

Význam fixních kombinací na poli kardiovaskulární prevence aneb možnost léčit dvě diagnózy jednou tabletou

Eva Tůmová, Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

V rámci péče o kardiovaskulárně rizikového pacienta je v současné době jistě častější situace, kdy se pokoušíme terapeuticky ovlivnit více rizikových faktorů současně. Léčba jediného samostatně se vyskytujícího rizikového faktoru je spíše výjimkou. Většinou musíme léčbou ovlivnit více rizikových faktorů, a proto nezářídka volíme léčbu kombinací, kterou lze rychleji a s větší spolehlivostí dosáhnout požadovaných cílů. S počtem tablet užívaných pacientem ovšem klesá i jeho ochota léčbu dlouhodobě a správně užívat, což má nemalý dopad na efektivitu terapie a vývoj individuálního kardiovaskulárního rizika. Ve snaze kontrolovat všechny rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění sílí potřeba rozšířit dostupnost přípravků fixních kombinací léčiv, jež by svou jednoduchostí užívání vyhovovaly pacientovi a vhodným složením s různým odstupňováním dávky léčivých přípravků plnily požadavky nás ošetřujících lékařů. S ohledem na fakt, že časná intervence rizikových faktorů přináší výraznější benefity nežli odložená, hledáme vhodné způsoby, k jejímu vedení. Současná intervence arteriální hypertenze a dyslipidemie pomocí bezpečných a osvědčených léčiv se jeví jako jedna z cest dalšího zlepšení výsledků prevence kardiovaskulárních onemocnění. Nová fixní kombinace atorvastatinu s perindopriem, která vstupuje na český trh právě nyní, se jeví jako v mnoha směrech ideální „tableta pro kardiovaskulární prevenci“.

Klíčová slova: dyslipidemie – fixní kombinace – hypertenze – kardiovaskulární riziko – prevence – synergie

Importance of fixed-dose combinations in cardiovascular prevention: the possibility of treating two diagnoses with a single pill

Summary

In the care of a cardiovascular risk patient there is certainly a more frequent situation in which we try to influence several risk factors at the same time. Treatment of a single self-occurring risk factor is rather an exception. In most cases, we need to intervene with more risk factors, often involving combination therapy, which can achieve the desired goals more quickly and reliably. However, with the number of tablets taken by the patient, the patient's willingness to take long-term and correct use decreases, which has a significant impact on the effectiveness of therapy and the development of individual cardiovascular risk. In an effort to control all risk factors for cardiovascular disease, there is a growing need to extend the availability of fixed drug formulations to suit the patient's ease of use and suitably formulated with varying dose grades to meet the needs of our attending physicians. With regard to the fact that early intervention of risk factors brings greater benefits than deferred, we are looking for appropriate ways to manage it. The current intervention of arterial hypertension and dyslipidemia with safe and proven drugs seems to be one of the ways to further improve the results of the prevention of cardiovascular diseases. The new fixed combination of atorvastatin with perindopril, which is entering the Czech market right now, appears to be in many ways an ideal "tablet for cardiovascular prevention".

Key words: cardiovascular risk – dyslipidemia – hypertension – prevention – single pill combination – synergy

Úvod

Kardiovaskulární riziko se s přibývajícími rizikovými faktory u jednoho pacienta nesčítá, ale násobí, dochází tedy k exponenciálnímu nárůstu individuálního rizika a vý-

razné progresi aterosklerózy. Tento fakt byl prokázán již v roce 2003 studií INTERHEART [1], která dokumentovala zvýšení rizika kardiovaskulárních (KV) příhod u pacienta s pouhou arteriální hypertenzí přibližně 2násobně, paci-

enti s dyslipidemií měli toto riziko přibližně 3,3krát vyšší. Pokud měl jedinec kombinaci arteriální hypertenze a dyslipidemie, jeho KV riziko bylo 6násobně vyšší ve srovnání se zdravou kontrolou. Jestliže našemu modelovému pacientovi dále přisoudíme diabetes a nikotinismus, vzroste u něj riziko KV příhody dokonce 40krát. Tento extrémně rizikový jedinec, bohužel, není v běžné populaci raritou. Naším cílem je takové osoby vyhledávat a adekvátně léčit. V klinické praxi se málokdy setkáme s pacientem, který by měl pouze jeden rizikový faktor aterosklerózy. Kumulaci těchto rizik typicky vidáme u osob s metabolickým syndromem a inzulinovou rezistencí. Především tito pacienti nezbytně potřebují komplexní léčbu sestávající z režimových opatření a kombinované farmakoterapie. Klasifikaci kardiovaskulárního rizika uvádí tab. 1.

