity pomáhajú znižovať riziko rozvoja dny prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie (Rybár, 2014).

LIEČBA ARTÉRIOVEJ HYPERTENZIE PRI DNE

Artériová hypertenzia (AH) je veľmi častou komorbiditou dny – vyskytuje sa až v 74 % prípadov pacientov s dnou. Pri prospektívnom sledovaní 5 789 jedincov s AH bez anamnézy dny počas deviatich rokov sa zistilo, že používanie diuretík vedie k zvýšeniu sérovej koncentrácie KM (priemerne o 43 mmol/l) a je spojené s 1,5-násobne vyšším výskytom dny. Používanie tiazidových diuretík zvyšovalo výskyt dny 1,44-násobne, používanie kľučkových diuretík bolo spojené s 2,31-násobným zvýšením výskytu dny. V recentnej britskej štúdii prípadov a kontrol sa porovnával výskyt dny pri používaní jednotlivých antihypertenzív **(Tab. 2)**. Nižší výskyt dny bol zaznamenaný pri liečbe blokátormi vstupu kalcia do bunky (BKK) alebo losartanom (ARB/AIIA, sartany), pretože majú dokázané urikozurické účinky a znižujú koncentráciu KM. Tieto údaje by nám mali byť návodom, ktoré antihypertenzívne lieky v liečbe pacientov s dnou používať (Václavík, 2012).

ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA

Význam ovplyvnenia hyperurikémie ako patogenetického faktora naznačili výsledky menších štúdií, kde **liečba allopurinolom viedla k signifikantnej redukcii TK** (Kanbay a spol., 2011) a tento účinok sa zdal byť ešte výraznejší v mladších kategóriách pacientov (Feig, a spol., 2008). V roku 2013 bola publikovaná metaanalýza desiatich štúdií, ktorá ukázala, že liečba allopurinolom je spojená so signifikantnou, i keď len miernou redukciou TK (3,3/1,3 mmHg). Efekt liečby bol vyšší v prípade chorých liečených vyššími dávkami (300 mg

denne) (Agarwal a spol., 2013). O rok neskôr potom boli publikované ďalšie štúdie, v ktorých allopurinol tento efekt potvrdil (Assadi a spol.; Higgins a spol.; Beatti a spol.). V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (Higgins a spol., 2014) ročná liečba pacientov s recentnou TIA alebo CMP allopurinolom v dávke 300 mg viedla k redukcii sTK o 6,6 mgHg a dokonca signifikantne spomalila progresiu aterosklerózy karotíd hodnotenú meraním hrúbky intimy a médie. Avšak ani tieto údaje nie sú dostatočné preto, aby sa mohla liečba allopurinolom v rutinnej klinickej praxi podporiť (Gois a spol., 2013; Beattie a spol., 2014). **Teda na niekoľko otázok v klinickej praxi už vieme dnes jednoznačnejšie odpovedať:** * podľa súčasných odporúčaní Európskej kardiologickej a hypertenziologickej spoločnosti (2013) platí, že stanovenie hladiny KM je rutinným laboratórnym testom pri stanovení diagnózy AH; * klinicky manifestná dna je absolútnou kontraindikáciu použitia tiazidových diuretík (Mancia a spol., 2013); * v liečbe pacientov s AH a zvýšenou hladinou KM v sére je možné využiť urikozurický efekt losartanu (Miao a spol., 2011).

ĎALŠIE KV OCHORENIA A HYPERURIKÉMIA

Epidemiologické štúdie dokazujú, že pacienti s dnovou artitídou a vysokou hladinou KM v sére majú zvýšené riziko rozvoja zlyhávania srdca (SZ) a horšiu prognózu v zmysle celkovej i KV mortality a počtu rehospitalizácií. Pozitívny efekt allopurinolu bol zaznamenaný v skupine chorých so SZ, kedy došlo k zlepšeniu endotelovej dysfunkcie a hemodynamických parametrov, hladiny BNP i mortality (Linhart, Rob, 2015). V niektorých štúdiách bola anamnéza dny spojená so zvýšeným rizikom rehospitalizácií pre zlyhávanie srdca i zvýšeným rizikom mortality. Podávanie allopurinolu po dobu dlhšiu ako 30 dní bolo naopak spojené so znížením rizika rehospitalizácií o 31 % a znížená bola i celková mortalita týchto pacientov o 26 % (Thanassoulis a spol., 2010). Zatiaľ čo v niektorých štúdiách sa hyperurikémia javí ako nezávislý rizikový faktor ICHS (Hoieggen a spol., 1997; Bickel a spol., 2002), iní autori majú opačný názor (Wannamethee a spol., 1997; De Luca a spol., 2012). Žiaľ, ani metaanalýzy nepriniesli do tejto problematiky celkom jasno (Wheeler a spol., 2005; Kim a spol., 2010). V doteraz najrozsiahlejšej metaanalýze (hyperurikémia okrem ostatných rizikových faktorov ischemickej choroby srdca) sa potvrdzuje HU ako marginálny nezávislý rizikový faktor ICHS len v ženskej populácii (Kim a spol., 2010). Niektoré práce sa venovali liečbe HU pacientov so syndrómom stabilnej námahovej anginy pectoris, ktorí mali pozitívny námahový pracovný test, angiograficky dokumentovanú koronárnu chorobu srdca. Liečba allopurinolom vo vysokých dávkach (600 mg/denne) vedie k zlepšeniu symptómov a znakov ischémie myokardu a predĺženiu pracovnej kapacity (Noman a spol., 2010). V prípade pacientov so STEMI, v placebom kontrolovanej štúdii, bola dokázaná lepšia regresia ST elevácii na EKG krivke, pacienti mali nižšie vrcholové hodnoty troponínu i kreatinkinázy a o 13 % menej kardiálnych príhod v mesačnom sledovaní (Rentoukas a spol., 2010). A použitie allopurinolu bolo v sérii štúdií sledované i v prípade pacientov, ktorí podstúpili chirurgickú revaskularizáciu myokardu a implantáciu chlopňových náhrad. **Použitie allopurinolu vedie k zníženiu mortality, redukuje výskyt porúch rytmu, znižuje hladiny markerov nekrózy myokardu, znižuje množstvo perioperatívnych infarktov a potrebu mechanickej a inotropnej podpory** (Rashid a spol., 1991; Johnson a spol., 1991; Coghlan a spol., 1994; Sisto a spol., 1995; Weimert a spol., 2003; Talwar a spol., 2010; Montalescot a spol., 2013).

ZÁVER

Pribúda množstvo dôkazov experimentálnych a klinických štúdií, ktoré nasvedčujú, že **hyperurikémia je nezávislým rizikovým faktorom a v patogenéze KV ochorení zohráva potenciálnu kauzálnu úlohu**. Hoci sa zdá, že allopurinol môže byť pri rade KV ochorení prínosným liekom, je potrebné zdôrazniť, že jeho indikáciou naďalej zostáva predovšetkým liečba dny a hyperurikémia spojená s nefrolitiázou. Pre zmenu týchto odporúčaní zatiaľ chýbajú prospektívne randomizované štúdie s adekvátnym usporiadaním, rozsahom a trvaním. Otázkou tak zostáva, či vývoj na poli výskumu hyperurikémie v blízkej budúcnosti zmení náš pohľad na jej liečbu. V súčasnej dobe môžeme odporučiť vyšetrenie hladiny KM všetkým pacientov s AH, ICHS či SZ. Iste je však naďalej potrebné intenzívne sa venovať hyperurikémii, jej klinickým asociáciám a terapeutickým konzekvenciám adekvátnu pozornosť v snahe vyriešiť jeden zo závažných problémov súčasnej medicíny. Môže sa to významne odraziť v redukcii morbidity a mortality na KV ochorenia. **Zvýšená hladina urikémie by mala byť dôležitou pri výbere antihypertenzíva: nevhodné sú tiazidové diuretiká**, väčšina antihypertenzív má neutrálny vplyv, bol zaznamenaný pozitívny vplyv losartanu, ktorý má dokázaný urikozurický efekt.

LITERATÚRA JE NA VYŽIADANIE V REDAKCII.

Kontakt:
doc. MUDr. Marian Snинčák, PhD. mim. prof.
Klinika geriatrie a ošetrovateľstva,
LF UPJŠ, Centrum pre diagnostiku
a liečbu hypertenzie
Vysokošpecializovaný odborný ústav
geriatrický sv. Lukáša
040 01 Košice
e-mail: marian.snincak@gmail.com

doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.,
Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita Bratislava

Kombinovaná liečba dyslipidémií

Combined treatment of dyslipidemias

doc. Katarína Rašlová, M. D., CSc.,
Coordination Centre for Familial Hyperlipoproteinemia,
Slovak Medical University Bratislava

SÚHRN

V poslednom desaťročí dvadsiateho storočia sa začala éra klinických štúdií, ktoré priniesli vedecké dôkazy o tom, že liečba, ktorá znižuje hladinu aterogénnych lipoproteínov nielen významne znižuje riziko úmrtí na aterosklerózou podmienených srdcovocievnych ochorení, ale tiež celkovú mortalitu.
Dyslipidémia (DLP) je porucha látkovej premeny plazmatických lipoproteínov. Manifestuje sa zvýšením alebo znížením hladiny niektorej zložky lipoproteínového spektra (preto nahrádza pôvodný termín hyperlipoproteinémia), a je spôsobená poruchou syntézy a/alebo odbúravania lipoproteínov. DLP predstavuje v širokom spektre rizikových faktorov vzniku a rozvoja aterosklerózy jednu z jej najzávažnejších príčin.

Kľúčové slová: dislipidémia, ateroskleróza, statíny, fibráty, kombinovaná liečba

SUMMARY

In the last decade of the twentieth century the era of clinical studies began which brought scientific evidence that a treatment that lowers the level of atherogenic lipoproteins, not only significantly reduces the risk of death from cardiovascular diseases conditioned by atherosclerosis, but also the overall mortality.
Dyslipidemia (DLP) is a disorder of metabolism of plasma lipoproteins. It is manifested by an increased or decreased level of a component of lipoprotein spectrum (therefore it replaces the original term hyperlipoproteinemia), and it is caused by the disturbance of the synthesis and/or degradation of lipoproteins. DLP represents in a wide range of risk factors of origin and development of atherosclerosis one of its most serious causes.

Key words: dislipidemia, atherosclerosis, statines, fibrates, combined treatment

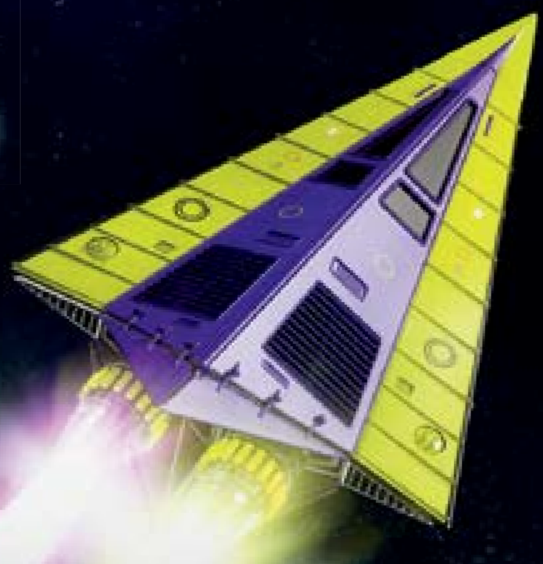
KEĎ IDE O **ZNIŽOVANIE LDL CHOLESTEROLU**
U PACIENTOV S HYPERCHOLESTEROLÉMIOU

MYSLITE NAD RÁMEC MONOTERAPIE STATÍNOM

NOVINKA!

Atozet®
(ezetimib/atorvastatín)

Dvojitá sila v znižovaní
LDL cholesterolu[1,2]



Skrátená informácia o lieku ATOZET

Zloženie: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 10,20, 40 mg alebo 80 mg atorvastatínu. **Terapeutické indikácie:** ***Prevencia kardiovaskulárnych príhod:**** **ATOZET je indikovaný na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod (pozri časť Farmakologické vlastnosti) u pacientov s koronárnou chorobou srdca (KCHS) a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze, v minulosti liečených alebo neliečených statínom.** *Hypercholesterolémia:* ATOZET je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u dospelých s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou alebo zmiešanou hyperlipidémiou, kde je vhodné použitie kombinovaného lieku: - pacienti, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní samotným statínom; - pacienti, ktorí už sú liečení statínom a ezetimibom. ***Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH):*** ATOZET je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u dospelých s HoFH. Pacienti môžu dostávať aj podporné liečby (napr. aferézu lipoproteínov s nízkou denzitou [LDL]). **Dávkovanie a spôsob podávania:** *Hypercholesterolémia a/alebo koronárna choroba srdca (s AKS v anamnéze)**: Pacient má držať primeranú diétu na zníženie lipidov a počas liečby liekom ATOZET má v tejto diéte pokračovať. Rozsah dávky lieku ATOZET je 10/10 mg/deň až do 10/80 mg/deň. Zvyčajná dávka je 10/10 mg jedenkrát denne. Na začiatku liečby alebo pri úprave dávky treba u pacienta brať do úvahy hladinu cholesterolu nízkodenzitných lipoproteínov (LDL-C), riziko vzniku koronárnej choroby srdca a odpoveď na súčasnú liečbu na zníženie cholesterolu. Dávka lieku ATOZET sa má stanoviť individuálne na základe známej účinnosti jednotlivých dávkových síl lieku ATOZET (pozri časť 5.1, tabuľka 3) a odpovede na súčasnú liečbu na zníženie cholesterolu. Úprava dávky sa má vykonávať v intervaloch 4 týždne alebo viac. *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia:* Dávka lieku ATOZET u pacientov s HoFH je 10/10 až 10/80 mg denne. ATOZET sa môže u týchto pacientov použiť ako doplnok k inej liečbe na zníženie lipidov (napr. LDL aferéze) alebo ak takéto liečby nie sú k dispozícii. *Súbežné podávanie so sekvestrantmi žlčových kyselín:* ATOZET sa má podať buď ≥ 2 hodiny pred alebo ≥ 4 hodiny po podaní sekvestrantu žlčových kyselín. *Staršie osoby:* U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). *Pediatrická populácia:* Bezpečnosť a účinnosť lieku ATOZET u detí neboli stanovené (pozri časť 5.2). Nie sú dostupné žiadne údaje. *Pacienti s poruchou funkcie pečene:* U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má liek ATOZET používať s opatrnosťou. U pacientov s aktívnym ochorením pečene je ATOZET kontraindikovaný. *Pacienti s poruchou funkcie obličiek:* U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. **Kontraindikácie:** Liečba liekom ATOZET je kontraindikovaná počas gravidity a laktácie a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné opatrenia. ATOZET je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz presahujúcimi 3-násobok hornej hranice normálu (HHN). **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Myopatia /rabdomyolýza: Pri použití ezetimibu po jeho uvedení na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala statín súbežne s ezetimibom. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo pri pridaní ezetimibu k iným látkam, o ktorých je známe, že sú spojené so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. ATOZET obsahuje atorvastatín. Atorvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA reduktázy, môže v zriedkavých prípadoch ovplyvniť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktorá môže prerásť do rabdomyolýzy, čo je potenciálne život ohrozujúci stav charakteristický významne zvýšenými hladinami kreatínkinázy (CK) (> 10-násobok HHN), myoglobinémiou a myoglobinúriou, ktorý môže viesť k zlyhaniu obličiek. Ak sú východiskové hladiny CK významne zvýšené (> 5-násobok HHN), nemá sa začínať s liečbou. Keďže je atorvastatín zložkou lieku ATOZET, riziko rabdomyolýzy je zvýšené v prípade, ak sa ATOZET podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú silné inhibítory CYP3A4 alebo transportných proteínov (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol a inhibítory HIV proteázy zahŕňajúce ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir a pod.). Riziko myopatie sa môže zvýšiť aj pri súbežnom užívaní s gemfibrozilom a inými derivátmi kyseliny fibrovej, boceprevirom, erytromycínom, niacínom, telaprevirom alebo kombináciou tipranaviru/ritonaviru. Súbežné užívanie lieku ATOZET a kyseliny fusidovej sa neodporúča, preto sa počas liečby kyselinou fusidovou môže zvážiť dočasné vysadenie lieku ATOZET. V kontrolovaných skúšaniach súbežného podávania ezetimibu a atorvastatínu sa u pacientov pozorovali konsekutívne zvýšenia transamináz (≥ 3-násobok hornej hranice normálu [HHN]). Pred začiatkom liečby a pravidelne potom sa majú vykonávať vyšetrenia funkcie pečene. Pacientom, u ktorých sa objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky poukazujúce na poškodenie pečene, sa majú vykonať vyšetrenia funkcie pečene. Pacientov, u ktorých sa objavia zvýšené hladiny transamináz, je potrebné sledovať dovtedy, kým sa abnormalita (abnormality) neupraví na pôvodný stav. Ak zvýšenie transamináz väčšie ako 3-násobok HHN pretrváva, odporúča sa zníženie dávky alebo vysadenie lieku ATOZET. Insuficiencia pečene: Vzhľadom na to, že účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou insuficienciou pečene nie sú známe, ATOZET sa u nich neodporúča. Fibráty: Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené, súbežné podávanie lieku ATOZET a fibrátov sa preto neodporúča. Intersticiálne ochorenie pľúc: Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc. Medzi prejavy patrí dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta objavilo intersticiálne ochorenie pľúc, liečbu statínmi je nutné prerušiť. Diabetes mellitus: Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú glukózu v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná diabetická liečba. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 až 6,9 mmol /l, BMI > 30 kg/m^2, zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami. Pomocná látka: ATOZET obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. **Liekové a iné interakcie:** Súbežná konzumácia veľkého množstva grapefruitového džúsu a lieku ATOZET sa neodporúča. Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu zvýšilo koncentrácie celkového ezetimibu približne o 1,5-násobok a približne o 1,7-násobok, v uvedenom poradí. Hoci sa tieto zvýšenia nepovažujú za klinicky významné, súbežné podávanie lieku ATOZET s fibrátmi sa neodporúča. Silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu Ak je to možné, má sa predísť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol a inhibítory HIV proteázy zahŕňajúce ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir a pod.). V prípadoch, kedy nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s liekom ATOZET, majú sa zvážiť nižšie úvodné a maximálne dávky lieku ATOZET a odporúča sa náležité klinické sledovanie pacienta. Hoci sa hlásili len veľmi zriedkavé prípady klinicky významných interakcií s antikoagulanciami, má sa pred začiatkom liečby liekom ATOZET a dostatočne často na začiatku liečby u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá stanoviť protrombínový čas. **Nežiaduce účinky:** Frekvencie nežiaducich udalostí v klinických skúšaniach vyskytujúce sa ako časté (≥1/100 až < 1/10) boli: hnačka a myalgia. **Farmakodynamické vlastnosti: Klinická účinnosť a bezpečnosť*.** ***Prevencia kardiovaskulárnych príhod:*** V multicentrickej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii ezetimibu/simvastatínu s aktívnym komparátorom bolo zaradených 18 144 pacientov v priebehu 10 dní od hospitalizácie z dôvodu akútneho koronárneho syndrómu (AKS, buď akútny infarkt myokardu [IM] alebo nestabilná angína pektoris [NAP]). Všetci pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10/40 mg (n = 9 067) alebo simvastatínu 40 mg (n = 9 077) a sledovaní počas mediánu 6,0 rokov. Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, veľkých koronárnych príhod (MCE [major coronary events], definované ako nefatálny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pektoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon, ktorý sa uskutočnil aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom/simvastatínom poskytla dodatočný prínos pri znižovaní primárneho cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, MCE a nefatálnej cievnej mozgovej príhody v porovnaní so samotným simvastatínom (zníženie relatívneho rizika 6,4 %, p = 0,016). Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 2 572 z 9 067 pacientov (7-ročná Kaplanova-Meierova [KM] miera 32,72 %) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a u 2 742 z 9 077 pacientov (7-ročná KM miera 34,67 %) v skupine užívajúcej samotný simvastatín. (Pozri obrázok 1 a tabuľku 5). Očakáva sa, že tento dodatočný prínos bude podobný pri súbežnom podávaní ezetimibu a atorvastatínu. Celková úmrtnosť sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila. Pre všetky typy cievnej mozgovej príhody sa pozoroval celkový prínos, avšak v skupine užívajúcej ezetimib so simvastatínom sa pozoroval nesignifikantný nárast hemoragickej cievnej mozgovej príhody v porovnaní so skupinou so samotným simvastatínom. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody pri podávaní ezetimibu súbežne s účinnejšími statínmi sa v dlhodobých štúdiách nehodnotilo. Účinok liečby ezetimibom/simvastatínom bol vo všeobecnosti zhodný s celkovými výsledkami medzi mnohými podskupinami zahŕňajúcimi pohlavie, vek, rasu, diabetes mellitus v anamnéze, východiskové hladiny lipidov, predchádzajúcu liečbu statínom, predchádzajúcu cievnu mozgovú príhodu a hypertenziu. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** Merck Sharp & Dohme Ltd.; Hertford Road, Hoddesdon; Hertfordshire EN11 9BU; Veľká Británia.
DÁTUM REVÍZIE TEXTU : Apríl 2016.

