

ISSN 0042-773X (print)
ISSN 1801-7592 (online)

www.vnitrnilekarstvi.eu

Vnitřní lékařství



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník **65**
říjen **2019**
číslo **10**

Kardiologie I.

65 let ve službách interní medicíny

Indexováno v | Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index
Medicus | Bibliographia medica Českoslovaca | Bibliographia
medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical
Abstracts | INIS Atomindex



XXVI. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

17. – 20. 11. 2019

Kongresové centrum Praha
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi
a s Interní sekcí České asociace sester

www.kongrescis.cz



Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé,



dostáváte do rukou kardiologicky zaměřené číslo časopisu Vnitřní lékařství – časopisu, který si již po řadu desetiletí udržuje velmi slušné místo mezi domácími odbornými periodiky, mezi nimiž je vzácnou „stálicí“.

Autoři prací tohoto čísla se rekrutují většinou z předních pracovníků různých kardiocenter České republiky a jimi zvolená témata zahrnují velkou šíři našeho oboru.

Nemůžeme začít jinak než problematikou intervenční léčby ischemických iktů, která ještě do nedávné doby patřila zcela mimo náš obor, dnes je však tomu v rámci multidisciplinární spolupráce jinak, jak ukazuje jeden z průkopníků této léčby prof. Petr Widimský se spolupracovníky.

Nemohou jistě chybět ani další „hity“ současné kardiologie, jako jsou katetrizační intervence u chlopenních vad nebo uzávěru ouška levé síně.

V tomto kardiologicky zaměřeném čísle časopisu Vnitřní lékařství nelze samozřejmě opomenout nedávná publikovaná nová evropská guidelines, která se dotýkají řady aktuálních témat. Nechybějí však ani obvyklá témata našeho oboru, jako jsou srdeční selhání, hypertenze, plicní embolie, kardiomyopatie, perikarditidy, myokarditidy, ale ani aktuální otázky farmakoterapie a prevence včetně dosud velmi kontroverzního tématu profylaxe infekční endokarditidy.

Bylo by pro nás skvělou zprávou, pokud by se vám články (alespoň některé) líbily a přinesly vám současně i poučení z našeho krásného a dynamicky se rozvíjejícího oboru.

Váš

prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.
spolueditor tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2018

abbvie

ALEXION

ALFASIGMA

AMGEN[®]
Cardiovascular

aspen
CZECH REPUBLIC

AstraZeneca

BAYER Bayer

Boehringer
Ingelheim

Dr.Max⁺

EGIS

GEDEON RICHTER

HERBACOS RECORDATI

KRKA

MSD

Mylan
Better Health
for a Better World

NOVARTIS

novatin

novo nordisk[®]

Pfizer

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Roche

SANOFI

SERVIER

STADA
Arzneimittel

Obsah | Content

úvodník | leader

Slovo úvodem | P. Gregor 603

přehledné referáty | reviews

Interdisciplinární spolupráce k maximálnímu zrychlení dostupnosti moderní léčby ischemických iktů pro všechny nemocné, kteří potřebují endovaskulární trombektomii | Interdisciplinary cooperation for a maximum acceleration of availability of modern therapy for ischemic stroke for all patients in need of endovascular thrombectomy | P. Widimský, I. Štětkařová, H. Malíková 606

Novinky ve farmakologické léčbě srdečního selhání | Innovations in Pharmacological Treatment of Heart Failure | J. Vítovec, J. Špinar, L. Špinarová 611

Nová evropská guidelines diagnostiky a léčby hypertenze 2018 – stručný komentář | New european guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension, issued in 2018 – brief comments | J. Widimský 621

Akutní a rekurentní perikarditida | Acute and recurrent pericarditis | T. Paleček 624

Profylaxe infekční endokarditidy – nekonečný příběh s pestrou minulostí, neurčitou přítomností a nejasnou budoucností | Prophylaxis for infective endocarditis – an endless story with a colourful past, an uncertain presence and unclear future | P. Gregor 630