Současné ovlivnění arteriální hypertenze a dyslipidemie

Klinicky významného snížení kardiovaskulárního rizika lze dosáhnout pouze léčebným ovlivněním více rizikových faktorů současně. Arteriální hypertenze a dyslipidemie se ve svém negativním účinku na kvalitu cévní stěny vzájemně potencují – hypertenze prokazatelně ovlivňuje kvalitu lipoproteinů, čímž narůstá jejich aterogenicita (např. roste podíl oxidovaných LDL částic a produkce volných kyslíkových radikálů), dyslipidemie se může cestou navození endoteliální dysfunkce klesající produkci

vazorelaxancí podílet na zvyšování krevního tlaku [3,4]. Z praxe víme, že současný výskyt arteriální hypertenze a dyslipidemie je velice častou situací. Studie srovnávající léčbu hypertoniců v primární péči a na specializovaném pracovišti pražského IKEM hodnotila také výskyt dalších rizikových faktorů a konstatovala, že dyslipidemie se vyskytovala u 94,7 % mužů a u 93,7 % žen trpících hypertenzí [5]. Lze tedy konstatovat, že valná většina z téměř 2 milionů hypertoniců v České republice má současně dyslipidemii.

Z mnoha skupin antihypertenziv máme klinické důkazy příznivého vlivu antihypertenzní léčby na progresi aterosklerózy především u inhibitorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Tyto preparáty nejenže zlepšují funkce endotelu, ale také příznivě ovlivňují distenzibilitu tepen, a jsou dokonce schopné zpomalit zvětšování aterosklerotického plátu [6,7]. ACE inhibitory snižují degradaci bradykininu, který je jednak zodpovědný za nežádoucí účinky této lékové skupiny, na druhou stranu zvyšuje biologickou dostupnost oxidu dusnatého, čímž zprostředkovává vazodilataci a zlepšuje endoteliální funkce [8].

Zaměříme-li se na současnou antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu a její efekt na kvalitu cévní stěny, nelze nezmínit pilotní studii AVALON [9], jejíž autoři sledovali působení kombinací léčby amlodipinem a atorvastatinem na funkce tepen různého kalibru. Dokumentovali de facto shodný efekt obou terapií, ovšem v rozdílných

Tab. 1. Kategorie kardiovaskulárního rizika. Upraveno podle [2]

velmi vysoké riziko	vysoké riziko	střední riziko	nízké riziko
klinicky anebo zobrazovací metodou prokázané KV onemocnění aterosklerotické etiologie (ASKVO); ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. AP), stabilní AP, koronární revascularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revascularizace), CMP a TIA a ICHDK; za ASKVO jednoznačně prokázané zobrazovací metodou považujeme nález nemoci více koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen > 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrasonograficky	významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména T-C > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mm Hg	mladí pacienti (s DM1T do 35 let věku; DM2T do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů	vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1 %
DM s orgánovým postižením (mikroalbuminurie, retinopatie nebo neuropatie) anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF; časné vzniklý DM1T s dobou trvání > 20 let	pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů	vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a < 5 %	
CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem		
vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 10 %	CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 l/min/1,73 m ²)		
FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem	vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a < 10 %		

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění AKS – akutní koronární syndrom AP – angina pectoris CABG – aortokoronární bypass/coronary artery bypass graft CKD – chronické onemocnění ledvin/chronic kidney disease CMP – cévní mozková příhoda CT – výpočetní tomografie/computed tomography í DM – diabetes mellitus eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace/estimated glomerular filtration rate FH – familiární hypercholesterolemie IM – infarkt myokardu KVO – kardiovaskulární onemocnění LDL-C – cholesterol o nízké hustotě/low-density lipoprotein cholesterol PCI – perkutánní koronární intervence RF – rizikový faktor SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation T-C – celkový cholesterol/total cholesterol TIA – tranzitorní ischemická ataka TK – tlak krve