*Venujte prosím pozornosť zmenám v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Ďalšie údaje o osobitných upozorneniach, liekových interakciách a nežiaducich účinkoch nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku. Pred predpísaním lieku si prosím preštudujte Súhrn charakteristických vlastností lieku Atozet, ktorý nájdete na www.sukl.sk

Literatúra: 1. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolemia. *Eur Heart J Suppl.* 2001;3(supplE):E2–E5. **2.** Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:1587–1604.

MSD

Copyright © 2016 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA
Všetky práva vyhradené. Merck Sharp & Dohme, s. r. o., so sídlom Karadžičova 2, Bratislava 811 09, Slovenská republika
Tel: +421 2 5828 2010, dpoc_czechslovak@merck.com

01-2017-CARD-1171695-0001 Dátum vypracovania: august 2016

Tabuľka 1: Fenotypová klasifikácia dyslipoproteinémií

	Zvýšené lipidy a lipoproteíny
Hypercholesterolémia	celkový cholesterol*, LDL cholesterol
Kombinovaná dyslipoproteinémia	celkový cholesterol, LDL cholesterol, triacylglyceroly
Hypertriacylglycerolémia	triacylglyceroly

** Zvýšená hladina celkového cholesterolu môže byť aj v dôsledku vysokej hladiny protektívneho HDL cholesterolu, preto je dôležité vyšetrovať celý lipidový profil.*

KLASIFIKÁCIA DISLIPIDÉMIÍ

Pre terapeutické účely v klinickej praxi zaviedla Európska spoločnosť aterosklerózy (EAS) v roku 1992 zjednodušenú fenotypovú klasifikáciu DLP, ktorá je uvedená v **Tabuľke 1**.

Podľa etiológie sa DLP rozdeľujú na primárne a sekundárne. Najčastejšou sekundárnou DLP je hypercholesterolémia pri hypotyreóze. Sekundárna DLP sa spravidla normalizuje po vyliečení alebo kompenzácii vyvolávajúceho ochorenia. Ak napriek tomu pretrváva, postupujeme pri diagnostike a liečbe ako v prípade primárnej DLP.

Primárne DLP majú vždy genetickú predispozíciu. Familiárna hypercholesterolémia patrí medzi najčastejšie monogénové dedičné ochorenia. Jej výskyt vo všeobecnej populácii je 1 : 200 až 1 : 500.
Väčšina DLP má multifaktoriálnu etiológiu s polygénovým typom dedičnosti. V populácii 40-ročných mužov a žien na Slovensku sme zaznamenali 57-percentný výskyt DLP definovanej ako LDL-cholesterol nad 3 mmol/l a/alebo triacylglyceroly nad 2 mmol/l .

LIEČBA

Liečba pacienta s DLP je komplexná a má vychádzať z komplexného interného vyšetrenia.

Základnými predpokladmi efektívnej liečby DLP sú:

a) správna etiopatogenetická a fenotypická klasifikácia DLP, ktorej súčasťou je podrobná rodinná a osobná anamnéza,
b) stanovenie cieľových hodnôt lipidov na základe vyhodnotenia celkového rizika aterosklerózou podmienených srdcovo-cievnych ochorení,
c) diéta a režimové opatrenia,
d) farmakologická liečba, ktorá sa spravidla začína ako monoterapia.

FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA

Hypolipemiká sa rozdeľujú do dvoch základných skupín podľa toho, či znižujú predovšetkým hladinu cholesterolu alebo hladinu triacylglycerolov.

V **Tabuľke 2** sú uvedené v súčasnosti registrované a/alebo dostupné hypolipemiká a ich dávkovanie.

STATÍNY

Statíny (inhibítory 3-hydroxy-3metyl glutaryl CoA reduktázy) sú liekom prvej voľby v liečbe hypercholesterolémie. Znižujú intracelulárnu syntézu cholesterolu inhibíciou kľúčového enzýmu HMG-CoA reduktázy, čoho dôsledkom je zvýšenie syntézy LDL-receptorov, čím dochádza k zvýšenému katabolizmu LDL-cholestero-

Tabuľka 2: Hypolipemiká a ich dávkovanie

Statíny	**Denná dávka**	**Efekt**
	mg	**cholesterol**
rosuvastatín	10 – 40	
atorvastaíin	10 – 80	
simvastatín	10 – 80	
fluvastatín	20 – 80	
Selektívne inhibítory intestinálnej absorbcie		**cholesterol**
ezetimib	10	
PCSK9-inhibítory (PCSK9-i)		**cholesterol**
alirocumab	75 a 150	
evolocumab	140 a 420	
Fibráty		**cholesterol**
fenofibrát mikronizovaný	160 – 267	triacylglyceroly
fenofibrát nano	145	

Dvojnásobné zvýšenie dávky statínu vedie k poklesu celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu o 5, resp. 7 %.

lu. Hladinu LDL-cholesterolu znižujú o 30 až 50 %. Mierne až stredne znižujú hladinu triacylglycerolov a mierne zvyšujú hladinu HDL-cholesterolu. Pri liečbe závažnej hypercholesterolémie je výhodné začať liečbu silným statínom. Predstavujú hypolipemiká, ktoré majú najviac dôkazov o tom, že znižujú kardiovaskulárnu a celkovú morbiditu a mortalitu v primárnej aj sekundárnej prevencii.

SELEKTÍVNE INHIBÍTORY INTESTINÁLNEJ ABSORBCIE CHOLESTEROLU

Ezetimib selektívne ovplyvňuje absorbciu diétneho a biliárneho cholesterolu z tenkého čreva. Neovplyvňuje vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch, triacylglycerolov ani žlčových kyselín. Neovplyvňuje aktivitu enzýmov CYP450, čím sa znižuje riziko liekových interakcií. 10 mg ezetimibu znižuje hladinu LDL-cholesterolu o 18 až 20 %. Odporúča sa v kombinovanej liečbe so statínmi, prípadne s fibrátmi. V monoterapii sa odporúča pre pacientov, ktorí netolerujú liečbu statínmi.

FIBRÁTY

Fibráty sú liekmi voľby v liečbe hypertriacylglycerolémie a kombinovanej DLP s prevahou vysokých triacylglycerolov nad zvýšeným cholesterolom. Významne znižujú hladinu triacylglycerolov, stredne znižujú celkový a LDL-cholesterol, zvyšujú hladinu HDL-cholesterolu. Väzbou na PPAR receptory v jadre buniek ovplyvňujú expresiu mnohých génov, ktoré majú úlohu v metabolizme lipoproteínov bohatých na triacylgliceroly. Majú tiež vplyv na reverzný transport cholesterolu.

Medzi nové hypolipidemické lieky patria monoklonálne protilátky proti enzýmu PCSK-9-inhibítory PCSK9 (PCSK9-i). Znižujú hladinu LDL-cholesterolu o 40 až 60 %. Podávajú sa podkožnou injekciou raz za dva alebo štyri týždne. Významný pokles cholesterolu sa dosahuje s minimálnym výskytom nežiaducich účinkov porovnateľných s placebom.

Novou možnosťou v liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie je lomitapid. Hladinu cholesterolu znižuje inhibíciou mikrosomálneho triglycerid-transfer-proteínu (MTP), čím sa podstatne zníži syntéza VLDL a následne LDL.

KOMBINOVANÁ LIEČBA ORIENTOVANÁ NA DOSIAHNUTIE CIEĽOVÝCH HLADÍN LDL-CHOLESTEROLU

Spomedzi statínov najúčinnejšie znižujú hladinu cholesterolu a LDL-cholesterolu rosuvastatín, atorvastatin a simvastatin v závislosti od dávky o 30 až 50 %.

Kombinácia statín-ezetimib v liečbe hypercholesterolémie sa indikuje z týchto príčin:

- Nedostatočný efekt monoterapie silným statínom v maximálne tolerovanej dávke
- Tolerancia iba slabého statínu alebo silného statínu v nízkej dávke s nedostatočným efektom
- Familiárna hypercholesterolémia

Vo veľkej časti pacientov sa dá dosiahnuť ďalšie, až 20-percentné zníženie hladiny LDL-cholesterolu. Alternatívnou liečbou pri závažných formách hypercholesterolémie sú fibráty v kombinácii so statínmi.

Pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou (FH) majú vysoké riziko ischemickej choroby srdca v mladom veku. Pri efektívnej liečbe sa dá kardiovaskulárne riziko znížiť až na úroveň všeobecnej populácie. Títo pacienti často potrebujú vysoké dávky silného statínu. Pri závažných formách FH sa na dosiahnutie liečebného efektu musí vždy kombinovať statín s ezetimibom, a napriek tomu sa často nedosahujú cieľové hladiny cholesterolu.

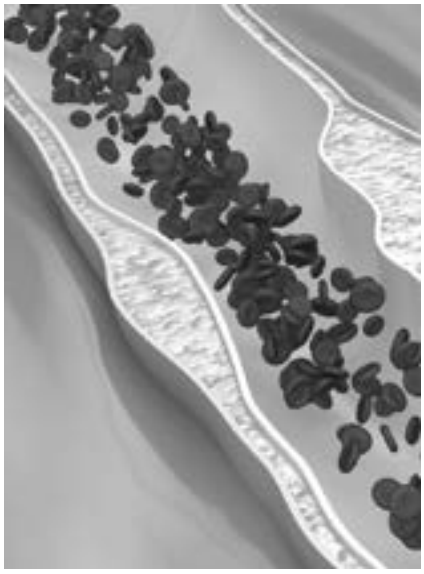
Zásadný prínos v liečbe pacientov s FH prinášajú PCSK-i, pri ktorých sa spája významný hypocholesterolemický efekt s vysokou bezpečnosťou. Výskyt myopatie v klinických štúdiách bol podobný ako pri placebe.

KOMBINOVANÁ LIEČBA ZMIEŠANEJ DLP

Ak pri zmiešanej DLP prevažuje zvýšená hladina LDL nad VLDL (t. j. cholesterolu nad triacylglycerolmi) liečba sa začína statínom. Ak prevažuje zvýšená hladina triacylglycerolov nad cholesterolom alebo je veľmi nízky HDL-cholesterol, liečba sa začína fibrátom. Na dosiahnutie cieľových hodnôt lipidov je často potrebná kombinovaná liečba. V liečbe pacientov, ktorí netolerujú vysoké dávky statínov, výhodne kombinujeme nízku dávku statínu s ezetimibom, ku ktorým sa pridá fibrát. Kombinovanú liečbu statínu s fibrátom by mal indikovať aj kontrolovať skúsený špecialista. Pacienta treba poučiť o vysadení liekov v prípade bolestí svalov. Je nutné pravidelne kontrolovať hladinu CK a hepatálnych enzýmov. K nežiaducim účinkom nezriedka dochádza aj po roku od začiatku tejto liečby.

KOMBINOVANÁ LIEČBA HYPERTRIACYLGLYCEROLÉMIE

V prípade pacientov, ktorí majú ICHS alebo iné prejavy aterosklerózy, pri metabolickom syndróme a diabetikov 2. typu sa často vyskytuje aterogénny lipoproteínový fenotyp. Je



charakterizovaný miernou hypertriacylglycerolémiou a nízkou hladinou HDL-cholesterolu, ktoré sú spojené s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Pacienti s týmto fenotypom majú kvalitatívne zmenené LDL častice (malé denzné LDL). Efektívnou liečbou je pre týchto pacientov kombinácia statínu v nižšej dávke s fibrátom. Nedostatočný účinok liečby pri ťažkej hypertriacylglycerolémii je dôvodom na pátranie po abúze alkoholu, nedostatočnej diéte alebo celkovej non-compliance pacienta.

ZÁVER

Kombinovaná liečba DLP predstavuje moderný a efektívny spôsob liečby jednak pacientov so závažnou DLP, ale aj tých osôb, ktoré netolerujú vyššie dávky silných statínov. Compliance pacientov zlepšujú fixné kombinácie buď statín-fibrát alebo statín-ezetimib.

Nové hypolipemiká PCSK9-i majú vysokú cenu, takže napriek ich efektívnosti a vysokej bezpečnosti majú indikačné obmedzenia pre pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ktorí nedosahujú cieľové hladiny LDL-cholesterolu, prípadne pri statínovej intolerancii a závažných FH.

LITERATÚRA

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary hearth disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)., Lancet, 344, 1994; 1383-1389
2. Gašparovič, J., Bašistová, Z., Fábryová, L., Wsolová, L., Vohnout, B., Rašlová, K. For Slovak MED PED FH group: Familial defective apolipoprotein B-100 in Slovakia Are differences in prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 explained by ethnicity? Atherosclerosis 194 (2007) e95–e107
3. Rašlová, K., Filipová, S., Mikeš, Z., Tkáč, I., Turay, J.: Odporúčania pre optimálnu diagnsotiku a liečbu dyslipoproteinémií dospelých. „Lipidový konsenzus – 2“. Interná medicína 3, 2003; (1): 10/18
4. Súhrn pre praktické uplatnenie tretej správy skupiny odborníkov Národného vzdelávacieho cholesterolového programu (NCEP) pre vyhľadávanie, vyšetrovanie a liečbu hypercholesterolémie dospelých. (Panel pre liečbu dospelých). JAMA – CS, IV, 2001; 267-280
5. Tkáč, I., Fábryová, Ľ., Klimeš, I., Mokáň, M., Némethyová, Z., Rašlová, K., Šeboková, E.: Manažment dyslipidémií u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti. Diabetes Obez 4, 2004;(7):92-99
6. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H. et al.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), European Heart Journal 33 (2012) 1635–1701.
7. Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G. et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal 32 (2011) 1769–1818.
8. Ballantyne, C. M., Blazing, M. A., King, T. R. et al.: Efficacy and Safety of Ezetimibe Co-Administered With Simvastatin Compared With Atorvastatin in Adults With Hypercholesterolemia, Am J Cardiol 2004; 93: 1487–1494.
9. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E. et al.: Familial Hypercholesterolaemia is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population: Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease. Eur Heart J. 2013;34:3478-3490.
10. 1Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Wiviott, S. D. et al.: Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2015;372:1500-1509.
11. Robinson, J. G., Farnier, M., Krempf, M. et al.:Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events, N. Engl. J. Med., 2015; 372:1489-1499

Kontakt:
doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.
Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie
Metabolické centrum
doktorky Rašlovej, s. r. o.
Ďumbierska 32
831 01 Bratislava
e-mail: raslova.katarina@gmail.com

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Lipanthyl NT 145 mg. Zloženie: 145 mg fenofibrátu v 1 filmom obalenej tablete. **Terapeutické indikácie:** závažná hypertriacylglycerolémia s nízkou hladinou HDL cholesterolu alebo bez nej; zmiešaná hyperlipidémia, ak sú statíny kontraindikované alebo nie sú tolerované; zmiešaná hyperlipidémia u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom ako prídavok k statínu, keď triglyceridy a HDL cholesterol nie sú primerane kontrolované. **Dávkovanie a spôsob podávania:** odporučená dávka je 1 tableta jedenkrát denne. Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapiť pohárom vody. **Kontraindikácie:** pečeňová nedostatočnosť (vrátane biliárnej cirhózy a neobjasnenej trvalej abnormality funkcie pečene), ochorenie žlčníka v anamnéze, ťažké chronické ochorenie obličiek, chronická alebo akútna pankreatitída s výnimkou akútnej pankreatitídy spôsobenej ťažkou hyperglyceridémiou, známa fotoalergická alebo fototoxická reakcia počas liečby fibrátmi alebo ketoprofénom, precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku**. Špeciálne upozornenia:** u niektorých pacientov boli zaznamenané zvýšené hladiny transamináz. Vo väčšine prípadov boli tieto vzostupy prechodné, mierne a asymptomatické. U pacientov užívajúcich fibráty bola zaznamenaná pankreatitída. Pacienti s predispozičnými faktormi na myopatiu a/alebo rabdomyolýzu môžu mať zvýšené riziko vzniku rabdomyolýzy. U týchto pacientov musí byť starostlivo zvážený prípadný prínos a riziko vyplývajúce z liečby. Riziko svalovej toxicity môže byť zvýšené, ak sa liek podáva súčasne s iným fibrátom alebo s inhibítorom HMG-CoA reduktázy, hlavne v prípadoch s preexistujúcimi ochoreniami svalov. Preto má byť spoločná preskripcia fenofibrátu s inhibítorom HMG-CoA reduktázy alebo iným fibrátom vyhradená pre pacientov s ťažkou kombinovanou dyslipidémiou a s vysokým kardiovaskulárnym rizikom bez akejkoľvek anamnézy svalového ochorenia, za prísneho sledovania príznakov svalovej toxicity. Používanie fenofibrátu sa neodporúča u pediatrickej populácie mladšej ako 18 rokov. **Liekové a iné interakcie:** perorálne antikoagulanciá, cyklosporín, inhibítory HMG-CoA reduktázy a iné fibráty, glitazóny, enzýmy cytochrómu P450. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** len po dôkladom zvážení prínosu a rizika liečby. Nemá sa užívať u dojčiacich matiek. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidl a obsluhovať stroje:** nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv. **Nežiaduce účinky:** časté: gastrointestinálne príznaky (bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka, nadúvanie), zvýšenie hladín transamináz. **Uchovávanie:** v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. **Balenie:** 30 alebo 90 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balnia. **Spôsob výdaja lieku:** je viazaný na lekársky predpis. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Mylan Medical SAS. **Dátum poslednej revízie textu:** január 2016. **Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná odborná informácia o lieku je dostupná na vyžiadanie.**

LIP/02/16/09/00

BGP Products s.r.o.
Karadžičova 10, CBC II, 821 08 Bratislava 2, Slovenská republika
tel: +421 2 4445 4188, +421 2 4445 41 76, fax: +421 2 4445 44 20

Mylan®
Seeing is believing

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.
Metabol KLINIK, s. r. o.

Aké sú naše možnosti v liečbe vysokorizikových pacientov so statínovou intoleranciou?