Zánětlivá onemocnění myokardu | Inflammatory myocardial disease | J. Krejčí, H. Poloczková 636

Současné a budoucí trendy v léčbě dyslipidemií | Current and future trends in the treatment of dyslipidemias | M. Vrablík 643

Genetické vyšetření u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií | Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy | J. Bonaventura, J. Veselka 652

Tako-tsubo syndrom | Tako-tsubo syndrom | K. Poledníková, P. Toušek 659

osobní zprávy | personal reports

Odešel profesor Marek, velký internista, endokrinolog, ale především velký člověk | R. Češka 663

z odborné literatury | from scholarly literature

Jan Pirk a kolektiv. Kardiochirurgie. Maxdorf: Praha 2019 | P. Němec 665

Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory



Interdisciplinární spolupráce k maximálnímu zrychlení dostupnosti moderní léčby ischemických iktů pro všechny nemocné, kteří potřebují endovaskulární trombektomii

Petr Widimský¹, Ivana Štětkařová², Hana Malíková³

¹ III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

² Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³ Radiodiagnostická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Katetrizační (endovaskulární) trombektomie je indikací třídy I.A pro léčbu akutní ischemické mozkové příhody. Její dostupnost ve většině zemí je však z důvodu nedostatku školeného lékařského zdravotnického personálu extrémně nízká. Dokonce i země s nejlepšími službami v oblasti léčby mozkové příhody (např. Česká republika) v současnosti léčí pouze jednu třetinu pacientů, kteří by byli k takové terapii indikováni, a v mnoha zemích tato léčba prostě není dostupná. Odhaduje se, že v Evropě je nyní touto metodou léčeno pouze 10 % z pacientů pro ni vhodných. Tento přehledový rukopis napsali zástupci tří hlavních specializací zabývajících se léčbou a prevencí akutní ischemické mozkové příhody: neurologem, radiologem a kardiologem. Jeho cílem je prokázat, že pouze úzká interdisciplinární spolupráce může zlepšit výsledky léčby této vážné choroby.

Klíčová slova: akutní ischemická mozková příhoda – endovaskulární trombektomie – interdisciplinární spolupráce

Interdisciplinary cooperation for a maximum acceleration of availability of modern therapy for ischemic stroke for all patients in need of endovascular thrombectomy

Summary

Catheter-based (endovascular) thrombectomy is class I.A indication for the treatment of acute ischemic stroke. However, its availability in most countries is extremely low due to the lack of trained staff. Even the countries with best stroke services (e.g. Czech Republic) currently treat only one third of patients, who would be indicated to such therapy and in many countries the treatment simply is not available. It is estimated, that on the European level only 10% of the suitable patients are currently treated. This review manuscript is written by representatives of the three main specializations dealing with acute ischemic stroke treatment and prevention: a neurologist, a radiologist and a cardiologist. The aim is to demonstrate, that only close interdisciplinary cooperation may improve the outcomes of this devastating disease.

Key words: acute ischemic stroke – endovascular thrombectomy – interdisciplinary cooperation

Úvod

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) je jednou z nejobávanějších a bohužel i nejčastějších závažných diagnóz v medicíně. V Evropě na iCMP ročně umírá více než 1 milion (!) nemocných [1] a iCMP je rovněž nejčastější příčinou dlouhodobé či trvalé závažné invalidity [2]. Klinické výsledky léčby iCMP se zpravidla hodnotí podle sedmi-
stupňové modifikované Rankinovy škály (mRs 0–6), která

udává funkční důsledky iCMP pro dlouhodobý osud nemocného. Za úspěšnou léčbu se zpravidla považuje výsledné hodnocení mRs 0, 1 nebo 2 (tj. pacient je po iCMP soběstačný). Ze všech iCMP se úspěšně zotaví jen asi třetina nemocných, třetina zemře a třetina zůstane trvale invalidní [3–5]. Významný posun a velkou naději pro nemocné s iCMP znamenaly výsledky 7 randomizovaných studií srovnávajících moderní léčbu endo-