lokalitách tepenného řečiště – zatímco amlodipin zlepšoval poddajnost velkých tepen, atorvastatin byl zodpovědný za tento účinek u arterií malého průsvitu. Proto nepřekvapí, že nejlepší vliv na endoteliální funkce byl zaznamenán u jedinců léčených oběma látkami současně. Dat z klinických studií potvrzujících vliv této kombinace léčby na redukcí KV rizika je mnoho a nemusíme pátrat ani nijak daleko – slovenští autoři po dobu 12 týdnů sledovali 1 406 pacientů léčených fixní kombinací amlodipinu s atorvastatinem a popsali pokles KV rizika (pomocí tabulek SCORE) z 9,21 % na 4,7 % [10]. Rozšíření současně užívaných účinných látek o perindopril přináší další významný efekt. Autoři studie ASCOT [11] přidali k léčbě amlodipinem a atorvastatinem ještě perindopril, což přineslo další pokles KV rizika celkem o 50 % ve srovnání s jedinci léčenými tehdy konvenční antihypertenzivní medikací (založenou na betablokátoru v kombinaci s tiazidovým diuretikem) a placebem místo atorvastatinu. Trojkombinací amlodipin-atorvastatin-perindopril bylo léčeno více než 4 000 pacientů v našich podmínkách v rámci projektu ATRACTIV [12], který přinesl srovnatelné výsledky a potvrdil významný kardiovaskulární benefit této léčby. Tyto výsledky potvrdily favoritní místo inhibitorů ACE v první linii léčby arteriální hypertenze a ukázaly, že jejich kombinace se statinem (konkrétně atorvastatinem) přináší přídatné benefity.

Jak snižovat riziko? Bez zbytečných odkladů!

Ideální scénář představuje situace, kdy odchylky zachytíme ještě před rozvojem ireverzibilních aterosklerotických změn a bezodkladně intervenujeme. Zejména u mladších pacientů můžeme očekávat dobrý efekt režimové změny, samozřejmě za předpokladu, že se jí podaří prosadit. Vysoká pohybová aktivita a dieta respektující „antisklerotické“ zásady od dětství jsou z hlediska populace bezpochyby nejlepší způsoby, jak ateroskleróze předcházet. Prosadit režimovou změnu není snadné u mladších, ve vyšším věku to bývá ještě podstatně horší. Přitom režimová opatření naplňují jeden ze zásadních předpokladů úspěchu, kterým je současná intervence všech ovlivnitelných rizik. Faktem tedy zůstává, že většina pacientů s dyslipidemií a arteriální hypertenzí nakonec potřebuje farmakologickou léčbu. Její indikaci bychom při neúspěchu nefarmakologických opatření neměli odkládat. In-

tenzita režimových opatření nutná k dosažení významné změny lipidogramu nebo hodnot krevního tlaku je pro řadu i dobře spolupracujících pacientů nedosažitelná. A v takové situaci je čas na změnu přístupu k léčbě a její iniciaci. Neměli bychom několik let zahájení podávání farmakoterapie odkládat. Nezbytným předpokladem je souhlas pacienta, který se často bude „tablete“ bránit. Jako argument může posloužit demonstrace nedostatečného efektu režimových opatření a vysvětlení principu, že i relativně malá změna v úrovni kontroly cholesterolémie nebo krevního tlaku ale po dlouhou dobu, mění celoživotní riziko zásadním způsobem. Připomeňme stále platný princip: 10% snížení hladiny krevního tlaku a současný 10% pokles cholesterolémie vede ke snížení rizika ASKVO o 45 % [13].

Adherence k léčbě jako rozhodující faktor

Časná identifikace rizikového pacienta a brzká intervence rizikových faktorů je stále základem péče o naše pacienty. Pilířem léčby zůstává adekvátní úprava životního stylu a již v této fázi se velmi často setkáváme s nedostatečnou kompliancí pacientů. Pokud režimovými a dietními opatřeními nedosáhneme požadovaných (a stále ambicióznějších) cílových hodnot (tab. 2), musíme zvolit vhodnou farmakologickou léčbu.