What are our options in the treatment of high-risk patients with statin intolerance?

Ľubomíra Fábryová, M. D., PhD.
Metabol KLINIK, Ltd.

SÚHRN

Počet pacientov užívajúcich hypolipidemickú liečbu z roka na rok narastá. V celosvetovom meradle najčastejšie predpisovanými hypolipidemikami sú statíny, ktoré sa stali liekmi prvej línie. Na Slovensku je situácia veľmi podobná. V klinickej praxi závisí náš úspech od adherencie a od perzistencie pacienta k hypolipidemickej liečbe. Hypolipidemickú liečbu väčšina pacientov toleruje dobre, percento non-adherentných pacientov býva okolo 15 – 20 %. Najčastejšou príčinou non-adherencie alebo prerušenia hypolipidemickej liečby býva statínmi indukovaná svalová symptomatológia. Možnosťou voľby pre pacientov so statínovou intoleranciou je použitie nižších tolerovateľných dávok statínu a pridanie alebo prechod na terapiu ezetimibom. Avšak pri tejto terapii často veľmi ťažko dosiahnu odporúčané cieľové hodnoty pre LDL-C, čo dáva príležitosť pre použitie inej nestatínovej hypolipidemickej liečby – inhibítorov PCSK9.

Kľúčové slová: statínmi indukovaná svalová symptomatológia, suboptimálna adherencia a perzistencia na hypolipidemickej liečbe, ezetimib, alirokumab, evolokumab

SUMMARY

The number of patients receiving lipid-lowering therapy from year to year increases. Globally, the most commonly prescribed lipid-lowering agents are statins, which have become first-line drugs. In Slovakia, the situation is very similar. In clinical practice our success depends on adherence and persistence patients to lipid-lowering therapy. Most patients tolerate hypolipidemic therapy well, the percentage of non-adherent patients is around 15 – 20 %. The most common cause of non-adherence or interruption of lipid-lowering therapy is usually statin-induced muscle symptomatology. An option for patients with statin intolerance is the use of lower tolerable doses of statin and adding or switching to ezetimibe. However, in this treatment it is often difficult to reach recommended targets for LDL-cholesterol, which gives the opportunity for the use of other lipid-lowering non-statins treatment – PCSK9 inhibitors.

Key words: statin-induced muscle symptomatology, suboptimal adherence and persistence on the lipid-lowering medication, ezetimibe, alirocumab, evolocumab

ÚVOD

Počet pacientov užívajúcich hypolipidemickú liečbu z roka na rok narastá. V celosvetovom meradle sú najčastejšie predpisovanými hypolipidemikami statíny, ktoré sa stali liekmi prvej línie, ako aj základným kameňom kombinačnej hypolipidemickej liečby. Je to dané tým, že v súčasnosti patria ku skupine najviac skúmaných klinickými štúdiami, ako aj klinickou praxou preverených medikamentov. Rozsiahle údaje z medicíny založenej na dôkazoch (EBM) potvrdzujú vysokú efektivitu liečby statínmi v redukcii kardio-cerebrovaskulárnej mortality a morbidity, ako aj celkovej mortality naprieč širokým spektrom pacientov v primárnej i sekundárnej prevencii (1 – 4).

Na Slovensku je situácia veľmi podobná celosvetovej. Z roka na rok narastá počet pacientov užívajúcich hypolipidemickú liečbu (5).

V klinickej praxi však náš úspech závisí od adherencie (pacient užíva predpísanú liečbu podľa určeného harmonogramu), ako aj od perzistencie (pacient dodržiava terapiu od začiatku až do jej ukončenia). Dôsledné používanie hypolipidemík v liečbe **indikovaných pacientov vedie k poklesu ďalších nákladov. Na druhej strane** suboptimálna adherencia k hypolipidemickej liečbe je spojená so suboptimálnou kontrolou lipidového spektra, s nárastom kardiovaskulárnych (KV) ochorení a úmrtí, ako aj so zvyšujúcimi sa nákladmi na manažment liečby dyslipidémií a s ňou súvisiacich pridružených ochorení a komplikácií (6 – 9).

PRÍČINY SUBOPTIMÁLNEJ ADHERENCIE K HYPOLIPIDEMICKEJ LIEČBE

Suboptimálna adherencia k hypolipidemickej liečbe môže mať viacej príčin, o ktorých sa dozvedáme ako z klinických, tak aj z observačných štúdií, ale aj priamo z každodennej klinickej praxe (15 – 20 % non-adherentných pacientov). Najčastejšou príčinou suboptimálnej adherencie k hypolipidemickej liečbe je statínová intolerancia. Podľa NLA (National Lipid Association) celé spektrum intolerancie statínovej liečby zahŕňa nielen svalové ťažkosti, ale aj zvýšenie pečeňových enzýmov, alergické reakcie, alopéciu, poruchy kognitívnych funkcií, poruchy tolerancie glukózy, gastrointestinálne ťažkosti, nespavosť, artralgie, intoleranciu fyzickej námahy, depresie a únavu (10).

Zvýšenie pečeňových enzýmov v plazme sa občas vyskytuje počas liečby statínmi, avšak vo väčšine prípadov ide o reverzibilný stav. Veľké meta-analýzy nepotvrdili vzťah medzi liečbou statínmi a zvýšenou nekardiovaskulárnou mortalitou (rakovina, suicídiá, depresie) alebo mentálnymi ochoreniami (11). Zvýšenie glykémie a glykovaného hemoglobínu (zvýšenie rizika rozvoja diabetes mellitus 2. typu) sa môže vyskytnúť počas statínovej liečby, závisí od dávky statínu a čiastočne môže súvisieť aj s miernym nárastom hmotnosti. Avšak benefit podávania statínov vo väčšine prípadov pacientov výrazne prevyšuje riziká (12, 13).

STATÍNMI INDUKOVANÁ SVALOVÁ SYMPTOMATOLÓGIA

Najčastejšou príčinou non-adherencie alebo prerušenia hypolipidemickej liečby býva svalová symptomatológia (5, 14). Prevalencia statínmi indukovanej svalovej symptomatológie varíruje od 7 do 29 % v rôznych registroch a observačných štúdiách (14). Na druhej strane však bol výskyt svalových ťažkostí rovnaký v skupine pacientov liečených statínmi ako v skupine pacientov na placebe v 26 dlhotrvajúcich klinických štúdiách so 170 000 pacientmi (15). Vo veľkej retrospektívnej štúdii 6 579 z 11 240 pacientov, ktorí prerušili liečbu statínmi v dôsledku nežiaducich udalostí, bola úspešne obnovená statínová liečba v 92 % (nie však nutne s rovnakým statínom a v rovnakej dávke). V medzinárodnom prieskume sa incidencia statínovej intolerancie pohybovala okolo 2 % v Japonsku, Španielsku, Taliansku a Švédsku, okolo 10 – 12 % v Kanade, Veľkej Británii a v USA. Rozdiely môžu byť modulované ako kultúrnymi faktormi, tak aj vnímavosťou pacienta.

Aj vzhľadom na to, že nemáme k dispozícii špecifické markery, ktoré by nám pomohli exaktne identifikovať statínmi indukovanú svalovú symptomatológiu, musíme sa v klinickej praxi spoľahnúť na vlastnú klinickú erudíciu. Systematické zhodnotenie výskytu možnej statínovej intolerancie je kritické pre udržanie adherencie k statínovej liečbe. Podrobná anamnéza nám pomôže určiť, či symptomatológia skutočne súvisí s intoleranciou statínov (myalgie alebo slabosť veľkých proximálnych svalových skupín). Musíme vylúčiť aj ostatné príčiny svalovej symptomatológie (hypotyreóza, deficit vitamínu D, fyzická námaha, liekové interakcie). Niektorí pacienti, napr. ženy alebo starší pacienti, môžu byť vo vyššom riziku rozvoja myopatie súvisiacej s liečbou statínmi, avšak práve táto skupina pacientov môže bez problémov tolerovať nižšie dávky statínov, alternatívne statíny alebo alternatívne dávkovacie schémy statínov. Súčasťou zhodnotenia statínovej intolerancie by malo byť prerušenie statínovej liečby s jej následným znovunasadením a verifikáciou rekurencie svalovej symptomatológie pri minimálne dvoch až troch rôznych statínoch metabolizovaných rôznou metabolickou cestou, s rozdielnou lipofilitou a jedným, ktorý je predpísaný v najnižšej odporúčanej dávke. Pokiaľ pacient netoleruje najnižšiu dávku rôznych statínov podávaných denne, môžeme použiť alternatívne dávkovanie statínov s dlhým polčasom (trikrát za týždeň alebo raz za týždeň). Pri pretrvávaní svalovej symptomatológie aj pri tomto dávkovaní je ďalším krokom použitie nestatínovej hypolipidemickej liečby (ezetimib alebo inhibítory PCSK9) (16 – 20).

Zhodnotiť statínmi podmienenú svalovú symptomatológiu nám môže pomôcť skórovací systém **(Tab. 1)**. Svalovú symptomatológiu môžeme dať do súvisu

vou liečbou v prípade skóre 9 až 11 bodov (objavenie bolesti stehien po menej ako štvortýždňovej hypolipidemickej liečbe, ústup ťažkostí do dvoch týždňov po vysadení liečby a recidíva ťažkostí do štyroch týždňov po opätovnom nasadení terapie) (16). Pre klinickú prax sú k dispozícii aj rôzne ďalšie aplikácie **(http://www.acc.org/StatinIntoleranceApp).**

NESTATÍNOVÁ TERAPIA V MANAŽMENTE KV RIZIKA PACIENTOV SO STATÍNOVOU INTOLERANCIOU

Prvolíniovou terapiou zameranou na manažment lipidov sú podľa súčasných odporúčaní statíny. To, že vieme zlepšiť prognózu našich pacientov kombináciou statínovej a nestatínovej hypolipidemickej liečby, bolo dokázané iba nedávno. Z nestatínovej hypolipidemickej liečby máme k dispozícii ezetimib a k nemu koncom tohto alebo začiatkom budúceho roka pribudnú inhibítory PCSK9 (proproteín konvertáza subtilizín/kexin typ 9) – evolokumab a alirokumab.

Možnosťou voľby pre pacientov so statínovou intoleranciou je použitie nižších tolerovateľných dávok statínu a pridanie alebo prechod na terapiu ezetimibom. Avšak pri tejto terapii často veľmi ťažko dosiahnu odporúčané cieľové hodnoty pre LDL-C, čo dáva príležitosť pre použitie inej nestatínovej hypolipidemickej liečby (inhibítory PCSK9) (20).

EZETIMIB

Z nestatínových hypolipidemík zvyčajne používame v kombinačnej hypolipidemickej liečbe so statínmi, v prípade vysokorizikových pacientov nedosahujúcich cieľové hodnoty pre LDL-C, selektívny inhibítor absorpcie cholesterolu – ezetimib. Výnimkou, kedy sa používa v monoterapii (alebo kombinácii s inými nestatínovými hypolipidemikami), pre výborný bezpečnostný profil, je práve statínová intolerancia. V súčasnosti dostupné údaje podporujú fakt, že ezetimib nevedie k svalovej myopatii, ktorá sa vyskytuje pri statínoch. Nemáme údaje ani o tom, že by ezetimib v kombinácii so statínmi zvyšoval výskyt svalovej myopatie. Samozrejme, že neprítomnosť údajov z klinických

Tabuľka 1: Skórovací systém pre hodnotenie statínmi indukovanej svalovej symptomatológie (podľa citácie 13).

Klinické príznaky (nové príznaky) alebo zhoršenie klinických príznakov **Lokalizácia príznakov / črta**	**Skóre**
symetrické flexory stehien / bolesť stehien symetrické bolesti tela symetrické bolesti proximálne nešpecifické asymetrické, intermitentné príznaky	3 2 2 1
Časová charakteristika	
trvanie príznakov < 4 týždne trvanie príznakov 4 až 12 týždňov trvanie príznakov > 12 týždňov	3 2 1
Zmena v súvislosti s vysadením hypolipidemík	
zlepšenie klinických príznakov po vysadení hypolipidemík (< 2 týždne) zlepšenie klinických príznakov po vysadení hypolipidemík (2 až 4 týždne) žiadna zmena klinických príznakov po vysadení hypolipidemík (> 4 týždne)	2 1 0
Zmena v súvislosti so znovunasadením hypolipidemík	
výskyt rovnakých príznakov po znovunasadení liečby (< 4 týždne) výskyt rovnakých príznakov po znovunasadení liečby (4 až 12 týždňov)	3 1
Statínmi indukovaná svalová symptomatológia	**Súčet skóre**
pravdepodobná	9–11
možná	7–8
nepravdepodobná	<7

štúdií (všeobecné podhodnocovanie svalovej symptomatológie) túto možnosť nevylučuje (5). Ezetimib vedie k selektívnej inhibícii absorpcie cholesterolu v enterocyte (inhibícia špecifického transportného systému – NiemannPick C1like 1 proteinu NPC1L1) a k zníženiu prísunu cholesterolu z čreva do pečene, s poklesom LDL-C približne o 20 %. Donedávna nám chýbali „tvrdé údaje", ktoré by potvrdzovali schopnosť ezetimibu pozitívne ovplyvniť výskyt KV príhod s poklesom KV rizika. Dnes máme k dispozícii ako výsledky štúdie SHARP (Study of Heart and Renal Protection), tak aj výsledky štúdie IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (21 – 23).

Štúdia IMPROVE-IT dokázala, že pridanie ezetimibu k simvastatínu vedie v porovnaní s monoterapiou statínom k ďalšiemu poklesu LDL-C, až k hodnotám 1,3 mmol/l. Pokles LDL-C sprevádzal štatisticky významný pokles (hazard ratio 0,936, P = 0,016) primárneho sledovaného ukazovateľa. Došlo k zníženiu incidencie zloženého „endpointu": KV rizika, nefatálneho infarktu myokardu, dokumentovanej nestabilnej angíny pektoris, ktorá vyžadovala hospitalizáciu, revaskularizácie (koronárnych a iných tepien) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody počas 30 dní od randomizácie na 34,5 % (pacienti na kombinačnej hypolipidemickej liečbe vs. 36,2 % pacientov na monoterapii simvastatínom (hazard ratio 0,945, P=0,035 n= 9067). Priemerne v prípade dvoch pacientov zo 100 sa touto liečbou predišlo KV príhode za sedem rokov (Number Needed to Treat (NNT) = 50/7 rokov). Po publikovaní analýzy pacientov, ktorí dokončili štúdiu na liečbe, boli výsledky ešte presvedčivejšie: pokles primárneho cieľa z 32,4 % na 29,8 %, čo je o 19 % viac ako v celom súbore a NNT kleslo na 38 oproti vyššie uvedenému NNT = 50 (22). K dispozícii máme aj výsledky subanalýzy štúdie IMPROVE-IT 4 933 (27 %) diabetikov. Ezetimibom musíme liečiť 18 diabetikov (NNT = 18), aby sme zabránili jednej nežiaducej udalosti (23).
V obidvoch liečených skupinách (kombinácia ezetimib/simvastatín vs. monoterapia simvastatínom) sa myopatie vyskytli v 0,2 % vs. 0,1 %, zvýšenie hepatálnych parametrov (ALT, AST) na viac ako trojnásobok horného limitu normálu bolo hlásené v 2,5 % vs. 2,3 % prípadov pacientov, karcinóm bol počas siedmich rokov sledovania hlásený v prípade 10,2 % pacientov v oboch liečebných ramenách. Vo výskyte nežiaducich udalostí nebol rozdiel medzi sledovanými liečebnými skupinami, nebol zaznamenaný rozdiel medzi diabetikmi a ostatnými pacientmi. Údaje pre podávanie ezetimibu rovnako účinnostné, tak aj bezpečnostné, sú jednoznačné a podporujú jeho podávanie v prevencii KV ochorení (21-23).

PCSK9 INHIBÍTORY

Najnovším prísľubom pre vysokorizikových pacientov (s vysokým alebo veľmi vysokým KV rizikom, s homozygotnou alebo heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie), ale aj pre pacientov netolerujúcich statíny alebo vyššie dávky statínov, sú humánne monoklonálne protilátky proti PCSK 9 (inhibítory PCSK9). V Európe aj v USA prešli registračnými konaniami liekových agentúr prvé dva inhibítory PCSK9: evolokumab (Repatha, Amgen) a alirokumab (Praluent, Sanofi) (19, 24, 25). Mechanizmus ich fungovania sa veľmi zjednodušene vysvetliť tak, že ľudské monoklonálne protilátky väzbou na PCSK9 vedú k zvýšeniu počtu LDL receptorov na povrchu pečeňovej bunky, s následným zvýšeným odbúravaním LDL častíc a s poklesom LDL-C v sére (24).

EVOLOKUMAB

V rámci komplexného klinického programu s evolokumabom – PROFICIO, ktorý zahŕňa desať globálnych štúdií s počtom viacej ako 35 000 pacientov (26) sa hodnotil evolokumab v skupine pacientov s hypercholesterolémiou netolerujúcich liečbu statínmi v štúdiách GAUSS-2 a GAUSS-3 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects).

GAUSS-3 – dvojfázová randomizovaná klinická štúdia, do ktorej boli zaradení dospelí pacienti s nekontrolovanými hodnotami LDL-C s anamnézou intolerancie dvoch alebo viacerých statínov. Fáza A (atorvastatín 20 mg vs. placebo) použila na identifikáciu pacientov s intoleranciou statínov 24-týždňový krížový postup s atorvastatínom alebo placebom. Po ukončení fázy A, pacienti, ktorí mali počas užívania atorvastatínu nežiaduce udalosti spojené so svalmi, prešli do fázy B, ktorá trvala 24 týždňov, bola dvojito zaslepená s použitím ezetimibu alebo evolokumabu. Vo fáze B boli pacienti randomizovaní 2:1 na subkutánne podávanie 420 mg evolokumabu mesačne alebo na liečbu ezetimibom (10 mg denne). Zo 491 pacientov vo fáze A (priemerný vek 60,7 rokov, 246 žien (50,1 %); 170 s koronárnou chorobou srdca (34,6 %); priemernou hodnotou LDL-C 5,49 mmol/l) malo svalovú symptomatológiu 209 (42,6 %) pacientov užívajúcich atorvastatín, ale nie placebo. Z týchto pacietov 199 vstúpilo do fázy B spolu s 19 pacientmi, ktorí boli zaradení priamo do fázy B pre desaťnásobné zvýšenie CK po užívaní statínov. Z 218 pacientov bolo 73 randomizovaných na liečbu ezetimibom 10 mg + placebo sc a 145 na liečbu evolokumabom 420 mg/mesačne + placebo, s priemernými hodnotami LDL-C 5,69 mmol/l.Priemerná hodnota LDL-C na liečbe ezetimibom v 22. a 24. týždni bola 4,73 mmol/l, priemerné percento zmeny LDL-C bolo – 16,7 % (95 % CI, od – 20,5 % do – 12,9 %) a na evolokumabe bola 2,65 mmol/l, priemerné percento zmeny bolo – 54,4 % (95 % CI, od – 57,2 % do – 51,8 %); (P<0,001). LDL-C v 24. týždni na liečbe ezetimibom bol 4,7 mmol/l, priemerné percento zmeny LDL-C bolo – 16,7 % (95 % CI, od – 20,8 % do – 12,5

Tabuľka 2: Nestatínová terapia pre manažment KV rizika súvisiaceho s ďalšou redukciou LDL-C.