vaskulární trombektomií (EVT) oproti nejlepší možné farmakologické léčbě včetně intravenózní trombolýzy (IVTL). Výsledky jsou shrnuty v metaanalýze [6], která ukázala, že nejlepší farmakoterapie včetně IVTL dokáže úspěšně vyléčit jen 26 % nemocných se středně velkými či velkými iCMP, zatímco EVT má úspěšnost léčby 46 %. V Evropě, v USA i v Kanadě rychle následovalo vydání nových doporučených postupů (guidelines) pro léčbu iCMP [7–9] a EVT je v nich jednoznačně doporučena jako nejlepší léčba pro nemocné, kteří splňují indikační kritéria (indikace I.A). Navzdory těmto doporučením nebyla ani koncem roku 2018 (tj. za 4 roky po zveřejnění první z těchto studií a 3 roky po zveřejnění uvedených guidelines) v žádné zemi na světě EVT dostupná pro všechny nemocné, a dokonce ani ne pro většinu nemocných s iCMP, kteří by mohli z EVT profitovat. Tuto zoufalou situaci velmi dobře dokumentují 2 recentní publikace v *European Stroke Journal* [10,11]. Dovolíme si níže shrnout podstatné informace z obou těchto studií.

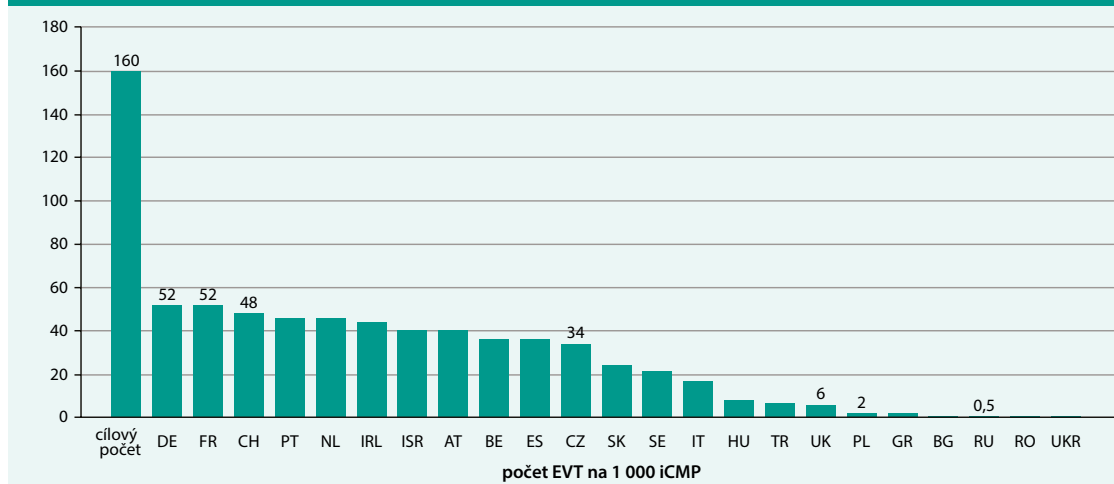
Výsledky studií

Meekin et al [10] analyzovali data z randomizovaných kontrolovaných studií a z národních registrů a z těchto dat určovali, kolik nemocných ve Velké Británii je vhodných k EVT. Mnoho nemocných s iCMP je vyšetřeno do 4 hod od začátku příznaků (jsou tedy kandidáty pro IVTL), většina pak splňuje časové okno do 6 hod pro indikaci EVT. Pokročilé zobrazovací metody (perfúzní CT nebo MR) sice malou část těchto nemocných kontraindikují (přítomnost plně vyvinuté ireverzibilní ischemie na zobrazovacích metodách), ale přibližně 3krát větší počet pacientů naopak indikují i po tomto časovém okně. Část ohrožené mozkové tkáně lze u vhodně indikovaných pacientů zachránit až 24 hod po začátku iktu. Pokud by v Británii byla EVT dostupná pro všechny vhodné nemocné, každoročně by se podařilo vrátit do soběstačného života 4 280 pacientů, kteří v současné