Primární cílová hodnota je stanovena pro LDL-C. Za sekundární cíle léčby označujeme non-HDL-C a apoB. Hladiny triglyceridů a HDL-C jsou nadále považovány za důležité modulatory rizika, ne však léčebné cíle.

Naprostou nezbytností při indikaci terapie je věnovat dostatečný prostor rozhovoru s pacientem. Alespoň základní vysvětlení patogeneze aterosklerózy a její dopady na rozvoj KV příhod, včetně vlivu ordinované terapie, jsou nepodkořitelným minimem. Čas věnovaný této diskusi se nám u vybraných pacientů vrátí v podobě důvěry v náš postup a poctivého užívání léčby. I přes velkou snahu předat pacientům zásadní myšlenky preventivní terapie býváme, bohužel, často neúspěšní a víme z nepozičkových průzkumů, že adherence k preventivní léčbě bývá mezi obecnou populací jednou z nejhorších. Pokud pečujeme o jedince s několika rizikovými faktory aterosklerózy současně, situace je o to složitější. Samotná léčba arteriální hypertenze a dyslipidémie, tedy pouze dvou rizikových faktorů, vyžaduje často podávání i 5 účinných látek. V takovém případě se skutečně často potýkáme se špat-

Tab. 2. Cílové hodnoty lipidogramu. Upraveno podle [2]

	nízké riziko	středně zvýšené riziko	vysoké riziko	velmi vysoké riziko	extrémní riziko
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,8 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,4 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,0
non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

LDL-C – LDL-cholesterol non-HDL-C – non-HDL-cholesterol apoB – apolipoprotein B

nou adhezenci k léčbě, jakkoli správně indikované, což výrazně limituje její žádoucí pozitivní efekt.

Dlouhodobé správné užívání racionálně volené farmakoterapie se snažíme podpořit jednak věnováním dostatečného prostoru rozhovoru s pacientem a jednak vytvořením vhodných podmínek k lepší spolupráci pacientů. Zásadní je pokusit se dle individuální odpovědi volit dobře tolerovanou léčbu, kterou při dobrém efektu a toleranci lze podávat ve formě fixní kombinace kdykoli, kdy se takováto fixní varianta nabízí. Omezení počtu tablet užívaných pacientem se bezesporu promítá do zlepšení adherence a potažmo lepších výsledků a účinnosti léčby než při terapii stejnými lékovými skupinami odděleně [10]. Zásadní výhodu z hlediska adherence představuje současné zahájení intervence arteriální hypertenze a dyslipidemie. Zdá se, že pacient lépe rozumí potřebě udržovat krevní tlak v požadovaných hladinách, ale význam snižování hladin aterogenních lipidů tak pevnou pozici nemá. Bylo zjištěno, že při současném zahájení farmakoterapie antihypertenzivem a statinem stoupá šance udržení dlouhodobé dobré adherence o třetinu [14].

V posledních letech máme k dispozici stále více tablet s fixní kombinací kardiovaskulárně protektivních léků – nejen etablovanou fixní kombinací antihypertenziv (již delší dobu k dispozici fixní kombinace 2 účinných látek – např. ACEI/AT₁ blokátor + tiazidové diuretikum, ACEI + indapamid, ACEI/AT₁ blokátor + blokátor kalciových kanálů, betablokátor + blokátor kalciových kanálů; ale také 3 účinných látek – perindopril + amlodipin + indapamid), ale stále přibývajících variant hypolipidemik, anti-diabetik a v poslední době také kombinace 2 rozdílných účinných látek k ovlivnění různých rizikových faktorů. Již několik let s úspěchem využívané fixní kombinaci atorvastatinu s amlodipinem, letos přibývá nová fixní kombinace atorvastatinu a perindoprilu. Farmakologické předpoklady má tato fixní kombinace ideální: obě účinné látky mají dlouhý biologický poločas, velice dobrou snášenlivost a především synergickou účinnost z hlediska výsledného kardiovaskulárně protektivního efektu.