Nestatínové hypolipidemikum	Komentár
EZETIMIB	**MECHANIZMUS ÚČINKU:** inhibícia Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) proteínu, redukcia absorpcie cholesterolu v tenkom čreve **INDIKÁCIE:** spolu s diétnymi a režimovými opatreniami 1) ↓ TC, LDL-C, Apo B, non-HDL-C v prípade pacientov s primárnou HLP, samostatne alebo v kombinácii so statínom 2) ↓ TC, LDL-C v prípade pacientov s FH (kombinácia s atorvastatínom a simvastatínom) **DÁVKA:** 10 mg perorálne denne **PRIEMERNÁ REDUKCIA LDL-C V PERCENTÁCH: MONOTERAPIA** – 18 %; kombinačná terapia so statínom – 25 % **NEŽIADUCE UDALOSTI: MONOTERAPIA** – infekcie horných dýchacích ciest, hnačka, artralgia, sinusitída, bolesti v končatinách; kombinácia so statínom – nazofaryngitída, myalgia, infekcie horných dýchacích ciest, artralgia, hnačky **LIEKOVÉ INTERAKCIE:** cyklosporín **KLINICKÉ ŠTÚDIE S KARDIOVASKULÁRNYMI ENDPOINTAMI:** **IMPROVE-IT** (pridanie ezetimibu k štandarndej liečbe statínmi pacientov s akútnym koronárnym syndrómom viedlo k redukcii LDL-C a redukcii primárnych zložených endpointov – KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nestabilnej angíny pektoris vyžadujúce rehospitalizáciu, koronárnu rervaskularizcáiu (30 dní po randomizácii) alebo nefatálna cievna mozgová príhoda, medián sledovania bol šesť rokov **SHARP** (Simvastatím s ezetimobom viedol k redukciiLDL-C a redukcii primárnych endpointov – prvá veľká KV príhoda (nefatálny infarkt myokardu alebo KV úmrtie, nehemoragická cievna mozgová príhoda, akákoľvek arteriálna revaskularizácia v porovnaní s placebom, medián sledovania bol 4,9 roka **ĎALŠIE INFORMÁCIE:** všeobecne veľmi dobre tolerovaná liečba, k dispozícii originál, expirácia patentu 12/2016
INHIBÍTORY PSCK9 ALIROKUMAB, EVOLOKUMAB (dostupné v blízkej budúcnosti)	**MECHANIZMUS ÚČINKU:** ľudské monoklonálne protilátky väzbou na PCSK9 (proproteín konvertáza subtilizín kexín 9) vedú k zvýšeniu počtu LDL receptorov s následným poklesom LDL-C v sére. **INDIKÁCIE: ALIROKUMAB A EVOLOKUMAB:** k diétnym a režimovým opatreniam a k maximálne tolerovanej dávke statínov na liečbu dospelých osôb s heterozygotnou formou FH alebo s klinickým KV ochorením s potrebou dosiahnuť vyššiu redukciu LDL-C **EVOLOKUMAB:** k diétnym a režimovým opatreniam a k ostatnej hypolipidemickej liečbe (statíny, ezetimib, LDL aferéza) v liečbe pacientov s homozygotnou formou FH, ktorí vyžadujú vyššiu redukciu LDL-C **DÁVKA A SPÔSOB PODÁVANIA: ALIROKUMAB**: iniciačne 75 mg subkutánne (brucho, stehno, rameno) každé dva týždne, v prípade potreby vyššej redukcie LDL-C sa môže dávka zvýšiť na 150 mg subkutánne každé dva týždne **EVOLOKUMAB**: iniciačne 140 mg subkutánne (brucho, stehno, rameno) každé dva týždne alebo 420 mg subkutánne raz mesačne, v prípade homozygotov FH 420 mg subkutánne raz mesačne (pri dávke 420 mg je potrebné podať 3 (140 mg) injekcie následne v priebehu 30 minút priemerná redukcia LDL-C v percentách **ALIROKUMAB:** po pridaní 75 mg alebo 150 mg k maximálne tolerovanej dávke statínu ↓ LDL-C o ďalších 45 resp. 58 % **EVOLOKUMAB**: po pridaní 140 mg (každé dva týždne) alebo 420 mg (raz mesačne) k maximálne tolerovanej dávke statínu ↓ LDL-C o ďalších 64 resp. 58 % **NEŽIADUCE UDALOSTI: ALIROKUMAB:** nazofaryngitída, reakcia v mieste podania injekcie, príznaky chrípky **EVOLOKUMAB**: nazofaryngitída, infekcie horných dýchacích ciest, príznaky chrípky, bolesti chrba, reakcia v mieste podania injekcie, zvýšené hlásenie kognitívnych nežiaducich udalostí v RCT (evolokumab vs. placebo, 0,9 % vs. 0,3 % a alirokumab vs. placebo, 1,2 % vs. 0,5 %) **LIEKOVÉ INTERAKCIE:** neboli identifikované žiadne klinicky signifikantné liekové interakcie pre alirokumab a evolokumab **KLINICKÉ ŠTÚDIE S KARDIOVASKULÁRNYMI ENDPOINTAMI:** prebiehajú **ALIROKUMAB** – **ODYSSEY** Outcomes (18 600 pacientov po akútnom koronárnom syndróme na statínovej liečbe, primárny endpoint – KV úmrtie, infarkt myokardu, ischemická cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia pre nestabilnú angínu pektoris, očakávané ukončenie 2/2018) **EVOLOKUMAB—FOURIER** (27 564 pacientov po infarkte myokardu, cievnej mozgovej príhde alebo s periférnym arteriálnym ochorením na atorvastatíne ≥ 20 mg alebo ekvivalentných dávkach statínov, primárny endpoint – KV úmrtie, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, revaskularizácia alebo hospitalizácia pre nestabilnú angínu pektoris, očakávané ukončenie 01/2017) **ĎALŠIE INFORMÁCIE:** cena, injekčná aplikácia, robustné zníženie LDl-C, očakávame klinické štúdie s KV endpointami

%); absolútna zmena bola – 0,8 mmol/l, pri liečbe evolokumabom sa dosiahla v 24. týždni hodnota LDL-C 2,69 mmol/l, priemerné percento zmeny bolo – 52,8 % (95 % CI, od – 55,8 % do – 49,8 %); absolútna zmena bola – 2,66 mmol/l (P < 0,001). Pre priemer 22. a 24. týždňa bol rozdiel v LDL-C medzi skupinami – 37,8 %; absolútny rozdiel – 1,96 mmol/l. V 24. týždni bol rozdiel v LDL-C medzi skupinami – 36,1 %; absolútny rozdiel bol 1,85 mmol/l. Svalová symptomatológia sa vyskytla v 28,8 % v skupine liečenej ezetimibom a v 20,7 % v skupine liečenej evolokumabom (log-rank P = 0,17). Aktívna liečba bola pozastavená pre svalovú symptomatológiu piatim zo 73 ezetimibom liečených pacientov (6,8 %) a jednému zo 145 pacientov liečených evolokumabom (0,7%). V prípade pacientov so statínmi podmienenou svalovou symptomatológiou, viedla 24-týždňová liečba evolokumabom v porovnaní s ezetimibom k signifikantne vyššej redukcii LDL-C, čo je veľmi dôležité pre úspešné použitie PCSK9 inhibítorov v liečbe pacientov so statínovou intoleranciou (27).

ALIROKUMAB

ODYSSEY je rozsiahly program tretej fázy klinického skúšania s alirokumabom, ktorý zahŕňa 12 globálnych štúdií s počtom približne 23 000 pacientov (28). V rámci klinického programu sa nachádza aj štúdia ODYSSEY ALTERNATIVE pacientov so statínovou intoleranciou. Porovnáva alirokumab s ezetimibom v liečbe pacientov s miernym alebo vysokým KV rizikom so statínovou intoleranciou v dôsledku svalovej symptomatológie (neschopnosť tolerovať ≥ dva statíny, vrátane jedného na najnižšej štartovacej dávke). Do run-in fázy postúpilo 361 pacientov, ktorí počas štyroch týždňov dostávali subkutánne alebo orálne placebo. Pacienti s údajom o svalovej symptomatológii boli následne zo štúdie vylúčení. Ostatní pacienti (n=314) boli randomizovaní v pomere 2:2:1 na 24-týždňové podávanie alirokumabu 75 mg subkutánne raz za dva týždne spolu s orálnym placebom, na podávanie ezetimibu 10 mg/denne spolu so subkutánnym placebom raz za dva týždne alebo atorvastatínu 20 mg/denne spolu so subkutánnym placebom raz za dva týždne. Dávka alirokumabu sa zvýšila na 150 mg v 12. týždni na základe hodnôt LDL-C v ôsmom týždni liečby. Primárnym ukazovateľom bola percentuálna zmena LDL-C (týždeň 0 – 24 – intent-to-treat) pre alirokumab vs. ezetimib. Východisková hodnota LDL-C bola 5,0 mmol/l, alirokumab viedol k redukcii LDL-C o 45 % oproti 14,6-percentnej redukcii pri ezetimibe. Alirokumab viedol k signifikantne vyššej redukcii LDL-C oproti ezetimibu po 24-týždňovej liečbe pacientov so statínovou intoleranciou so stredným až vysokým KV rizikom. Alirokumab bol veľmi dobre tolerovaný so signifikantne nižším počtom svalových nežiaducich udalostí s nižším počtom prerušení liečby v porovnaní s atorvastatínom aj ezetimibom (29). Na základe vyššie uvedených výsledkov z klinických štúdií PCKS9 sú inhibítory (evolokumab a alirokumab) vhodnou možnosťou v budúcom manažmente pacientov s intoleranciou statínov.

ZÁVER

Z roka na rok narastá počet pacientov užívajúcich hypolipidemickú liečbu, najčastejšie predpisovanými hypolipidemikami na Slovensku sú statíny. Napriek bezpečnosti tejto liečby nárast preskripcie vedie aj k nárastu možných nežiaducich udalostí. Z nich sa najčastejšie vyskytujú statínmi indukované svalové ťažkosti. Existuje rozdiel v počte hlásených svalových ťažkostí (myopatií) medzi klinickými štúdiami a reálnou klinickou praxou. Problémom je presné zadefinovanie myopatie asociovanej s hypolipidemickou liečbou, presné zhodnotenie anamnézy, laboratórnych parametrov, ako aj klinického stavu pacienta. Nie všetky ťažkosti pacienta, ktoré sú proklamované ako myopatie, nimi aj v realite sú. Musíme si uvedomiť, že bezdôvodným vysadením indikovanej hypolipidemickej liečby zvyšujeme riziko rozvoja kardio-cerebrovaskulárnych komplikácií našich pacientov. Možnosťou voľby pre pacientov so statínovou intoleranciou je použitie nižších tolerovateľných dávok statínu a pridanie alebo prechod na terapiu ezetimibom. Avšak pri tejto terapii často veľmi ťažko dosiahnu odporúčané cieľové hodnoty pre LDL-C, čo dáva príležitosť pre použitie inej, nestatínovej hypolipidemickej liečby – inhibítorov PCSK9.

LITERATÚRA:

1. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S. et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol. 2016; 1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
2. Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G. et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-1818.
3. Catapano, A. L., Farnier, M., Foody, J. M. et al.: Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? Atherosclerosis 2014;237(1):319-35.
4. Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H. et al.: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the Ameri-

can College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25, pt B):2889-2934.
5. Fábryová, Ľ.: Myopatia indukovaná hypolipidemickou liečbou, Interná med. 2015; 15 (12):533-537.
6. Zhang, H,, Plutzky, J., Skentzos, S. et al.: Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. Ann Intern Med. 2013;158(7):526-534.
7. Liberopoulos, E. N., Florentin, M., Mikhailidis, D. P. et al.: Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. Expert Opin Drug Saf. 2008; 7(6):717-725.
8. Bates, T. R., Connaughton, V. M., Watts, G. F. et al.: Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(18):2973-2985.
9. Esposti, L. D., Saragoni, S., Batacchi, P. et al.: Adherence to statin treatment and health outcomes in an italian cohort of newly treated patients: results from an administrative database analysis. Clin Ther 2012;34: 190-199.
10. Forge, R., Ziajka, P. E.: Statin intolerance. LipidSpin (NLA) 2013;11(4): 3.
11. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. PLoS One 2012;7:e29849.
12. Sattar, N., Preiss, D., Murray, H. M. et al.: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735–742.
13. Swerdlow, D. I., Preiss, D., Kuchenbaecker, K. B. et al.: HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet 2015;385:351–361.
14. Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A. et al.: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015;36:1012–1022.
15. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J. et al.: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753):1670-1681.
16. Bitzur, R., Cohen, H., Kamari, Y. et al.: Intolerance to statins. Mechanisms and Management. Diabetes Care 2014; 36 (Suppl 2): S325-S330.
17. Ahmad, Z.: Statin intolerance. Am J Cardiol. 2014; 113:1765-1771.
18. Rosenson, R. S., Baker, S. K., Jacobson, T. A. et al.: An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8:S58–71.
19. Guyton, J. R., Bays, H. E., Grundy, S. M. et al.: An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8:S72–81.
20. Lloyd-Jones, D. M., Morris, P. B., Ballantyne, C. M. et al.: 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2016;68(1):92-125. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.519
21. Baigent, C., Landray, M. J., Reith, C. et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. The Lancet 2011;377:2181 – 2192
22. Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P. et al.: Ezetimibe added to statin therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.
23. Giugliano, R. P. et al.: for the IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs without diabetes: the IMPROVE-IT trial. Presented at ESC Congress 2015. London, England, UK. Abstract 1947.
24. Fábryová, Ľ.: Inhibítory PCSK9 v manažmente pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – efektívna liečba na dosah. AtherRew 2016;1(1): 48-54.
25. Waters, D. D., Hsue, P. Y., Bangalore, S.: PCSK9 inhibitors for statin intolerance? JAMA 2016; DOI:10.1001/jama.2016.3670. Available at: http://jama.jamanetwork.com/journal.aspx.
26. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Wiviott, S. D. et al.: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1500-1509.
27. Nissen, S. E., Stroes, E., Dent-Acosta, R. E. et al. for the GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(15):1580-1590. doi:10.1001/jama.2016.3608.
28. Robinson, J. G., Farnier, M., Krempf, M. et al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1489-1499.
29. Moriarty, P. M., Thonpson, P. D., Cannon, C. P. et al. for the ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. Journal of Clinical Lipidology 2015; 9, 758–769.

Kontakt:
MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.
Metabol KLINIK, s. r. o.
Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy
Cukrová 3, 811 08 Bratislava
tel./ fax: +421 2 526 20 738
e-mail: lfabryova@metabolklinik.sk

Magmaris

Resorbovateľná magnéziová výstuž

Indikovaná pre implantáciu do "de novo" koronárnych artérií[1]

- Prvá klinický odskúšaná resorbovateľná magnéziová výstuž
- Presvedčivé a spoľahlivé výsledky[2]
- Lepšia deliverabilita
- Viac ako 95% magnézia je resorbované už počas 12 mesiacov[3]

1 Indikácia podľa návodu na použitie 2 BIOSOLVE-II 3 Výsledky v evidencii BIOTRONIK

Magmaris Mg BRS

www.magmaris.com

BIOTRONIK
excellence for life

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof., prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc., MUDr. Viera Fialová
Angiologická sekcia SLK, Bratislava

Perorálne antikoagulanciá na prevenciu a liečbu vénovej tromboembólie

Oral anticoagulants for prevention and therapy of venous thromboembolism

doc. Peter Gavorník, M. D., PhD., mim. prof., prof. Andrej Dukát, M. D., CSc., doc. Ľudovít Gašpar, M. D., CSc., Viera Fialová, M. D.
Angiology section, Slovak medical Society, Bratislava

SÚHRN

Antagonisty vitamínu K (VKA; predovšetkým warfarín) boli donedávna jedinými perorálnymi antikoagulanciami na primárnu i sekundárnu prevenciu vénovej tromboembólie. Prevencia a liečba novými, priamymi, non-VKA perorálnymi antikoagulanciami (DOAC a NOAC: apixaban, edoxaban, dabigatran, rivaroxaban,) sa nedávno stala dostupnou alternatívou VKA. V klinických štúdiách sa ukázalo, že NOAC sú rovnocenné (non-inferior) alebo lepšie (superior) ako VKA. Doterajšie dostupné výsledky naznačujú, že bezpečnosť NOAC je v reálnej klinickej praxi väčšinou v súlade s výsledkami zistenými v klinických štúdiách. Najefektívnejšia je trojkombinovaná simultánna prevencia vénovej tromboembólie liekmi, pohybom a vénovou kompresiou.

Kľúčové slová: vénová tromboembólia, tromboprofylaxia, perorálne antikoagulanciá, VKA, non-VKA/NOAC/DOAC

SUMMARY

Until recently, vitamin K antagonists (VKA; predominantly warfarin) were the only oral anticoagulants for primary and secondary prevention of venous thromboembolism. Prevention and therapy with novel, direct, non-VKA oral anticoagulant agents (DOACs and NOACs: apixaban, edoxaban, dabigatran, rivaroxaban), have recently become available as an alternative to VKA. NOACs have been shown to be non-inferior or superior to VKA in clinical trials. Available results suggest that real world safety of NOACs is mostly consistent with results observed in clinical trials. The most effective method is triple simultaneous prevention of venous thromboembolism (pharmacokineziomechanophlebothromboembolopro phylaxis).

Key words: venous thromboembolism, thromboprophylaxis, oral anticoagulants, VKA, non-VKA/NOAC/DOAC

ÚVOD

Trombóza je intravitálne zrážanie krvi v cievach alebo v srdci. Angiotrombóza, ktorá vzniká v žilách, je **žilová trombóza (hĺbková vénová trombóza – HVT/DVT; flebotrombóza – FT/PT)**, pri uvoľnení trombu a jeho pohybe cievnym riečiskom (najčastejšie embólia do pľúcnych ciev – **pľúcna embólia**) sa táto cievna choroba označuje správnejšie ako vénová tromboembólia (VTE); flebotromboembólia (FTE/PTE) alebo **vénová tromboembolická choroba** (VTECH) (1 – 38) a patrí k hlavným príčinám vysokej vaskulárnej morbidity a mortality – angiopandémia tretieho milénia (1, 2, 3, 10, 16, 18, 27).

ETIOPATOGENÉZA VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE (VTE)

Z etiopatogenetického hľadiska je vénová tromboembólia (VTE) komplexným multifaktoriálnym procesom, pri ktorom sa zúčastňuje obvykle viac priamych i nepriamych predisponujúcich (rizikových) faktorov.

Priame (hlavné; angio-hemostázové) rizikové faktory trombózy (1, 2, 3, 10, 16, 18, 27) formuloval už v roku 1856 Virchow a sú známe ako Virchowova a Rokitanského triáda: vaskulárne poškodenie (vrátane endotelovej dysfunkcie); poruchy hemokoagulácie (trombofilné stavy); spomalenie krvného prúdu, stáza (angiohemoreologické mechanizmy).

K **nepriamym (vedľajším) rizikovým protrombotickým faktorom** patrí: vyšší vek, nadhmotnosť až obezita, gravidita, hormonálna antikoncepcia, fajčenie, trauma (prípadne aj so sadrovou či inou fixáciou), chirurgické výkony, malígne nádorové choroby, srdcové zlyhávanie (kardiálna insuficiencia), angiometabolický syndróm X, edémové stavy, chronická vénová choroba dolných končatín a i. (1 – 7, 10). Ďalšie všeobecné delenie rizikových faktorov tromboembólie je delenie na vrodené a získané rizikové faktory, často sa uplatňujú v rôznych kombináciách. Väčšina symptomatických tromboembolických príhod (50 – 70 %) a fatálnych pľúcnych embólií (70 – 80 %) sa vyskytuje v prípade pacientov s vnútornými chorobami. Hospitalizácia pre akútnu vnútornú chorobu je nezávisle spojená približne s osemnásobným zvýšením relatívneho rizika VTE a predstavuje takmer štvrtinu všetkých VTE príhod v celej populácii (1 – 8, 10). Pacientom s vnútornými chorobami sa objavili aj iné klasifikácie rizikových faktorov VTE, napríklad podľa Turpieho: rizikové faktory špecifické pre pacienta a rizikové faktory súvisiace s chorobami (13).