době končí jako těžce invalidní, odkázáni na pomoc druhých. Autoři shrnují, že 10 % všech nemocných hospitalizovaných v Británii pro iCMP je vhodných pro EVT. Je pravděpodobné, že používání vysoce moderních zobrazovacích metod u nemocných přicházejících později by dále zvýšilo využití EVT až na 16 % všech nemocných s iCMP. V současné době je tato léčba poskytována jen 0,6 % těchto nemocných, je tedy nutno dostupnost EVT zvýšit 17krát popř. až 27krát.

De Sousa et al [11] provedli velmi důkladnou analýzu léčby iCMP ve 44 evropských státech. Jejich zjištění jsou alarmující. Ve 24 státech se EVT rozvíjí, avšak 20 evropských států nemá žádný plán pro rozvoj této léčby! IVTL byla v roce 2016 použita k léčbě 142 nemocných na 1 milion obyvatel Evropy, čemuž odpovídá použití IVTL u 7,3 % nemocných s iCMP. EVT byla použita k léčbě 37 nemocných na 1 milion obyvatel, což odpovídá pouhému 1,9 % všech iCMP. Jedno komplexní cerebrovaskulární centrum poskytující EVT slouží v průměru pro 1,1 milion obyvatel. To je vcelku optimální hustota EVT center, ale zcela tristní je, že naprostá většina center není schopna poskytnout tuto léčbu všem indikovaným nemocným, protože nezajišťují služby 24 hod denně/7 dnů v týdnu. Jinak řečeno: technologie v Evropě je dostupná, ale chybí vyškolený personál (zejména neurointervenční specialisté) a tam, kde personál je, zase chybí motivace zajistit služby tak, aby léčba byla dostupná všem nejen po celou pracovní dobu, ale i v noci, o víkendech a ve svátek. Česká republika (v registru ji zastupoval prim. A. Tomek) je na tom zdánlivě dobře. Počtem provedených EVT na milion obyvatel jsme na 2. místě v Evropě za Německem. Pokud se hodnotí počet provedených EVT na 1 000 iCMP (tato analýza lépe odráží dostupnost léčby pro reálné nemocné s iCMP) se dostáváme až na 11. místo v Evropě (graf). Důležité však je, že i nejlepší státy v tomto hodnocení (Německo, Francie) nedokáží zajistit EVT léčbu ani tře-

Graf. Počty endovaskulárních trombektomií (EVT) na 1 000 ischemických iktů v evropských zemích v roce 2016.
Upraveno podle [11]



tině vhodných nemocných (pokud platí výše uvedené výpočty Meekina et al).

Možnost dostupnosti

Co brání tomu, aby se EVT rychle stala dostupnou pro všechny nemocné s iCMP, kteří ji potřebují? Odpověď na tuto otázku není jednoduchá, jelikož tuto problematiku ovlivňuje řada faktorů (tab). Je samozřejmě nutné vyvinout maximální snahu ovlivnit všechny tyto faktory a tato snaha jistě musí mít v každé zemi trochu jiné formy. Ve státech s dostatečným počtem komplexních cerebrovaskulárních center poskytujících EVT (např. Německo, Francie, Švýcarsko či Česká republika) je nutno zaměřit úsilí především na to, aby tato centra skutečně garantovala nepřetržité poskytování léčby (24/7/365) a měla dostatečnou kapacitu přijímat všechny vhodné nemocné a aby všichni lékaři bez ohledu na specializaci znali indikace EVT a uměli nemocné okamžitě posílat do příslušných center. V jiných státech (např. Velká Británie, Švédsko, Itálie, Polsko aj) je nutné do EVT zapojit i jiné specialisty. V těchto případech jsou ideálními kandidáty intervenční kardiologové a angiologové se zkušeností mimo jiné i s karotickým stentingem. Ovšem právě zapojení intervenčních kardiologů a angiologů do intervenční léčby iCMP není bez překážek. Reálnou překážkou jsou v první řadě velmi přísné kvalifikační podmínky na výškolení těchto specialistů. Tyto podmínky jsou dané společným konsenzem řady neuroradiologických, neurologických a neurochirurgických odborných společností, které v roce 2016 zveřejnily „Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: An International multi-society consensus document“, ve kterých definovaly nejen jasná kvalifikační kritéria pro provádění EVT, ale rovněž kritéria kontroly kvality těchto výkonů (sledování procenta úspěšných rekanalizací a rovněž výskyt periprocedurálních komplikací, jako je krvácení a embolizace) a pravidla pro kontinuální vzdělávání v této problematice [12]. Podle těchto