Bezpečnost a tolerance především

Zejména u mladších asymptomatických nositelů rizikových faktorů, jimž nabízíme farmakologickou léčbu, bychom měli volit osvědčená léčiva s dobrým bezpečnostním profilem. Adherence k léčbě a ochota užívat lék, který pacientovi dosud zcela bez problémů způsobí obtíže, jistě nebude velká. Proto vybíráme farmaka s nízkým výskytem nežádoucích účinků a věnujeme pozornost těm, které se případně objeví. I přes všechnu negativní mediální pozornost nežádoucím účinkům statinů je nadále považujeme za jedny z nejbezpečnějších léčiv užívaných ve vnitřním lékařství. Z hlediska intervence arteriální hypertenze se léky první volby jeví blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron, jejichž bezpečnostní profil je také velmi dobrý.

Euvascor nová fixní kombinace pro kardiovaskulární prevenci

Na český trh se aktuálně dostává další fixní kombinace léčiv sloužící k intervenci dvou nejdůležitějších a nejčastějších rizikových faktorů aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Přípravek Euvascor obsahující 5 až 10 mg perindoprilu a atorvastatin v dávkách 10 až 40 mg vhodně rozšiřuje dosavadní portfolio léčiv. Obsažené účinné látky není třeba představovat. Nejenže patří k vůbec nejlépe dokumentovaným, ale také k nejčastěji používaným v klinické praxi. Dokumentace z klinických studií obsahuje i jednoznačné údaje o synergickém působení kombinace atorvastatin + perindopril na úrovni cévní stěny (zpomalení progresse aterosklerózy, zamezení růstu plátu a jeho stabilizace) i na úrovni sledovaných klinických ukazatelů (ovlivnění výskytu příhod i mortality). Euvascor se zdá velmi vhodný jako součást zahajovací strategie u nově zachycených pacientů, ale najde své využití i v komplexnějších léčebných schématech u polymorbidních nemocných. Může sloužit i k dosažení požadovaných dávek různých složek více fixních kombinací (titrace dávky perindoprilu k maximu při zachování nižších dávek ostatních složek fixní kombinace). V každém případě se jedná o účinné a vítané obohacení léčebných možností.

Literatura

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. [INTERHEART Study Investigators]. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. Dostupné z DOI: <[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)>.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
3. Nickenig G. Should angiotensin II receptor blockers and statins be combined? *Circulation* 2004; 110(8): 1013–1020. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000139857.85424.45>>.
4. Nickenig G, Harrison G. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part I: Oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105(3): 393–396. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/hc0302.102618>>.
5. Jozifová M, Cífková R, Lánská V et al. Porovnání léčby hypertenze a rizikového profilu hypertoniků v obecné populaci a na specializovaném pracovišti. *Cor Vasa* 2003; 45: 533–541.
6. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48(1): 80–86. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c>>.
7. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR et al. [EUROPA/PERSPECTIVE Investigators]. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis* 2009; 20(6): 409–414. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8>>.
8. Golias Ch, Charalopoulos A, Stagikas D et al. The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin. *Hippokratia* 2007; 11(3): 124–128.
9. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D et al. [AVALON Investigators]. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial.

Zkrácená informace o přípravku EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg:

Stožení: EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg tvrdé tobolky obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindoprilu arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace:** Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nemá dávka atorvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají boceprevir, elbasvir nebo grazoprevir, nemá dávka atorvastatinu překročit 10/20 mg/den. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory nebo statiny, nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení^{2*}), anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současně užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce³), současně užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz bod Zvláštní upozornění⁴ a Interakce³), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce³), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění⁴). **Upozornění: Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vliv na játra: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Euvascor mají být pravidelně prováděny jaterní funkční testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět normalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. **Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:** Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, ketokonazol, ritonavir, atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, erythromycinu, niacinu a ezetimibu, antivirových látek proti hepatitidě C. Přípravek Euvascor se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly vědci hlášený případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Euvascor přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně:** Přípravek se má podávat s opatrností. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** Monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. **U pacientů na hemodialýze:** U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce, má být zváženo použití jiných membrán. **Hypersenzitivita/angioedém:** Okamžitě vysazení léku a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současně užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současně užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Souběžné užívání s inhibitory mTOR: Zvýšení rizika angioedému. **Anafylaktoidní reakce během aferéz nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** Bly zaznamenány během desenzibilizační léčby (např. jedem blakofřídých), reakcí je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alupurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** Perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** neproduktivní, ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** Léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** Pravidelně monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a u současného užívání diuretik setřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol). **Kombinace s Lithiem:** Nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** Současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskiren zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharosa-isomaltasy by tento přípravek neměli užívat. **Hladina sodíku:** Euvascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce³:** **Kontraindikace:** Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), aliskiren (u jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin), kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), současná léčba ACE inhibitory a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, draslík-setřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportních proteinů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, diuretika nešetřící draslík, racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Kolchicin, kolestipol, perorální kontrceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyklická antidepressiva/antipsychotika/anestetika, zlato, antihypertenziva a vasodilatorika. **Těhotenství a kojení^{2*}:** Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita^{2*} Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje^{2*}:** U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky³:** Časté: Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** Eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmazané vidění, tachykardie, palpitace, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šije, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edémy, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nález leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholelitiáza, zhoršené psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** Rinitida, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vzrůstem deficitem G-6PDH, anafylaxe, stavy zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, akutní renální selhání, glykemie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášený případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Ynaudvův fenomén^{3*} Předávkování^{3*}:** **Farmakologické vlastnosti³:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tobolky po 30 tobolkách) tvrdých tobolek Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** Euvascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C, Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2019. **Výdej:** Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis, od 10/2019. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leviv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222.118.111, www.servier.cz