Rizikové faktory pre profylaxiu VTE pacientov s vnútornými chorobami rozdeľuje Cohen a spol. na tri skupiny: na základe dôkazov, na základe dohody, podľa úvahy (14). **Stratifikáciu klinickej pravdepodobnosti hĺbkovej vénovej trombózy (HVT) a pľúcnej embólie (PE)**, je možné určiť viacerými spôsobmi, napr. podľa modifikovaného skóre Wellsa a spol. (6, 10, 28), klinickú pravdepodobnosť PE podľa revidovaného „Ženevského skóre“ – Geneva score (10, 15, 28). Riziko vzniku a rekurencie VTE sa dá významne znížiť vhodnou tromboprofylaxiou.

KOMPLEXNÁ KLINICKO-ETIOLOGICKO-ANATOMICKO-PATOFYZIOLOGICKÁ DIAGNÓZA VÉNOVEJ TROMBOEMBÓLIE (VTE)

Pre diagnózu vénovej tromboembólie je nenahraditeľné základné anamnestické a fyzikálne lekárske vyšetrenie, vrátane fyzikálnych angiologických testov (10, 23) a stratifikácie klinickej pravdepodobnosti VTE (10), kým ultrasonografické (echovaskulografické, echokardiografické), pletyzmografické a ďalšie prístrojové vyšetrenia a D-diméry i ostatné laboratórne vyšetrenia sú pomocné vyšetrovacie metódy, i keď majú pre konečnú diagnózu VTE rozhodujúci význam. Rýchla a presná diagnóza musí mať vždy nielen klinický, ale aj etiologický, anatomický a patofyziologický komponent (1, 2, 3, 10, 16, 18, 27).

FARMAKOFLEBOTROMBO-EMBOLOPROFYLAXIA

Na základe mnohých klinických štúdií boli vypracované mnohými autoritami odporúčania na prevenciu a liečbu VTE. Z angiologického hľadiska sú z nich najdôležitejšie americké odporúčania konferencie **American College of Chest Physicians (ACCP)**, deviata verzia (2012) a jej ostatná aktualizácia v roku 2016 (4) a európske odporúčania **International Consensus Statement** viacerých odborných spoločností, vrátane **Medzinárodnej Angiologickej Únie – International Union of Angiology (IUA)** (2013 – 2016) (5, 6, 7, 8).

V ostatných (2014) odporúčaniach Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) o diagnóze a manažmente akútnej pľúcnej embólie (28) z nepochopiteľných dôvodov opäť chýba prevencia hĺbkovej vénovej trombózy (HVT). Efektívna prevencia flebotrombózy je totiž najúčinnejší spôsob prevencie pľúcnej embólie (PE). Bez trombózy nie je tromboembólia (10).

Vzhľadom na veľký rozsah týchto a mnohých ďalších dokumentov, ktoré vyžadujú dlhotrvajúce štúdium, sa **Angiologická sekcia SLK** pokúsila v svojich opakovane revidovaných odporúčaniach o stručné zhrnutie súčas-

ných princípov racionálnej farmakoflebotromboembolo profylaxie (1, 2, 3, 10, 16, 18, 27).

KLASICKÉ VÉNOVÉ ANTITROMBOTICKÉ LIEKY

Vénová tromboprofylaxia (flebotromboembolo profylaxia) štandardnými (klasickými) antitrombotickými (antikoagulačnými) liekmi, konkrétne nefrakcionovaný heparín (unfractionated heparin – UFH), heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (low molecular weight heparins – LMWH): enoxaparín (Clexane), nadroparín (Fraxiparin), dalteparín (Fragmin), bemiparin (Zibor), ale aj pentasacharid fondaparinux (Arixtra) a kumarínové antagonisty vitamínu K (VKA) – predovšetkým warfarín znižujú riziko asymptomatickej a symptomatickej VTE najmenej o 50 % v širokom spektre pacientov s vnútornými chorobami v porovnaní s pacientami bez tromboprofylaxie (1 – 38).

Antagonisty vitamínu K (warfarín) sa už viac ako 60 rokov používajú ako účinné antikoagulačné lieky so širokou škálou indikácií klasickej tromboprofylaxie, ktoré sa v Severnej Amerike na rozdiel od Európy intenzívne používajú aj v prevencii VTE po veľkých ortopedických operáciách. K ich hlavným limitáciám patrí úzke terapeutické rozpätie a nepredvídateľný antikoagulačný efekt súvisiaci s vplyvom výživových faktorov, funkciami pečene, liekovými interakciami, ako aj s geneticky podmienenými rozdielmi v citlivosti na warfarín. Tieto faktory môžu zvyšovať riziko krvácania, preto si liečba kumarínmi vyžaduje precízne monitorovanie a adjustáciu dávok pri INR 2-3 (1 – 38).

NOVÉ (PRIAME) ORÁLNE ANTIKOAGULANCIÁ (NOAC; DOAC)

Flebotromboembolo profylaxia novými – priamymi vénovými antikoagulanciami (Novel – Direct Oral Anticoagulans; NOAC; DOAC) sa opiera o najnovšie poznatky v regulácii angiohemostázy. Cieľom vývoja nových antitrombotík je obísť liminácie a riziká klasických antitrombotík (4 – 8). Vďaka technologickému pokroku je dnes možné ovplyvniť takmer každý stupeň angiohemostázy. Ako ideálny cieľ pre zásah nových antitrombotík sa javí najmä faktor IIa a faktor Xa. Nové vénové antitrombotiká by mali spĺňať tieto požiadavky: predvídateľný účinok; vyššiu bezpečnosť, najmä pri dlhotrvajúcom užívaní; nižšie riziko krvácania; perorálnu aplikáciu; jednoduché dávkovanie bez potreby monitorovania a v konečnom dôsledku by mali znížiť reziduálny výskyt VTE (4 – 10). Okrem vyššej ceny je nevýhodou DOAC ťažko zrušiteľný účinok pri krvácaní, aktuálne už je antidotum pre dabigatran (36), perspektívne aj pre xabany. V klinických štúdiách sa ukázalo, že NOAC sú rovnocenné (non-inferior) alebo lepšie (superior) ako VKA. Doterajšie dostupné výsledky naznačujú, že účinnosť a bezpečnosť NOAC je v reálnej klinickej praxi väčšinou v súlade s výsledkami zistenými v klinických štúdiách (4 – 38).

Priame perorálne inhibítory faktora Xa ukazujú, že inhibícia faktora Xa je kritickým miestom antitrombotickej stratégie. Rivaroxaban (Xarelto) je prvým registrovaným liekom z tejto skupiny (4, 5, 8, 10, 20), najskôr schválený na prevenciu VTE len pri nahradení bedrového a kolenného kĺbu (jedenkrát 10 mg tbl.), od 19. 11. 2011 (EMA) aj na liečbu VTE (dvakrát 15 mg tbl. v trvaní troch týždňov) a prevenciu recidív VTE (jedenkrát 20 mg tbl.) i na tromboprofylaxiu systémovej artériovej tromboembólie a prevenciu cievnych mozgových príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (jedenkrát 20 mg tbl. denne). Aj apixaban možno použiť od začiatku farmakoterapie VTE ako rivaroxaban. DOAC, ktoré možno použiť od začiatku farmakoterapie VTE sú apixaban a rivaroxaban (1 – 8). Apixaban (Eliquis) bol najprv schválený EMA len na vénovú tromboprofylaxiu po nahradení bedrového a kolenného kĺbu; dvakrát 2,5 mg tbl. denne, prvá tbl. 12 až 24 hodín po operácii a od novembra 2012 aj na artériovú tromboembolo profylaxiu na prevenciu cievnej mozgovej príhody pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (4, 8, 10). V júni 2014 vydala EMA stanovisko k schváleniu apixabanu na liečbu a prevenciu VTE (dvakrát 10 mg denne prvý týždeň, od ôsmeho dňa dvakrát 5 mg denne, po ukončení troj- až šesťmesačnej antikoagulačnej liečby dvakrát 2,5 mg denne na dlhodobú prevenciu rekurentného VTE.

Edoxaban (Lixiana) je tretím schváleným xabanom (19. 6. 2015) pre liečbu a prevenciu VTE (4, 8). Vo vývoji sú ďalej otamixaban, betrixaban, darexaban a ďalšie xabany.

Priame perorálne inhibítory trombínu (faktora IIa): ximelgatran bol prvým orálnym inhibítorom trombínu, hepatotoxicita viedla k jeho stiahnutiu z používania; dabigatranetexilát (Pradaxa) je reverzibilný orálny priamy inhibítor trombínu druhej generácie, ktorý nevyžaduje monitorovanie (4, 5, 8, 10, 33, 34). Bol registrovaný v krajinách EÚ začiatkom roku 2008 na prevenciu VTE pri artroplastikách bedrových a kolenných kĺbov, v súčasnosti i na liečbu (po iniciálnej liečbe LMWH minimálne päť dní) a na prevenciu VTE (dvakrát 150 mg alebo dvakrát 110 mg tbl. denne) a na prevenciu akútnych tromboembolických cerebrovaskulárnych príhod pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (dvakrát 150 mg tbl. denná dávka 300 mg).

Idarucizumab (Praxbind) je špecifické antidotum pre dabigatran (fragment humanizovanej monoklonálnej protilátky (Fab), ktorý sa viaže na dabigatran

s veľmi vysokou afinitou) a je indikovaný dospelým pacientom liečeným liekom Pradaxa (dabigatranetexilát) v prípadoch, keď sa vyžaduje rýchla reverzia antikoagulačných účinkov dabigatranu: pri neodkladných chirurgických/urgentných zákrokoch a pri život ohrozujúcom alebo nekontrolovanom krvácaní. Odporúčaná dávka Praxbindu je 5 g (dvakrát 2,5 g/50 ml i. v.). Liečba dabigatranetexilátom sa môže obnoviť 24 hodín po podaní Praxbindu, ak je pacient klinicky stabilný a dosiahla sa adekvátna angiohemostáza (9, 36).

Okrem farmakotromboprofylaxie treba v rámci komplexnej prevencie a liečby VTE vždy používať aj pohybovú kineziotromboprofylaxiu (3, 10, 26) a kompresívnu mechanotromboprofylaxiu (3, 10, 12, 26, 27). Možno hovoriť o **kinezio-mechano-farmako-flebotromboembolo-profylaktickej triáde; trojkombinovanej tromboprofylaxii** (1, 2, 3, 10, 16, 18, 26, 27).

SÚČASNÉ METÓDY (SPÔSOBY) FARMAKOTERAPIE A FARMAKOPREVENCIE VTE

1. Klasická simultánna kombinovaná metóda (1 – 8, 10), pri ktorej sa od začiatku podáva parenterálna antikoagulačná liečba minimálne päť dní a súčasne sa od prvého dňa podáva warfarín s adjustáciou dávky podľa INR (2 – 3). Terapeutické dávky LMWH sú vyššie ako profylaktické. V prípade pacientov s HVT a podozrením aj na PE treba začať ihneď podaním nefrakcionovaného heparínu (UFH) 5 000-10 000 j. i. v. v boluse, aj keď ešte nemajú stanovenú definitívnu diagnózu. Platí to predovšetkým pre pacientov s PE a vysokým rizikom, teda s hypotenziou a šokom (CEPv) a pre pacientov s chronickou obličkovou chorobou (10, 28). Po transporte do angiocentra sa vykonáva trombolytická a/alebo endovaskulárna invazívna liečba (4, 5). Pri pokračujúcej heparinizácii: kontinuálna i. v. infúzia, v dávke 1 000 j. UFH/hod., v trvaní piatich dní. Inou možnosťou je dávkovanie podľa telesnej hmotnosti, t. j. bolus 80 j/kg i. v. a následne 18 j/kg/hod v kontinuálnej i. v. infúzii. Subkutánne podanie sa pri liečbe VTE nepoužíva. Heparinizácia sa monitoruje laboratórne pomocou aPTT (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas**)**. V prípade pacientov s HVT a podozrením na PE bez vysokého rizika (CEPs; CEPn) sa začína liečba LMWH alebo fondaparinuxom s. c. (10, 28).

Enoxaparín (Clexane) 1 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne alebo 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti raz denne s. c.; Dalteparín (Fragmin) 100 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne alebo 200 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti raz denne s. c.; Nadroparín (Fraxiparine) 85 anti-Xa IU/kg telesnej hmotnosti (t. j. 0,1 ml/10 kg) dvakrát denne alebo 170 anti-Xa/kg telesnej hmotnosti ras denne. Pri liečbe LMWH kontrolujeme hladinu anti-Xa (nie aPTT), vzorku krvi odoberieme štyri hodiny po raňajšej injekcii. Každý LMWH má svoje špecifické vlastnosti, ktoré treba brať do úvahy (35). Fondaparinux (Arixtra) 5 mg raz denne s. c. (pri telesnej hmotnosti ≤ 50 kg), 10 mg raz denne s. c. (pri telesnej hmotnosti ≥ 100 kg), bežnou dávkou je 7,5 mg raz denne s. c. (4, 5, 8, 10, 17, 18, 19). Simultánne sa od začiatku podáva warfarín (4, 5).

2. Sekvenčná metóda (4, 5, 10, 17, 33, 34) začína iniciálnym podávaním LMWH v trvaní päť až desaťdní s prechodom na dabigatranetexilát (Pradaxa), perspektívne možno edoxaban (Lixiana).

3. Jednoduchá jednolieková („single drug“) metóda (4, 5, 10, 17, 33, 34) – od

začiatku monoterapia apixaban (Eliquis) a rivaroxaban (Xarelto).

TRVANIE TROMBOEMBOLOTERAPIE/TROMBOEMBOLOPROFYLAXIE

Trvanie liečby a prevencie VTE bolo v ostatnej dekáde jednou z najdiskutovanejších aktuálnych medicínskych otázok. Z dlhotrvajúcich porovnávajúcich štúdií vyplynulo, že 70 až 80 % pacientov s VTE je vhodné liečiť ambulantne, ale v trvaní **minimálne tri mesiace – krátkotrvajúce trvanie liečby a prevencie VTE (tri až šesť mesiacov)**. Takto relatívne krátko (voči minulosti podstatne dlhšie) liečime sekundárnu HVT so známym vyvolávajúcim faktorom (po operácii, po úraze a pod.). Štandardné trvanie (šesť až 12 mesiacov) je indikované v liečbe väčšiny pacientov s idiopatickou VTE, pri recidíve VTE, pri trombofilných stavoch s menším rizikom rekurencie, pri trvaní rizikového vyvolávajúce faktoru a pod.

Dlhotrvajúce (> 12 mesiacov) a neohraničené trvanie je indikované pri opakovaných recidívach VTE, pri závažných trombofilných stavoch (antifosfolipidový syndróm, deficit antikoagulačných proteínov), pri chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzii (CTEPH), pri sekundárnej posttrombotickej chronickej vénovej chorobe („posttrombotickom syndróme – PTS“) a pri všetkých chorobách s vysokým rizikom recidívy (zhubné nádorové choroby, kortikosteroidy a pod.) (4, 5, 10, 25, 33 – 38). Pri rozhodovaní môže pomôcť DAMOVES skóre (34).

Napriek tomu, že účinnosť a bezpečnosť vénovej tromboprofylaxie v rizikových situáciách bola dokázaná v tretej fáze klinického hodnotenia, reálny stav je v klinickej praxi naďalej neuspokojivý.

ZÁVER

Trojkombinovaná kinezio-mechano-farmako-flebotromboembolopro-fylaxia je účinná, bezpečná a ekonomicky výhodná a treba urobiť všetko pre to, aby sa v rizikových skupinách pacientov stala rutinným postupom. Neurobenie stratifikácie flebotromboembolického rizika a nevykonanie racionálnej flebotromboembolopro-fylaxie v prípade rizikových pacientov, by sa malo považovať za vážnu odbornú chybu. Účinnosť implikuje nielen samotnú život ohrozujúcu vénovú tromboembóliu, ale aj jej komplikácie a následky, vrátane sekundárnej posttrombotickej formy chronickej vénovej choroby dolných končatín („postflebotrombotického syndrómu“ – PTS) i chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (CTEPH).

Napriek veľkým pokrokom na veľa otázok ešte nepoznáme správne odpovede. Očakávame ich z výsledkov štúdií v reálnej klinickej praxi.