pravidel lékaři bez předchozí specializace v neurologických oborech, tj. specialisté výjma neuroradiologů, neurologů a neurochirurgů, by měli podstoupit alespoň roční zaškolení v klinických neurovědách a neuroimagingu se zaměřením na CMP. Poté by měli všichni bez rozdílu prodělat alespoň roční trénink ve vlastních neurointervenčních metodách. Reálně to znamená, že by každý lékař, který chce provádět EVT u iktů, absolvoval 2letý pobyt v komplexním cerebrovaskulárním centru. To je samozřejmě utopie z několika důvodů:

- v zemích, v nichž je dostatek takových center, není moc velká potřeba, aby se zaškolovali kardiologové či angiologové
- naopak v zemích, v nichž je kvůli malým počtům EVT velká potřeba rychlého zapojení nových zkušených lékařů, nemají tato centra prakticky žádnou školicí kapacitu
- žádný zkušený intervenční kardiolog/angiolog nemůže na 2 roky opustit své místo a strávit tak dlouhý čas v cerebrovaskulárním centru
- pro intervenční kardiology/angiology s bohatými endovaskulárními zkušenostmi včetně karotického stentingu je takový požadavek špatně odůvodnitelný, postačí jim kratší doba neuro-tréninku

Kromě toho se domníváme, že všeobecně lze zpochybnit specializační požadavky, které se opírají pouze o časovou dobu tréninku, místo, aby definovaly potřebné počty pod odborným dohledem samostatně provedených výkonů. Samozřejmě se nelze nezmínit ani o dalších faktorech, které jsou objektivně neměřitelné, ale rovněž významně komplikují péči o pacienty s iCMP, a to jsou mezioborové a kompetenční spory.

Závěr

Z výše uvedených faktů, je jasné, že již nyní čelíme obrovskému dilematu, které by měly řešit „vyšší instance“ –

Tab. Co brání rozvoji endovaskulární léčby ischemické cévní mozkové příhody?

překážka	možná cesta k řešení	časový odhad, než se výsledek projeví ve výrazném zvýšení dostupnosti EVT
klinická podstata CMP a záludnost jejích příznaků (absence bolesti, bezmoc pacienta přivolat si pomoc, rychlost odumírání mozkové tkáně)	kontinuální edukace veřejnosti organizace přednemocniční péče	několik let
komplexita péče o nemocné s akutní iCMP (nutnost nepřetržité dostupnosti nejméně tří různých specialistů – neurologa, intervenčního lékaře, intenzivisty)	provádění EVT jen v komplexních cerebrovaskulárních centrech s non-stop dostupností všech oborů	ihned
nedostatek vyškolených specialistů (až na několik výjimek žádná země na světě nedisponuje dostatkem vyškolených neuro-intervenčních specialistů)	zapojení intervenčních kardiologů/angiologů všude tam, kde není zajištěna EVT na principu 24/7/365 (např. tam, kde mají jen 1–2 neuroradiology by se k týmu měli připojit 1–2 intervenční kardiologové)	1–2 roky
mezioborové „války“ a kompetenční spory	kommunikace mezi obory. případně rozhodnutí „vyšší moci“ (např. regionální vlády) tam, kde komunikace selže	ihned

CMP – cévní mozková příhoda iCMP – ischemická cévní mozková příhoda EVT – endovaskulární trombektomie

národní či regionální vlády a seriózní etické komise. Položme si tedy zásadní otázku: Co je pro nemocné s iCMP lepší?