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

**všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku

J Clin Hypertens (Greenwich) 2006; 8(8): 571–581. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1111/j.1524–6175.2006.05636.x>.

10. Hatala R, Pella D, Hatalová K, Šídlo R. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. Clin Drug Investig 2012; 32(9): 603–612. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.2165/11634530–000000000–00000>.

11. Sever P, Dahlöf B, Poulter N et al. [ASCOT Steering Committee Members]. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J 2006; 27(24): 2982–2988. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehl403>.

12. Vrablík M, Freiburger T, Lánská V et al. Projekt Atractiv: zlepšení kardiovaskulární prevence v podmínkách primární péče v České republice. Vnitř Lek 2008, 54(12): 1131–1139.

13. Emberson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardio-

vascular disease. Eur Heart J 2004; 25(6): 484–491. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.ehj.2003.11.012>.

14. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med. 2005; 165(10): 1147–1152. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/archinte.165.10.1147>.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

✉ michal.vrablik@vfn.cz

Centrum preventivní kardiologie. III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
www.vfn.cz

Doručeno do redakce 19. 11. 2019

Přijato po recenzi 27. 11. 2019

Lubomíra Fábryová, Pavol Holéczy a kolektiv. Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčky

Facta Medica: Brno 2019, 336 stran. ISBN: 978-80-7345-601-6

Kniha „Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčky“ je pozoruhodným dílem, které velmi dobře pokrývá komplexní problematiku obezity a diabetu. Oba hlavní editoři MUDr. L. Fábryová a doc. P. Holéczy odvedli perfektní práci jednak při plánování kapitol, které skutečně pokrývají všechny důležité aspekty, jednak při perfektním výběru spoluautorů. Součástí autorského kolektivu je celá řada renomovaných představitelů řady oborů nejen vnitřního lékařství, ale také chirurgie, anesteziologie, kardiologie a dalších, včetně zástupců z České republiky.

Kniha se velmi dobře čte, jednotlivé kapitoly jsou vyvážené a jejich délka je přiměřená. V knize je velmi snadné se zorientovat a najít třeba jen jedno téma, které čtenáře zajímá. Za velmi důležité považuji i zařazení kapitol na témata, která nejsou v rámci podobných publikací často diskutována – například diabezita a lázeňská léčba, sociálně-ekonomické dopady diabesity a možnosti jejich řízení a řada dalších. Z praktického



hlediska jsou velmi důležité a prakticky využitelné i další kapitoly – například anesteziologický management pacienta s diabézou a nutriční aspekty managementu pacientů po bariatrické/metabolické chirurgii. Velmi vydařené jsou však i další kapitoly a rozhodně čtenářům doporučuji knihu přečíst celou.

Celkově se jedná o jednu z nejvydařenějších knih na uvedené téma, kterou jsem v posledních letech na toto téma četl. Zajímat by měla prakticky všechny lékaře, kteří se s pacienty s obezitou a diabetem setkávají. A myslím, že každý čtenář si vybere minimálně jednu část,

které pro něj bude zajímavá a poučná.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

✉ halm@ikem.cz

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 18. 11. 2019