LITERATÚRA

1. Gavorník, P.: Kombinovaná flebotromboembolopro-fylaxia (prevencia vénovej tromboembólie) v lekárskej klinickej praxi. Medikom/MediNews 2012; 2 (1): 18 – 21.
2. Gavorník, P., Mátyás, K.: Flebotromboembolopro-fylaxia vénovej tromboembólie (VTE) – 3. verzia odporúčaní AS SLK, 2014. Medikom/MediNews 2014; 4 (4): 12 – 14.
3. Gavorník, P., Gašpar, Ľ., Dukát, A.: Kombinovaná kinezio-flebotromboembolopro-fylaxia, mechano-flebo- tromboembolopro-fylaxia a farmako-flebotromboembolo-porofylaxia vénovej tromboembólie v internej medicíne. Vnitř Lék 2012; 58(11): 851 – 855.
4. Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J. et al.: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149 (2): 315 – 352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026
5. Nicolaides, A. N., Fareed, J., Kakkar, A. K. et al.: Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2013; 32 (2): 111- 260.
6. Nicolaides, A. N., Kakkos, S., Eklof, B. et al.: Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2014; 33 (2): 87 – 208.
7. Roussin, A.: Effective management of acute deep vein thrombosis: direct oral anticoagulants. Int Angiol 2015; 34 (1): 16 – 29.
8. Lee, B. B., Nicolaides, A. N., Myers, K. et al.: Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. Int Angiol 2016; 35 (3): 236 – 352.
9. Paikin, J. S., Hirsh, J., Chan, N. C. et al.: Timing the First Postoperative Dose of Anticoagulants: Lessons Learned From Clinical Trials. Chest 2015; 148 (3): 587 – 595. doi: 10.1378/chest.14-2710
10. Gavorník, P.: Najčastejšie choroby vénového cievneho systému. 1. vyd. Univerzita Komenského. Bratislava 2014: 129. ISBN 978-223-3453-2.
11. Gary, T.: Cancer related venous thromboembolism – prophylaxis and therapy. Vasa (Eur J Vasc Med) 2014; 43 (4): 245 – 251.
12. Partsch, H.: Compression therapy for deep vein thrombosis. Vasa (Eur J Vasc Med) 2014; 43 (5): 305 – 307.
13. Turpie, A. G.: Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy? J Thromb Haemost 2007; 5 (1): 5 – 11.
14. Cohen, A. T., Alikhan, R., Arcelus, J. et al.: Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits

of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost 2005; 94 (4): 750 – 759.
15. Van Es, N., Bleker, S. M., Wilts, I. T. et al.: Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Focus on Drug Therapy. Drugs 2016; 76 (3): 331 – 341.
16. Gavorník, P., Dukát, A., Gašpar, Ľ. et al.: Súčasnosť a budúcnosť v manažmente vénových vaskulárnych chorôb. Vnitř Lék 2015; 61 (2): 151 – 156.
17. Hirschl, M., Kundi, M.: New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism – a systematic review with indirect comparisons. Vasa (Eur J Vasc Med) 2014; 43 (5): 353 – 364.
18. Gavorník, P.: Angiológia 1 pre všeobecných praktických lekárov. Flebológia. 1. vyd. Bratislava: Dr. Josef Raabe 2013: 125. ISBN 978-80-8140-083-
19. 19. Dobesh, P. P., Fanikos, J.: New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolism: Understanding Differences and Similarities. Drugs 2014; 74 (18): 2015 – 2032.
20. Mega, J. L., Simon, T.: Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. Lancet 2015; 386 (9990): 281–291.
21. Remková, A. a kol.: Žilová trombóza a pľúcna embólia. 1. vyd. Vydavateľstvo Samedi. Bratislava 2013: 264. ISBN 978-80-970825-2-9.
22. Barillari, G., Londero, A. P., Brenner, B. et al.: Recurrence of venous thromboembolism in patients with recent gestational deep vein thrombosis or pulmonary embolism: Findings from the RIETE Registry. Eur J Intern Med 2016; 32: 53 – 59.
23. Grüne, S., Orlik, J., Von Korn, H.: Clinical signs in the diagnosis of deep vein thrombosis. Int Angiol 2011; 30 (1): 64 – 70.
24. Palareti, G., Antonucci, E., Lip, G. Y. H. et al. for the START-register participants. The SAMe-TT2R2 score predicts the quality of anticoagulation control in patients with acute VTE. A real-life inception cohort study. Thromb Haemost 2016; 115 (6): 1101 – 1108.
25. Hull, R. D., Schellong, S. M., Tapson, V. F. et al.. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thrombo-Embolism in Acutely Ill Medical Patients with Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. Ann Intern Med 2010; 153 (1): 8 – 18.
26. Gavorník, P.: Cestovná trombóza a varixy. Interní Med. 2008; 10 (5): 219 – 223.
27. Gavorník, P., Dukát, A., Gašpar, Ľ.: Manažment povrchovej tromboflebitídy. Odporúčania Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (2013). Vnitř Lék 2013; 59 (11): 1009 – 1016.
28. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G. et al.: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2014; 35 (43): 3033 – 3069. doi: 10.1093. eurheartj.ehu283.
29. Vaughan-Shaw, P. G., Cannon, C.: Venous thromboembolism prevention in medical patients: a framework for improving practice. Phlebology 2011; 26 (2): 62 – 68. 4.
30. Knepper, J., Ramacciotti, E., Wakefield, T. W.: Novel anticoagulants: a discussion of clinical use in the treatment and prevention of venous thromboembolism. Phlebology 2011; 26 (1): 3 – 7.
31. Becattini, C., Lignani, A., Masotti, L. et al.: D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. J Thromb Thromb 2012; 33 (1): 48 – 57.
32. Dasari, T. W., Pappy, R., Hennebry, T. A.: Pharmacomechanical Thrombolysis of Acute and Chronic Symptomatic Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review of Literature. Angiology 2012; 63 (2): 138 – 145.
33. Konstantidines, S., Torbicki, A.. Management of venous thrombo-embolism: an update. Eur Heart J 2014; 35 (41): 2855 – 2863.
34. Moreno, A. I. F., Navarro, M. J. G. Sanches, J. O. et al.: A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). Eur J Intern Med 2016; 29: 59 – 64.
35. Harenberg, J., Kalodiki, E., Walenga, J. M.: Ensuring safety of biosimilar low-molecular-weight heparins: a consensus statement of the International Union of Angiology. Int Angiol 2012; 31 (2): 101 – 104.
36. Pollack, C. V., Reilly, P. A., Eikelboom, J. et al.: Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015; 373 (6): 511 – 520.
37. Cohen, A. L., Lim, C. S., Davies, A. H.: Is there a role yet for new direct oral anticoagulants in cancer patients? Phlebology 2016; 31 (3): 157 – 159.
38. Rennenberg, R J. M. W.: Anticoagulants, effect on thrombus resolution and post-thrombotic syndrome. Phlebology 2016; 31 (1; Suppl 1): 24 – 27

Kontakt:
doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.
predseda Angiologickej sekcie SLK
Angiologické pracovisko
II. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
e-mail: peter.gavornik@sm.unb.sk.

MUDr. Jana Hasáková,
Klinika kardiochirurgie, NÚSCH, a. s. Bratislava

Voľba náhrady srdcovej chlopne – biologická verzus mechanická protéza

Choise of heart valve substitute – biological versus mechanical prosthesis

Jana Hasáková, M. D.
Department of Cardiosurgery of the Faculty of Medicine of the Slovak Medical University and the National Institute of Cardiovascular Diseases, Inc., Bratislava

SÚHRN

Podľa EURO HEART SURVEY sledovaní požaduje v Európe náhradu srdcovej chlopne 28 % operovaných kardiochirurgických pacientov pre poškodenie so štrukturálnou a funkčnou degeneráciou niektorej natívnej srdcovej chlopne. Optimálna voľba typu náhrad srdcovej chlopne vyplýva z redukcie vzniku následných protetických komplikácií, charakteristických podľa typu implantovanej protézy. Pri výbere typu náhrady srdcovej chlopne sa vždy zohľadňuje preferencia informovaného pacienta a jeho životný štýl.

Kľúčové slová: poškodenie srdcovej chlopne, štrukturálna a funkčná degenerácia, náhrada srdcovej chlopne

SUMMARY

Patients who have undergone previous valve surgery accounted for 28 % of all patients wih vascular heart disease in the EURO HEART SURVEY. Optimal choise of valve substitute – as well as subsequent management of patients with prostetic valves – in essential to reduce prosthesis-related complications. The choise of valve substitute is always recommended according to the desire of informed patient and his life style.

Key words: heart valve demage, structural and functional degeneration, heart valve substitute

Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve

Designing the Future of TAVI

Transformational design that delivers unprecedented outcomes

For professional use. See instructions for use for full prescribing information, including indications, contraindications, warnings, precautions, and adverse events.

Edwards Lifesciences devices placed on the European market meeting the essential requirements referred to in Article 3 of the Medical Device Directive 93/42/EEC bear the CE marking of conformity.

Material for distribution only in countries with applicable health authority product registrations. Material not intended for distribution in USA or Japan. Indications, contraindications, warnings, and instructions for use can be found in the product labeling supplied with each device.

Edwards, Edwards Lifesciences, the stylized E logo, Edwards SAPIEN, Edwards SAPIEN 3, SAPIEN, and SAPIEN 3 are trademarks of Edwards Lifesciences Corporation.

© 2016 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. E5990/02-16/THV

Edwards Lifesciences • Route de l'Etraz 70, 1260 Nyon, Switzerland • edwards.com

Edwards

ÚVOD

V súčasnosti nemáme k dispozícii absolútne dokonalý typ náhrady srdcovej chlopne. Podľa EURO HEART SURVEY sledovaní požaduje v Európe náhradu srdcovej chlopne 28 % operovaných kardiochirurgických pacientov pre poškodenie so štrukturálnou a funkčnou degeneráciou niektorej natívnej srdcovej chlopne. Optimálna voľba typu náhrad srdcovej chlopne vyplýva z redukcie vzniku následných protetických komplikácií, charakteristických podľa typu implantovanej protézy.

Mechanické náhrady srdcových chlopní rozdeľujeme na:

- jednodiskové
- dvojkrídelkové

Biologické náhrady srdcových chlopní rozdeľujeme na:

- **Homografty, pulmonálne autografty**
- **Transfer pulmonálneho autograftu do aortálnej pozície** (Rossova operácia) predstavuje menej ako 1 % náhrad aortálnej chlopne. Operácia sa spája s rizikom vzniku včasnej restenózy, návratu závažnej aortálnej regurgitácie následkom progresívnej dilatácie aortálneho koreňa, riziko štrukturálnej degenerácie a dilatácie autograftu. V detskom veku predstavuje výhodu fakt, že autograft v aortálnej pozícii rastie spolu s dieťaťom.
- **Biologické protézy** vzniknuté preparáciou bovínneho alebo porcínneho materiálu – t. j. xenografty, napr. Carpentier-Edwards PERIMOUNT z bovínneho perikardu.
- **Xenografty môžeme ďalej rozdeľovať na:**
- **stentované** (stented) predstavujú najčastejší typ biologickej náhrady srdcovej chlopne
- **nestentované** (stentless) predpokladá sa zlepšenie hemodynamických vlastností, keďže majú väčšiu efektívnu plochu ústia v porovnaní s klasickými bioprotézami
- **bez potreby kardiochirurgickej sutúry** (sutureless) predstavujú moderný typ bioprotézy bez nutnosti použitia klasických kardiochirurgických šijacích postupov pri implantácii náhradnej chlopne, čo predstavuje výhodu pri masívnych kalcifikátoch v oblasti aortálneho prstenca, aortálneho koreňa a ascendentnej aorty. - majú lepšie hemodynamické vlastnosti, keďže vykazujú väčšiu efektívnu plochu ústia v porovnaní s klasickými bioprotézami

Zvláštny typ xenograftov v kardiochirurgii predstavujú transkatétrovo implantovateľné chlopne. V súčasnosti sú k dispozícii biologické protézy pre kardiochirurgickú transkatétrovú náhradu aortálnej chlopne (napr. biologická protéza Edwards Sapien 3) a najnovšie aj mitrálnej chlopne.

VÝBER NÁHRADY SRDCOVEJ CHLOPNE

Pri výbere náhrady srdcovej chlopne sa zohľadňuje pomer rizika nutnosti renáhrady biologickej protézy v porovnaní s nežiaducimi účinkami dlhodobej antikoagulačnej liečby warfarínom v prípade mechanických chlopňových náhrad, zohľadňuje sa potreba dlhodobej antikoagulácie z iných príčin, napr. predsieňovej fibrilácie. Pri výbere typu náhrady srdcovej chlopne sa vždy zohľadňuje preferencia informovaného pacienta a jeho životný štýl. Vo vekovej skupine pacientov nad 60 až 65 rokov sa všeobecne zvažuje implantácia biologickej náhrady poškodenej natívnej srdcovej chlopne, čím sa snažíme predísť doživotnej antikoagulačnej liečbe warfarínom v prípade implantácie mechanickej protézy. Dané vekové rozmedzie sa stanovilo na poklade štatistických analýz a dlhodobého sledovania pacientov (1). Mechanické protézy majú dlhú životnosť, dlhodobá antikoagulačná liečba môže významne ovplyvňovať incidenciu a progresiu komplikácií pri rozvoji aterosklerotických zmien arteriálneho riečiska (2). Doživotná antikoagulačná liečba warfarínom sprevádza stavy po náhrade chlopní mechanickými protézami, v priebehu dlhodobého sledovania sa spája so zvýšenou incidenciou krvácaní. Klinický stav pacientov sa zlepší po náhrade poškodenej natívnej chlopne mechanickými alebo biologickými protézami, použité materiály na výrobu mechanických protéz sa vyznačujú nízkou trombogenicitou, čo sa odráža v znižovaní incidencie tromboembolických komplikácií (5). Po implantácii mechanických protéz do aortálnej pozície sa odporúčajú hodnoty INR 2,5 a pre mechanické protézy v mitrálnej pozícii sa odporúča INR 3. Nízkym rizikom trombogenicity sa vyznačujú mechanické protézy v aortálnej pozícii, napr. Carbomedics, ON-X, St. Jude Medical.

V priebehu desiatich rokov od primoimplantácie biologických protéz postupne progreduje ich degenerácia, 8 % pacientov vyžaduje reoperáciu resp. reintervenciu 15 rokov od primoimplantácie biologickej protézy. V danej súvislosti sa v súčasnosti rozvíja možnosť katetrizačnej renáhrady aortálnej chlopne (systém valve-in-valve) (3). Závažné poškodenie natívnej aortálnej chlopne staršieho pacienta s paroxyzmálnou, resp. permanentnou fibriláciou predsiení predstavuje indikáciu na náhradu chlopne biologickou protézou a zároveň sa zvažuje ablácia MAZE operáciou a sutúra uška ľavej predsiene. Týmto pacientom môžeme v súčasnosti indikovať antikoagulačnú liečbu anti-XA inhibítormi, keďže v skupine starších pacientov majú nižšie riziko závažných krvácaní. Dané opatrenia významne znižujú pravdepodobnosť tvorby trombu a mikro- a makroembolizácie (10, 11). V súčasnosti, po náhrade aortálnej chlopne biologickou protézou, postačí antitrombotická liečba kyselinou acetylsalicylovou 100 mg denne.

ZÁVER

V súčasnosti nemáme k dispozícii absolútne dokonalý typ náhrady srdcovej

Odporúčania ESC pre manažment valvulárnych srdcových ochorení (r. 2012)

V prospech mechanickej protézy	Trieda	Úroveň dôkazu
Mechanická protéza sa odporúča so súhlasom pacienta bez kontraindikácie dlhodobej antikoagulačnej liečby. Vždy sa zohľadňuje zvýšené riziko krvácania vzhľadom na prípadné komorbidity, spolupráca pacienta a životný štýl.	I	C
Mechanická protéza sa odporúča pacientom mladším ako 40 rokov s hyperparatyroidizmom, s predpokladom rýchlejšej degenerácie iného typu chlopňovej náhrady.	I	C
Mechanická protéza sa odporúča pacientom s dlhodobou antikoagulačnou liečbou po predchádzajúcej implantácii mechanickej srdcovej náhrady.	I	C
Mechanická protéza sa zvažuje v prípade pacientov starších ako 60 rokov pri náhrade aortálnej chlopne a starších ako 65 rokov pri náhrade mitrálnej chlopne. Pacientom vo vekovom rozmedzí 60 až 65 rokov sa môžu implantovať obe náhrady srdcových chlopní, po predchádzajúcej dôslednej analýze iných faktorov a preferencie pacienta.	II a	C
Mechanická protéza sa zvažuje v prípade pacientov s vysokým rizikom tromboembolizmu, pri fibrilácii predsiení, predchádzajúcej tromboembolickej chorobe, hyperkoagulačných stavoch.	II b	C

Tabuľka 1: Voľba aortálnej / mitrálnej náhrady srdcovej chlopne

V prospech mechanickej protézy	Trieda	Úroveň dôkazu
Biologická protéza sa odporúča na základe preferencie informovaného pacienta.	I	C
Biologická protéza sa zvažuje v prípade pacientov s predpokladanou problematickou kvalitou dlhodobej antikoagulačnej liečby, v prípadoch kontraindikácie antikoagulačnej liečby vzhľadom na zvýšené riziko krvácania na podklade pridružených závažných komorbidít, vzhľadom na životný štýl a v prípade, že pacient nespolupracuje.	I	C
Biologická protéza sa zvažuje v prípade pacientov s nutnosťou renáhrady mechanickej protézy pre trombózu protézy, napriek účinnej dlhodobej antikoagulačnej liečbe kumarínmi.	I	C
Biologická protéza sa odporúča ženám plánujúcim graviditu v budúcnosti.	II a	C
Biologická protéza sa odporúča všetkým pacientom nad 65 rokov pre náhradu aortálnej chlopne, všetkým pacientom starším ako 70 rokov pre náhradu mitrálnej chlopne. Pacientom vo vekovej skupine 60 až 65 rokov sa môžu implantovať oba typy chlopní pri náhrade aortálnej chlopne. Vo vekovej skupine 65 až 70 rokov sa rovnako môžu implantovať oba typy chlopní, voľba závisí od preferencie pacienta a pridružených iných faktorov, ako je napríklad vek.	II a	C

Tabuľka 2: Voľba aortálnej/ mitrálnej náhrady srdcovej chlopne

chlopne. Optimálna voľba typu náhrad srdcovej chlopne vyplýva z redukcie vzniku následných protetických komplikácií, charakteristických podľa typu implantovanej protézy. Pri výbere náhrady srdcovej chlopne sa zohľadňuje pomer rizika nutnosti renáhrady biologickej protézy v porovnaní s nežiaducimi účinkami dlhodobej antikoagulačnej liečby warfarínom v prípade mechanických chlopňových náhrad a zohľadňuje sa tiež potreba dlhodobej antikoagulácie z iných príčin, napr. predsieňovej fibrilácie. Pri výbere typu náhrady srdcovej chlopne sa vždy zohľadňuje preferencia informovaného pacienta a jeho životný štýl. Vo vekovej skupine pacientov nad 60 až 65 rokov sa všeobecne zvažuje implantácia biologickej náhrady poškodenej natívnej srdcovej chlopne.

LITERATÚRA

1. Smedira, N. G., Blackstone, E. H., Roselli, E. E. et al.: Are allografts the biological valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 558-64
2. Weber, A., Noureddine, H., Czerny, M. et al.: Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 144: 1075-83
3. Eggebrecht, H., Schäfer, U., Treede, H. et al.: Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for degenerated bioprosthetic heart valves. JACC Cardiovasc Interv 2011; 4: 1218-27
4. Roedler. S., Czerny, M., Neuhauser, J. et al.: Mechanical aortic valve prostheses in the small aortic root: Top Hat versus standard CarboMedics aortic valve. Ann Thorac Surg 2008; 86: 64-70
5. Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F. et al.: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2012; 33: 2451-96
6. Van Nooten, G. J., Van Belleghem, Y., Caes, F. et al.: Lower-intensity anticoagulation for mechanical heart valves: a new concept with the ATS bileaflet aortic valve. J Heart Valve Dis 2003; 12: 495-501
7. Faxon, D. P.: How to manage antiplatelet therapy for stenting in a patient requiring oral anticoagulants. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2012 [Epub ahead of print]
8. Turpie, A. G., Gent, M., Laupacis, A. et al.: A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. N Engl J Med 1993; 329: 524-9
9. McKellar, S. H., Thompson, J. L. III., Garcia-Rinaldi, R. F. et al.: Short- and long-term efficacy of aspirin and clopidogrel for thromboprophylaxis for mechanical heart valves: an in vivo study in swine. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 136: 908-14
10. Malaisrie, S. C., Lee, R., Kruse, J. et al.: Atrial fibrillation ablation in patients undergoing aortic valve replacement. J Heart Valve Dis 2012; 21: 350-7

Kontakt:
MUDr. Jana Hasáková
Klinika kardiochirurgie
NÚSCH, a. s.
Pod Krásnou hôrkou 1
833 48 Bratislava
e-mail: jana.hasakova@nusch.sk

TEVA + ACTAVIS
INTEGRÁCIA

ČO PRINESIE INTEGRÁCIA

- Vysokú úroveň kvality liekov všetkých ATC skupín podporenú EMA a FDA certifikáciou
- Jedno z najširších portfólií liekov na svete
- Medicínske vzdelávanie
- Portfólio doplnené aj o kvalitné OTC lieky a výživové doplnky
- Priaznivé doplatky naprieč celým terapeutickým spektrom

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovenská republika, Tel.: +421 2 57267911, www.teva.sk.
SK/GEN/16/0073

MUDr. Peter Sabaka, PhD.
II. interná klinika LF UK a Univerzitná nemocnica, Bratislava

Obezita, chudnutie a artériová hypertenzia

Obesity, weight loss and arterial hypertension

Peter Sabaka, M. D., Ph.D.
2nd University Department of Internal Medicine of the Faculty of Medicine of the Comenius University and University Hospital Bratislava

SÚHRN

Artériová hypertenzia (AH) predstavuje jeden z najvýznamnejších problémov verejného zdravotníctva vo vyspelých krajinách, pričom sa ešte v nasledujúcich desaťročiach predpokladá významný nárast jej prevalencie (1). AH je významným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom, vedie k poškodeniu viacerých orgánov a zvyšuje kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu jej nositeľov (2, 3, 4). Naopak, účinná kontrola hypertenzie potláča tieto nepriaznivé efekty (5, 6, 7). Napriek tomu sa kontrola hypertenzie celosvetovo považuje za veľmi nedostatočnú. Podiel pacientov s dobre kontrolovanými hodnotami krvného tlaku je menší ako polovica vo väčšine vyspelých krajín (8). Druhým významným problémom medicíny 21. storočia je prudký vzostup prevalencie obezity a nadváhy so všetkými jej neblahými dôsledkami, medzi ktoré patrí aj vzostup tlaku krvi (9).