Bud'

Maximální kvalita péče, která smí být poskytována jen malým počtem superspecialistů? Výsledkem takového postupu bude o něco vyšší úspěšnost výkonů a o něco nižší procento komplikací. Cenou za to bude menší dostupnost a mnohem pomalejší rozšiřování EVT. V podmínkách výše zmiňované Velké Británie odhadují (*pozn. autora P.W.*), že zvýšení počtu EVT ze současných 0,6 % na ideálních 10–16 % ze všech iCMP by při této variantě trvalo minimálně 20 let a doplatily by na něj desítky tisíc nemocných.

Nebo

Maximální dostupnost péče, která bude poskytována lékaři zkušenými v perkutánních intervencích bez ohledu na jejich původní specializaci, jen po kratším zácviku v EVT? Výsledkem bude rychlé rozšíření dostupnosti EVT v zemích či oblastech, v nichž je málo intervenčních neurospecialistů, ale dostatek intervenčních kardiologů/angiologů pravděpodobně za cenu mírného snížení úspěšnosti výkonů a možná i mírného zvýšení rizika komplikací.

Evropská kardiologická společnost (ESC) již na výše zmíněná fakta zareagovala a založila v roce 2016 tzv. ESC radu pro ikty (ESC Council on Stroke). Ta sdružuje v současné době přes 1 300 specialistů různých oborů a jejím cílem je překlenovat mezioborové bariéry a stimulovat spolupráci mezi kardiologií, neurologií, radiologií, cévními chirurgií, angiologií, neurochirurgií, internisty, intenzivisty, rehabilitačními a dalšími specialisty, kteří se podílejí na diagnostice, léčbě a prevenci iCMP. „Position paper“ vydaný v roce 2017 [13] deklaruje cíle ESC v této oblasti a vyzývá k mezioborové spolupráci.

Literatura

- [European Heart Network]. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network: Brussels 2017. Dostupné z WWW: <<http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>>.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37(42): 3232–3245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>>.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8(4): 355–369. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0)>.
- Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I et al. Three month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology* 2011; 76(2): 159–165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318206ca1e>>.
- Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 581–598. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x>>.
- Sardar P, Chatterjee S, Giri J et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur Heart J* 2015; 36(35): 2373–2380. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv270>>.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. [American Heart Association Stroke Council]. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3): e46–e110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>>.
- Casaubon LK, Boulanger JM, Blacquiere D et al. [Heart and Stroke Foundation of Canada Canadian Stroke Best Practices Advisory Committee]. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J Stroke* 2015; 10(6): 924–940. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ijis.12551>>.
- Wahlgren N, Moreira T, Michel P et al. [ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN]. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; 11(1): 134–147. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1747493015609778>>.
- McMeekin P, White P, James MA et al. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J* 2017; 2(4): 319–326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2396987317733343>>.
- De Sousa DA, von Martial R, Abilleira S et al. [ESO ESMINT EAN SAFE Survey on Stroke Care collaborators]. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* 2019; 4(1): 13–28. Dostupné z DOI: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987318786023>>.
- Lavine SD, Cockroft K, Hoh B et al. Training Guidelines for Endovascular Stroke Intervention: An International Multi-Society Consensus Document. *Interv Neurol* 2016; 5(1–2): 51–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000444945>>.
- Widimsky P, Doeber W, Diener HC et al. [ESC Council on Stroke]. The role of cardiologists in stroke prevention and treatment: position paper of the European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J* 2018; 39(17): 1567–1573. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx478>>.