Kľúčové slová: kardiovaskulárne ochorenia, rizikové faktory, artériová hypertenzia, obezita

SUMMARY

Arterial hypertension (AH) represents one of the most important issues of the public healthcare in developed countries while in the following decades a significant increase in its prevalence is still expected (1). AH is an important cardiovascular risk factor leading to damage of multiple organs and increased cardiovascular mortality and morbidity of its holders (2, 3, 4). On the contrary, an effective control of hypertension suppresses these adverse effects (5, 6, 7). Nevertheless, the control of hypertension worldwide is considered seriously insufficient. The proportion of patients with well-controlled blood pressure values is lower than ½ in most developed countries (8). The second major problem of the medicine of the 21st century is a sharp increase of obesity and overweight prevalence with all its adverse consequences, which include also an increase in blood pressure (9).

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, arterial hypertension, obesity

ÚVOD

Vzťah medzi obezitou a rizikom rozvoja hypertenzie je známy už od 20. rokov minulého storočia (10). Jednoznačné dôkazy o prepojení obezity a artériovej hypertenzie priniesla Framinghamská štúdia. V nej sa preukázalo, že obézni ľudia majú približne dvakrát vyššie riziko vzniku AH v porovnaní s neobéznou populáciou (11). Novšie dáta z Framinghamskej štúdie dokonca preukázali určitý lineárny vzťah medzi vzostupom telesnej hmotnosti a krvného tlaku. Na základe tohto vzťahu platí, že vzostup hmotnosti o 4,5 kg vedie k vzostupu systolického TK približne o 4 mmHg (12). Tieto pozorovania upriamili pozornosť na redukciu hmotnosti ako na možnú terapeutickú metódu pri liečbe artériovej hypertenzie. Efektivitu redukčných programov v liečbe AH sa snažili overiť viaceré štúdie, avšak s pomerne variabilnými výsledkami. Haynes v roku 1985 zhrnul výsledky šiestich dovtedy realizovaných prác, z ktorých tri dosiahli pokles TK redukciou telesnej hmotnosti. V ďalších troch prácach však tento efekt nebol zaznamenaný (13). Neskoršie práce však priniesli silné dôkazy o benefite chudnutia v súvislosti s hodnotami krvného tlaku. Neter et al. publikovali metaanalýzu týchto štúdií, v ktorej prezentovali, že pokles hmotnosti o 1 kg vedie k redukcii tlaku krvi o 1 mmHg, čo je približne ekvivalentné vzťahu TK a hmotnosti pozorovanému vo Framinghamskej štúdii, v ktorej bol však analyzovaný efekt pribratia na hmotnosti. Ďalším dôležitým zistením spomínanej metaanalýzy bol fakt, že pokles TK je možné dosiahnuť redukciou hmotnosti aj napriek tomu, že nedôjde k poklesu BMI pod 30 k/m2 (14). Jedna zo štúdií hodnotená v tejto metaanalýze dokonca dokázala pokles systolického krvného tlaku o 3,7 mmHg a diastolického krvného tlaku pri redukcii hmotnosti o 2 kg (15).

PATOMECHANIZMUS PÔSOBENIA OBEZITY NA REGULÁCIU KRVNÉHO TLAKU

ZVÝŠENIE AKTIVITY SYMPATIKU

S využitím mikroneurografických techník bola preukázaná zvýšená sympatiková aktivita v prípade obéznych (16). Potrava bohatá na jednoduché sacharidy a tuky navyše zvyšuje aktivitu periférnych adrenergných receptorov (17). Obezita takto môže viesť k vzostupu periférnej cievnej rezistencie. Významnú úlohu pri vzostupe TK zrejme zohráva pokles baroreceptorovej senzitivity, ktorá sa pri obezite pozorovala. Dlhodobo zvýšená aktivita sympatiku vedie k zvýšeniu tonusu a tuhosti veľkých artérií, a tým aj k poklesu citlivosti baroreflexu. Zníženie citlivosti baroreflexu sa môže spolupodieľať na rozvoji a udržiavaní hypertenzie (18).

RENÁLNE MECHANIZMY

Natriuréza je jedným z kľúčových mechanizmov regulácie krvného tlaku. Pri zvýšení TK obličky vylúčia viac sodíka a vody, čím znížia vaskulárny objem, čo vedie ku kompenzačnému poklesu TK. Pri obezite dochádza k zvýšenej tubulárnej reabsorbcii sodíka. To sa čiastočne kompenzuje zvýšením renálneho prietoku krvou, a tým aj zvýšením glomerulárnej filtrácie a tvorbou primárneho moču. Tento kompenzačný mechanizmus však nemusí v plnej miere kompenzovať reabsorbciu sodíka, čo vedie k vzostupu objemu extravaskulárnej tekutiny. V kombinácii so zvýšenou periférnou cievnou rezistenciou a narušenou reguláciou sympatikovej aktivity to môže jednoducho viesť k vzniku hypertenzie (19). Navyše, obéznym ľuďom bola zistená zvýšená aktivita renínu a koncentrácia angiotenzínu a aldosterónu (20). Zvýšená aktivita osi renín-angiotenzín-aldosterón podporuje retenciu tekutín, a rovnako tiež zvyšuje periférnu cievnu rezistenciu. Zvýšený príjem tukov a sacharidov v animálnom modeli vedie k aktivácii tejto osi. Naopak, redukcia hmotnosti túto aktivitu znižuje. Množstvo telesného tuku má teda zrejme priamy vplyv na reninovú aktivitu (21). V tukovom tkanive bola dokonca preukázaná endogénna tvorba angiotenzinogénu. V tukovom tkanive sa navyše nachádza veľké množstvo receptorov pre renín a angiotenzín II (22). Zvýšená tvorba angiotenzínu môže byť zásadným faktorom narušujúcim reguláciu exkrécie vody a sodíka. Ak totiž zvýšený intravaskulárny objem tekutiny nevyvolá patričný pokles koncentrácie angiotenzínu II, nedôjde ani k dostatočnému kompenzačnému vzostupu natriurézy.

ÚLOHA HORMÓNOV

INZULÍN: Hyperinzulinémia a inzulínová rezistencia sa pravidelne spájajú s obezitou. Predpokladá sa, že inzulín taktiež môže zasahovať do homeostázy sodíka zvyšovaním jeho retencie. Zvýšený príjem sodíka vyvolá normálnym potkanom pokles množstva inzulínových receptorov v obličke. V prípade spontánne hypertenzného potkana sa však tento efekt nepozoroval. Rovnako k poklesu množstva inzulínových receptorov v obličke nedôjde ani ak hypertenzných obéznych potkanov kŕmia fruktózou. Nedochádza teda k spätnej väzbe, ktorá vedie k zníženiu vplyvu inzulínu na obličku (23). Ďalším mechanizmom môže byť paradoxne hypoglykémia pri vysokej ,inzulinémii. Hyperinzulinémiou navodená hypoglykémia vedie k aktivácii sympatiku, a tým aj k vzostupu periférnej cievnej rezistencie a k aktivácii systémurenín-angiotenzín-aldosterón (24). Za normálnych okolností vedie inzulín k periférnej vazodilatácii. V prípade dlhotrvajúcej hyperinzulinémie však už inzulín aplikovaný do periférnej artérie jej dilatáciu nevyvolá. Naopak, v jednej štúdii bola asociovaná so vzostupom cievnej rezistencie (25, 26, 27).

LEPTÍN: Ďalším hormónom, ktorý je v prípade obezity v nadbytku, je leptín. Produkuje ho tukové tkanivo (adipokín) a sprostredkúva pocit sýtosti. Okrem toho však zvyšuje aj termogenézu a aktivitu

sympatiku, najmä v hnedom tuku, ale aj na úrovni nadobličiek a obličiek. Môže teda viesť k retencii sodíka a vody (27). Úlohu leptínu pri rozvoji hypertenzie podporujú pozorovania na leptín-deficientnej myši, ktorá je síce obézna, avšak nevyvinie sa jej hypertenzia (28). Ďalším neblahým účinkom leptínu je zníženie syntézy NO na úrovni endotelu a indukcia endotelovej dysfunkcie. To môže mať za následok zvýšenie periférnej cievnej rezistencie (27).

GRELÍN: Je hormón, ktorý produkujú bunky žalúdka najmä počas lačnenia. Za normálnych okolností pôsobí ako antagonista somatotropínu na úrovni hypotalamu (29, 30). Koncentrácia grelínu sa obéznym prudko zvyšuje počas chudnutia (30). Na animálnom modeli bolo preukázané, že grelín znižuje krvný tlak, zvyšuje tvorbu NO endotelom a znižuje oxidačný stres (29). Môže sa teda spolupodieľať na pozitívnych účinkoch chudnutia, nielen na znižovaní krvného tlaku, ale aj v zmysle ostatných kardiovaskulárnych dôsledkov obezity.

ENDOKANABINOIDY: Sú deriváty polynenasýtených mastných kyselín, ktoré sa zúčastňujú regulácie príjmu potravy a podporujú pocit hladu a apetít. Endokanabinoidné receptory sa však okrem hypotalamu nachádzajú aj v iných tkanivách, ako je napríklad tukové tkanivo, kostrové svalstvo, ale aj vaskulárny endotel. Blokácia endokanabinoidných receptorov liečivom rimonaband má za následok viacero pozitívnych metabolických zmien, vrátane poklesu krvného tlaku. Rimonaband taktiež viedol k významnému znižovaniu telesnej hmotnosti, a to nielen prostredníctvom zníženia apetítu, ale aj zvýšením spotreby energie. Toto liečivo však bolo deregistrované vzhľadom na podozrenie zo závažných nežiaducich účinkov (31).

KORTIKOIDY: Glukokortikoidy majú mnohé neblahé metabolické účinky, medzi ktoré patrí aj retencia sodíka, vody a indukcia hypertenzie. V prípade obéznych pacientov sa síce nepozorovali zvýšené koncentrácie kortizolu, avšak predpokladá sa, že by obézni mohli mať zvýšenú aktivitu glukokortikoidov v tukovom tkanive. V adipocitoch obéznych pacientov sa pozorovala zvýšená aktivita 11b-hydroxysteroid-dehydrogenázy-1, enzýmu, ktorý premieňa neaktívnu 11-keto formu kortizolu na aktívny hormón (32). V prípade transgénnych myší s overextresiou génu pre 11b-hydroxysteroid-dehydrogenázu-1 v tukovom tkanive, dochádza k rozvoju obezity a hypertenzie s vysokou koncentráciou angiotenzínu II a aldosterónu a zvýšenou senzitivitou k sodíku. Podávanie blokátorov angiotenzínových a aldosterónových receptorov v nízkej dávke viedlo v prípade týchto myší k úprave hodnôt krvného tlaku. To naznačuje, že za rozvoj hypertenzie v tomto modeli môže práve zvýšená aktivita systému renín-angiotenzín-aldosterón (33).

ÚLOHA ENDOTELOVEJ DYSFUNKCIE

Viacero dôkazov podporuje teóriu o významnej úlohe endotelovej dysfunkcie v patogenéze primárnej hypertenzie. Charakterizuje ju znížená tvorba NO, a tým aj nižšia schopnosť vazodilatácie, vyššia tvorba adhezívnych molekúl a nižšia schopnosť zabraňovať agregácii trombocytov. Viaceré látky, ktoré produkuje tukové tkanivo (najmä intraabdominálny tuk), sú schopné navodiť endotelovú dysfunkciu a zrejme sa aj zúčastňujú na jej indukcii v telách obéznych. Sem zaraďujeme najme voľné mastné kyseliny, TNF-α leptín, sérový amyloid A a C-reaktívny proteín. Na druhej strane majú obézni zníženú koncentráciu adiponektínu, ktorý má, zrejme naopak, ochrannú úlohu pri indukcii endotelovej dysfunkcie (34).

EFEKT REDUKCIE HMOTNOSTI NA HODNOTY KRVNÉHO TLAKU

Ako bolo spomenuté, redukcia hmotnosti vedie k poklesu hodnôt krvného tlaku, čo je podporené rozsiahlym súborom dôkazov (12 – 15). Vynárajú sa však otázky, či benefit prináša samotná redukcia hmotnosti, a teda zníženie obsahu telesného tuku, alebo ide naopak o dôsledok mechanizmov, ktoré k redukcii hmotnosti viedli. Pretože väčšina štúdií dosiahla redukciu hmotnosti prostredníctvom úpravy diéty, prvou logickou otázkou je, či za samotný pokles tlaku nie sú zodpovedné práve zmeny v zložení stravy. Jednou z možných príčin by mohol byť najmä predpokladaný znížený príjem soli. Dostatočným znížením príjmu soli je možné docieliť pokles tlaku krvi aj bez zmeny telesnej hmotnosti (35). Reisen a spolupracovníci však dokázali, že aj bez zmeny príjmu sodíka v strave je možné dosiahnuť pokles TK na úrovni 3 mmHg na 1 kg redukovanej hmotnosti (36). Neskôr tieto pozorovania potvrdili aj iné práce (37, 38). Iným možným dietetickým modifikátorom krvného tlaku môže byť zníženie príjmu živočíšnych tukov. Vegetariánska diéta sa asociuje s nižšími hodnotami krvného tlaku. Zvýšením príjmu zeleniny a ovocia a znížením príjmu tuku v potrave je možné dosiahnuť redukciu TK aj bez zníženia telesnej hmotnosti alebo príjmu soli (39). K poklesu krvného tlaku rovnako vedie aj fyzická námaha, ktorá je často súčasťou komplexných redukčných programov v klinických štúdiách (40). Keďže redukciu telesnej hmotnosti zväčša nie je možné dosiahnuť inak, ako redukciou kalorického príjmu a prísnymi diétnymi opatreniami alebo zvýšením fyzickej námahy (a najlepšie ich kombináciou), nie je možné realizovať štúdiu, ktorá by redukciu hmotnosti očistila od iných možných vplyvov, ktoré sa môžu na redukcii tlaku krvi spolupodieľať. Dôležitou otázkou je aj trvácnosť zmien krvného tlaku po takejto intervencii. Väčšina doteraz publikovaných prác sledovala participantov maximálne rok od zahájenia intervencie. Nemusí byť teda celkom jasné, či je efekt poklesu telesnej hmotnosti na krvný tlak trváci alebo ide len o dočasný jav. Istá štúdia, zameraná na redukciu hmotnosti obmedzením kalorického príjmu, sledovala participantov celkovo tri roky. Skupina participantov, ktorých telesná hmotnosť po troch rokoch zostala minimálne o 4 % nižšia, než bola ich východisková hmotnosť, si zachovala aj nižšie hodnoty krvného tlaku oproti východiskovým (41).

ZÁVER

Vo svetle dnešných dôkazov môžeme tvrdiť, že obezita je významný rizikový faktor rozvoja artériovej hypertenzie a že prírastok na hmotnosti vedie k zvýšeniu krvného tlaku. Rovnako platí, že redukcia hmotnosti môže viesť k poklesu krvného tlaku a môže teda slúžiť ako terapeutický prostriedok. V klinickej praxi, pri liečbe artériovej hypertenzie, je viac než opodstatnené zamerať sa aj na redukciu hmotnosti obéznych pacientov a pacientov s nadhmotnosťou. Síce platí, že redukciou hmotnosti dosiahneme pokles tlaku krvi bez ohľadu na to, akým spôsobom bola táto redukcia dosiahnutá. Z hľadiska kardiovaskulárnej protekcie je najvhodnejším spôsobom kombinácia fyzickej aktivity s diétnymi režimovými opatreniami. Tieto odporúčania sú zahrnuté aj v odporúčaniach odborných spoločností (42).

LITERATÚRA:

1. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Roccella, E. J. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42: 1206–1252.
2. Simko, F., Pechanova, O., Repova-Bednarova, K., Krajcirovicova, K., Celec, P., Kamodyova, N., Zorad, S., Kucharska, J., Gvozdjakova, A., Adamcova, M., Paulis, L.: Hypertension and cardiovascular remodeling in rats exposed to continuous light: protection by ACE-inhibition and melatonin. Mediators Inflamm. 2014;2014:703175. doi: 10.1155/2014/703175. Epub 2014 Jul 6.
3. Bendzala, M., Kruzliak, P., Gaspar, L., Soucek, M, Mrdovic, I., Sabaka, P., Dukat, A., Gasparova, I., Malan, L., Takazawa, K.: Prognostic significance of dipping in older hypertensive patients. Blood Press. 2015 Apr;24(2):103-10. doi: 10.3109/08037051.2014.992198. Epub 2015 Feb 5.
4. Chiang, H. H., Tseng, F. Y., Wang, C. Y., Chen, C. L., Chen, Y. C., See, T. T., Chen, H. F.: All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes in Association with Achieved Hemoglobin A1c, Systolic Blood Pressure and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. Li, Y. ed. PLoS ONE. 2014;9(10):e109501. doi:10.1371/journal.pone.0109501.
5. Simko, F., Pechanova, O.: Remodelling of the heart and vessels in experimental hypertension: advances in protection. J Hypertens. 2010 Sep;28 Suppl 1:S1-6. doi: 10.1097/01.hjh.0000388487.43460.db.
6. Paulis, L., Matuskova, J., Adamcova, M., Pelouch, V., Simko, J., Krajcirovicova, K., Potacova, A., Hulin, I., Janega, P., Pechanova, O., Simko, F.: Regression of left ventricular hypertrophy and aortic remodelling in NO-deficient hypertensive rats: effect of L-arginine and spironolactone. Acta Physiol (Oxf). 2008 Sep;194 (1):45-55. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01862.x. Epub 2008 Apr 16.
7. Ruilope, L. M., Dukat, A., Böhm, M., Lacourcière, Y., Gong, J., Lefkowitz, M. P. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet. 2010 Apr 10;375(9722):1255-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8. Epub 2010 Mar 16.
8. Ikeda, N., Sapienza, D., Guerrero, R., Aekplakorn, W., Naghavi, M., Mokdad, A, H., Lozano, R., Murray, C. J., Lim, S. S.: Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. Bulletin of the World Health Organization. 2014; 92(1):10-19C. doi:10.2471/BLT.13.121954.
9. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M., Achoki, T., Al Buhairan, F. S., Alemu, Z. A.: Global regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 Aug 30; 384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8. Epub 2014 May 29
10. Symonds, B.: Blood pressure of healthy men and women. JAMA. 1923;8: 232–236.
11. Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M., Castelli, W. P.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67:968–977.
12. Higgins, M., Kamel, W., Garrison, R., Pinsky, J., Stokes, J.: Harzards of obesity – the Framingham experience. Acta Med Scand. 1998;723:23–26.
13. Haynes, R.: Is weight loss an effective treatment for hypertension? Can J Physiol Pharmacol. 1985;64:825–830.
14. Neter, J. E., Stam, B. E., Kok, F. J., Grobbee, D. E., Gelseijnse, J. M.: Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003;42:878–884.
15. Stevens, V. J., Obarzanek, E., Cook, N. R. et al.: Trials of Hypertension Prevention, phase II. Ann Intern Med. 2001;134:1–11.
16. Grassi, G., Seravalle, G., Cattaneo, B. M. et al.: Sympathetic activation in obese normotensive subjects. Hypertension 1995; 25: 560–563.
17. Rocchini, A. P., Yang, I. Q., Gokee, A.: Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs.

Hypertension 2004; 43: 1011–1016.
18. Hall, J. E., Brands, M. W., Hildebrandt, D. A., Kuo, J., Fitzgerald, S.: Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. Braz J Med Biol Res 2000; 33: 605–618.
19. Ruano, M., Silvestre, V., Castro, R. et al.: Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis. Obes Surg 2005; 15: 670–676.
20. Campbell, D. J.: Circulating and tissue angiotensin systems. J Clin Invest 1987; 79: 1–6.
21. Dwyer, T. M., Bigler, S. A., Moore, N. A., Carroll, J. F., Hall, J. E.: The altered structure of renal papillary outflow tracts in obesity. Ultrastruct Pathol 2000; 24: 251–257.
22. Kambham, N., Markowitz, G. S., Valeri, A. M., D'Agati, V. D.: Obesity-related glomerulopathy: anemerging epidemic. Kidney Int 2001; 59: 1498–1509.
23. Sechi M, Leonardo A. Mechanisms of insulin resistance in rat models of hypertension and their relationships with salt sensitivity. J Hypertens 1999; 17: 1229–1237.
24. Landsberg, L.: Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. Q J Med 1986; 236:1081–1090.
25. Creager, M. A., Liang, C. S., Coffman, J. D.: Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. Am Soc Pharm Exper Ther 1985; 235: 709–714.
26. Gudbjornsdottir, S., Elam, M., Sellgren, J., Anderson, E. A.: Insulin increases forearm vascular resistance in obese, insulin-resistant hypertensives. J Hypertens 1996; 14: 91–97.
27. Mark, A. L., Shaffer, R. A., Correia, M. L., Morgan, D. A., Sigmund, C. D., Haynes, W. G.: Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice. J Hypertens 1999; 17: 1949–1953.
28. Knudson, J. D., Payne, G. A., Borbouse, L., Tune, J. D.: Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Curr Hypertens Rep 2008; 10: 434–439.
29. Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B., Bloom, S.: Appetite control. J Endocrinol 2005; 184:291–318.
30. Hansen, T. K., Dall, R., Hosoda, H. et al.: Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 56: 203–206.
31. Pacher, P., Mukhopadhyay, P., Mohanraj, R., Godlewski, G., Ba´tkai, S., Kunos, G.: Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease. Hypertension 2008; 52:601–607.
32. Michailidou, Z., Coll, AP., Kenyon, C. J. et al.: Peripheral mechanisms contributing to the glucocorticoid hypersensitivity in POMC null mice treated with corticosterone. J Endocrinol 2007; 194: 161–170.
33. Masuzaki, H., Yamamoto, H., Kenyon, C. J. et al.: Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. J Clin Invest 2003; 112: 83–90.
34. Kotsis, V., Stabouli, S., Papakatsika, S., Rizos, Z., Parati, G.: Mechanisms of obesity-induced hypertension. Hypertens Res. 2010 May;33(5):386-93. doi: 10.1038/hr.2010.9.
35. Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Simmons-Morton, D. G., Karanja, N., Pao-Hwa, L. for the DASH-Sodium Collaborative Research Group: Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. N Engl J Med. 2001;344:3–10.
36. Reisen, E., Abel, R., Modan, M., Silverberg, D. S., Eliahou, H. E., Modan, B.: Effect of Weight Loss without Salt Restriction on the Reduction of Blood Pressure in Overweight Hypertensive Patients. N Engl J Med. 1978;298:1– 6.
37. Tuck, M. I., Sowers, J., Dornfield, L., Kledzik, G., Maxwell, M.: The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone level in obese patients. N Engl J Med. 1981;304:930 –933.
38. Maxwell, M. H., Kushiro, T., Dornfeld, L. P., Tuck, M. L., Waks, A. U.: BP changes in obese hypertensive subjects during rapid weight loss. Comparison of restricted v unchanged salt intake. Arch Intern Med. 1984;144: 1581–1584.
39. Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E. et al.: The DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997;336:1117–1124.
40. Kelley, G. A., Kelley, K. S.: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension. 2000;35:838–843.
41. Stevens, V. J., Obarzanek, E., Cook, N. R. et al.: Trials of Hypertension Prevention, phase II. Ann Intern Med. 2001;134:1–11.
42. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K. et al.: Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi:.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

Kontakt:
MUDr. Peter Sabaka, PhD.
II. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
e-mail: petersabaka@gmail.com

PRAKTICKÁ A PREVENTÍVNA KARDIOLÓGIA 2016, ODBORNÁ PRÍLOHA ČASOPISU BEDEKER ZDRAVIA

PARTNERI

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Peter Hlivák, PhD.

AUTORI ČLÁNKOV:

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
prof. Fedor Šimko, CSc.
prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc. FESC, FACC
MUDr. Marcela Boháčeková
doc. MUDr. Ján Kmec, PhD., MPH
MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.
doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.
MUDr. Viera Fialová
doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.
MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.
doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD., mim. prof.
MUDr. Juraj Bodnár, CSc.,
MUDr. Adrian Bystriansky
MUDr. MUDr. Martin Škamla
MUDr. Jana Hasáková
MUDr. Peter Sabaka, PhD.

VYDAVATEĽ:

RE-PUBLIC s. r. o.
Sídlo: Trnavská 28, 821 08 Bratislava
Office: Cukrová 14, 813 39 Bratislava

RIADITEĽKA:

Mgr. Iveta Mandžárová
email: mandzarova@re-public.sk

ACCOUNT MANAGER:

Mgr. Iva Hložková
Tel: 02/59 324 226
e-mail: hlozkova@re-public.sk

EDITORKA:

Mgr. Ivana Baranovičová
Tel: 02/59 324 224
e-mail: baranovicova@re-public.sk

JAZYKOVÁ KOREKTORKA:

Mgr. Zuzana Voštenáková

ADMINISTRÁCIA:

Mgr. Katarína Schiff
Tel: 02/59 324 225
e-mail: schiff@re-public.sk

LAYOUT:

DOUBLE ATELIER, s. r. o.

GRAFICKÁ ÚPRAVA:

Natália Ferenčíková

TLAČ:

Devin Printing house, s. r. o.

OSPRAVEDLNENIE

V časopise Praktická a preventívna kardiológia 2015 sme pri redakčnom spracovaní článku **profesora Andreja Dukáta** s názvom **Epidemiologické údaje o sledovaní pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním** nedopatrením zaradili texty z článku profesora Jána Murína s názvom Železo a srdcové zlyhávanie, a to v časti slovenský a anglický sumár. Ospravedlňujeme sa autorovi predmetného článku profesorovi Andrejovi Dukátovi , ako aj prof. Jánovi Murínovi.

Upozornenie:

Na všetky príspevky sa vzťahuje autorské právo. Za obsah textov a reklám zodpovedajú ich autori a zadávatelia. Vydavateľ si vyhradzuje právo na skrátenie a formálnu úpravu textu, ako aj na jeho jazykovú úpravu. Vydavateľ si tiež vyhradzuje právo na umiestnenie inzercií a reklamných článkov, pokiaľ nebolo dohodnuté ich umiestnenie so zadávateľom. Kopírovanie a rozširovanie textov, grafov a fotografií, alebo ich častí je povolené len s písomným súhlasom vydavateľa. Uverejnené texty, príspevky a reklamy majú výlučne informatívny charakter a v žiadnom prípade nemôžu nahradiť stanovenie diagnózy odborným vyšetrením, stanoviť liečebný postup, meniť spôsob liečby, alebo ho určovať, najmä užívaním liekov, alebo iných prípravkov, ktoré musia byť vždy vykonávané a konzultované s príslušným odborným lekárom. Vydavateľ nezodpovedá za škody, alebo prípadné nepríjemnosti, ktoré by mohli vzniknúť nedodržaním tejto povinnosti.

obsah

4
Nový liečebný prístup k pacientom s chronickým srdcovým zlyhávaním a nová perspektíva aj pre liečbu artériovej hypertenzie
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc. a kol.

10
Prevencia cievnej mozgovej príhody vo svetle odporúčaní ESC 2016
MUDr. Peter Hlivák, PhD.

14
Praktický manažment pacienta s perzistujúcou fibriláciou predsiení
doc. MUDr. Ján Kmec, PhD., MPH

24
Súčasné možnosti liečby chronického srdcového zlyhávania
MUDr. Ján Bodnár, CSc.

32
Súčasný pohľad na diagnostiku pľúcnej hypertenzie. Kľúčové metódy
prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC a MUDr. Marcela Boháčeková

40
Antikoagulačná liečba v kontexte katétrovej ablácie
MUDr. Adrian Bystriansky a MUDr. Martin Škamla

48
Hyperurikémia ako nezávislý rizikový faktor artériovej hypertenzie
doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD., mim. prof.

54
Kombinovaná liečba dyslipidémií
doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.

60
Aké sú naše možnosti v liečbe vysokorizikových pacientov so statínovou intoleranciou?
MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

68
Perorálne antikoagulanciá na prevenciu a liečbu vénovej tromboembólie
doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof. a kol.

74
Voľba náhrady srdcovej chlopne – biologická verzus mechanická protéza
MUDr. Jana Hasáková

80
Obezita, chudnutie a artériová hypertenzia
MUDr. Peter Sabaka, PhD.

AMGEN EGIS GEDEON RICHTER Pfizer

PRVÝ PCSK9 INHIBÍTOR REGISTROVANÝ V EU[2]

REPATHA® DOSAHUJE **INTENZÍVNE A KONZISTENTNÉ ZNÍŽENIE HLADINY LDL-C**[2,3]

*Údaje z randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom a ezetimibom kontrolovanej, multicentrickej, medzinárodnej štúdie LAPLACE-2, ktorá zahŕňala 1 896 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou. 86 - 95 % pacientov liečených liekom REPATHA® v kombinácii so statínom dosiahlo hladinu LDL-C < 1,8 mmol/l v priemere za 10 a 12 týždňov liečby.[1] 2 - 39 % pacientov liečených iba statínom dosiahlo hladinu LDL-C < 1,8 mmol/l.[1] 17 - 62 % pacientov liečených atorastatínom v kombinácii s ezetimibom dosiahlo hladinu LDL-C < 1,8 mmol/l.[1]

Literatúra: 1. Robinson JG, et al. *JAMA*. 2014;311:1870-82. **2.** Repatha®: EPAR - Public assessment report (www.ema.europa.eu). **3.** Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
Zloženie: Každé naplnené pero obsahuje 140 mg evolokumabu v 1 ml roztoku. Repatha je ľudská monoklonálna IgG2 protilátka produkovaná v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO) rekombinantnou DNA technológiou. Pomocné látky: prolín, ľadová kyselina octová, polysorbát 80, hydroxid sodný (na úpravu PH), voda na injekciu.
Terapeutické indikácie: Hypercholesterolémia a zmiešaná dyslipidémia - Repatha je indikovaná dospelým s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) alebo zmiešanou dyslipidémiou ako adjuvantná liečba k diéte:
- v kombinácii so statínom alebo statínom s inou liečbou znižujúcou lipidy u pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť ciele LDL C s maximálnou tolerovanou dávkou statínu, alebo
- samotná alebo v kombinácii s inou liečbou znižujúcou lipidy u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých sú statíny kontraindikované.
Homozygotná familiárna hypercholesterolémia - Repatha je indikovaná dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starších s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou v kombinácii s inou liečbou znižujúcou lipidy. Účinok Repathy na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu zatiaľ nebol preukázaný. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pred začatím liečby Repathou sa majú vylúčiť sekundárne príčiny hyperlipidémie alebo zmiešanej dyslipidémie (napr. nefrotický syndróm, hypotyreóza). Primárna hypercholesterolémia a zmiešaná dyslipidémia u dospelých - Odporúčaná dávka je buď 140 mg každé dva týždne, alebo 420 mg raz mesačne; obe dávky sú klinicky rovnocenné. Homozygotná familiárna hypercholesterolémia u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších - Začiatočná odporúčaná dávka je 420 mg raz mesačne. Ak sa nedosiahne klinicky významná odpoveď, po 12 týždňoch liečby možno frekvenciu dávkovania titrovať nahor na 420 mg jedenkrát každé 2 týždne. Pacienti, ktorí dostávajú aferézu, môžu začať liečbu s dávkou 420 mg každé dva týždne tak, aby zodpovedala časovému rozvrhu aferézy. Porucha funkcie obličiek - U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky, pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) neboli skúmaní. Repatha sa má používať opatrne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Porucha funkcie pečene - U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bolo pozorované zníženie celkovej expozície evolokumabu, čo môže viesť k menšiemu účinku na zníženie LDL C. Preto treba u týchto pacientov zabezpečiť dôkladné monitorovanie. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) neboli skúmaní. Repatha sa má používať opatrne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žadna úprava dávky. Pediatrická populácia - Bezpečnosť a účinnosť Repathy u detí vo veku menej ko 18 rokov pre indikáciu primárnej hypercholesterolémie a zmiešanej dyslipidémie nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Bezpečnosť a účinnosť Repathy u detí vo veku menej ako 12 rokov pre indikáciu homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Spôsob podávania - Subkutánne použitie. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Kryt ihly skleneného naplneného pera je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Liekové a iné interakcie:** S Repathou sa nevykonali žiadne formálne interakčné štúdie. V klinických štúdiách s Repathou sa hodnotila farmakokinetická interakcia medzi statínmi a evolokumabom. Pri používaní spolu s Repathou úpravy dávky statínov nie sú potrebné. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Gravidita: Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Repathy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame účinky na reprodukčnú toxicitu. Repatha sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu evolokumabom. Laktácia: Nie je známe, či sa evolokumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Riziko pre novorodenca/dojča nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Repathou, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku. Fertilita: Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve evolokumabu na fertilitu u ľudí. **Nežiaduce účinky:** Časté (≥ 1/100 až < 1/10): chrípka, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, vyrážka, nauzea, bolesť chrbta, artralgia, reakcie v mieste vpichu. Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100): urtikária. **Farmakoterapeutická skupina:** Iné látky upravujúce lipidy. ATC kód: C10AX13. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnené pero uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Po vybraní z chladničky sa Repatha môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) v pôvodnom obale a musí sa použiť v priebehu 1 týždňa. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL 4817 ZK Breda, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1016/003. **Dátum revízie textu:** júl 2015 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Amgen Slovakia s.r.o., Radlinského 40a, 921 01 Piešťany, www.amgen.sk; tel.: +421 33 321 13 22, fax: +421 33 321 13 60.

Repatha®
(evolokumab)

SVK-P-145-0316-127682
Dátum vypracovania materiálu: marec 2016

VidoNorm®

perindopril + amlodipín

Silný pár

Fixná kombinácia antihypertenzív od spoločnosti Gedeon Richter.

NÁZOV LIEKU: Vidonorm 4 mg/5 mg tablety, Vidonorm 8 mg/5 mg tablety, Vidonorm 4 mg/10 mg tablety, Vidonorm 8 mg/10 mg tablety. **ZLOŽENIE LIEKU:** Vidonorm 4 mg/5 mg tableta: Každá tableta obsahuje 4 mg perindopril erbumínu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipíniumbesilátu). Vidonorm 8 mg/5 mg tableta: Každá tableta obsahuje 8 mg perindopril erbumínu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipíniumbesilátu). Vidonorm 4 mg/10 mg tableta: Každá tableta obsahuje 4 mg perindopril erbumínu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipíniumbesilátu). Vidonorm 8 mg/10 mg tableta: Každá tableta obsahuje 8 mg perindopril erbumínu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipíniumbesilátu). **INDIKÁCIE:** Vidonorm je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca u pacientov, ktorí sú už kontrolovaní perindoprilom a amlodipínom podávanými súbežne v rovnakých dávkových hladinách. **DÁVKOVANIE:** Jedna tableta denne užitá ako jednotlivá dávka, prednostne ráno a pred jedlom. Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatočná terapia. Pacienti s renálnym poškodením a starší pacienti . Vidonorm môže byť podávaný pacientom s CLcr ≥ 60 ml/min a nie je vhodný pre pacientov s CLcr < 60 ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky jednotlivými zložkami lieku. Pacienti s hepatálnym poškodením: Dávkovací režim pre pacientov s hepatálnym poškodením nebol stanovený. Preto je potrebné Vidonorm podávať opatrne. **KONTRAINDIKÁCIE:** *Súvisiace s perindoprilom:* Precitlivenosť na perindopril alebo na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor, anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom, hereditárny alebo idiopatický angioedém, druhý a tretí trimester gravidity. Súvisiace s amlodipínom: závažná hypotenzia, precitlivenosť na amlodipín alebo na ktorýkoľvek iný dihydropyridín, šok, vrátane kardiogénneho šoku, obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy), hemodynamicky nestabilné zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu. *Súvisiace s Vidonormom:* všetky kontraindikácie súvisiace s jednotlivými liečivami uvedené vyššie platia aj pre fixnú kombináciu Vidonormu. Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok. **LIEKOVÉ INTERAKCIE:** *Súvisiace s perindoprilom:* Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča: s draslík šetriacimi diuretikami, doplnkami draslíka alebo soľnými náhradami s obsahom draslíka, lítiom, estramustínom. Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť: s nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) vrátane aspirínu ≥ 3 g/deň, antidiabetikami (inzulín, hypoglykemizujúce sulfónamidy). Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy: použitie s diuretikami, sympatomimetikami, zlatom. *Súvisiace s amlodipínom:* Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča: Použitie s dantrolénom, grapefruitovou šťavou. Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť: Použitie s inhibítormi proteázy, azolovými antimykotikami, makrolidmi, s verapamilom alebo diltiazemom. Súvisiace s Vidonormom. Osobitnú pozornosť vyžaduje súbežné použitie s baklofénom. Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča. **NEŽIADUCE ÚČINKY:** Somnolencia, závraty, bolesti hlavy (najmä na začiatku liečby), hypotenzia, kašeľ, angioedém, opuch členkov, poruchy chuti, videnia, vyrážka, únava, asténia, tinnitus, nauzea, vracanie, hnačka, zápcha. **OSOBITNÉ UPOZORNENIA A OPATRENIA PRI UŽÍVANÍ:** U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo zaznamenané prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch musí byť Vidonorm okamžite vysadený a až do úplného vymiznutia symptómov musí prebiehať primerané monitorovanie. U pacientov užívajúcich ACE inhibítory bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. **GRAVIDITA:** Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba ACE inhibítorom považovaná za nevyhnutnú, pacientkam, ktoré plánujú graviditu, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. *Pacienti so srdcovým zlyhaním:* majú byť liečení opatrne. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV neischemickej etiológie bolo podanie amlodipínu spojené s častejšími hláseniami výskytu pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršenia srdcového zlyhania pri porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa musia používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality. **SPÔSOB VÝDAJA LIEKU:** Liek je viazaný na lekársky predpis. **DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU:** Február/2015. **DÁTUM PRÍPRAVY MATERIÁLU:** august 2016

Pred predpísaním lieku sa oboznámte s plným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku. Materiál je určený pre odbornú verejnosť.

2016_183_20 RGD:84902/SK

GEDEON RICHTER

Gedeon Richter • Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel.: 02/50 20 58 01 • fax: 02/50 20 58 13 • richtergedeon@richterg.sk • www.richter.sk