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.

✉ petr.widimsky@lf3.cuni.cz

III. interní - kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 20. 11. 2018

Přijato po recenzi 23. 9. 2019



Entresto™
sacubitril/valsartan

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí **žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.**¹⁻⁵

20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}

21%

snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}



Lepší kvalita života
ve srovnání s enalapilem²⁻⁵



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

ZKRÁCENÁ INFORMACE ENTRESTO™ 24 MG/26 MG POTAHOVANÉ TABLETY, ENTRESTO™ 49 MG/51 MG POTAHOVANÉ TABLETY, ENTRESTO™ 97 MG/103 MG POTAHOVANÉ TABLETY

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako komplex sodné soli sacubitril-valsartan). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být dvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dualní blokáda RAAS** • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Entresto. • Kombinace přípravku Entresto s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených přípravkem Entresto byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby přípravkem Entresto nebo během titrace jeho dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjimu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Entresto, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených přípravkem Entresto byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Entresto ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 mg) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou výskyt angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Přípravek Entresto může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitory OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání přípravku Entresto se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28 nebo 56 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-016. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.6.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irsko. • **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.** Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto. Poslední verze textu 22.6.2018. 2. McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. 3. Packer et al. Circulation 2015;131:54-61. 4. Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. 5. Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

CZ1910750265/10/2019

Novartis s.r.o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

ENTRESTO™ je ochranná známka
společnosti Novartis AG.



NOVARTIS

Novinky ve farmakologické léčbě srdečního selhání

Jiří Vítovec¹, Jindřich Špinar², Lenka Špinarová¹

¹I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²LF MU, Brno

Souhrn

Cílem léčby srdečního selhání je snížení mortality i snížení morbiditu, především zlepšení kvality života a snížení hospitalizací. Základem léčby jsou inhibitory ACE (ACEI), ke kterým přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA). V případě intolerance ACE jsou indikovány sartany – blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin 2 (ARB). K blokátorům renin-angiotenzinového systému přidáváme betablokátory opět v maximálně tolerované dávce. K odstranění symptomů – otoků či dušnosti – jsou doporučena diuretika. U vybraných nemocných je vhodné přidat digoxin. Objevují se 3 nové lékové skupiny se slibnou budoucností: (1) Na základě výsledků studie PARADIGM-HF mohou být ACEI u symptomatických nemocných nahrazeny inhibitory receptoru AT₁ pro angiotenzin 2 a inhibitory neprilyzinu – ARNI, genericky sakubitril/valsartan. (2) U diabetes mellitus jsou současně vhodnými léky na srdeční selhání skupina inhibitorů receptorů pro sodíko-glukózový kotransportér 2 (SGLT2). (3) Rozsáhlý výzkum je prováděn s látkou omecamtiv mecarbil u akutního srdečního selhání a dalšími perspektivními léky.

Klíčová slova: ACE inhibitory – farmakoterapie – inhibitory SGLT2 – nové léky – omecamtiv mecarbil – sakubitril/valsartan – srdeční selhání

Innovations in pharmacological treatment of heart failure

Summary

The main goal of the heart failure treatment is the decrease of mortality and morbidity, especially improvement of quality of life and decrease of hospitalisations. ACE inhibitors are the cornerstone of the treatment, MRA should be added to ACEI. Angiotensin receptor blockers (ARB) are indicated in the case of ACE inhibitors intolerance. Beta-blockers in maximal tolerated doses should be added to the renin angiotensin blockade. Diuretics are given to the symptoms relieve – dyspnoe or oedema. Digoxin is indicated in selected patients. There are 3 new promising groups of drugs: (1) Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor – ARNI – Sacubitril/Valsartan can replace the ACEI according to the results of the PARADIGM-HF trial. (2) Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in patients with diabetes mellitus. (3) A huge clinical research is done with omecamtiv mecarbil and others perspective drugs.

Key words: ACE inhibitors – heart failure – inhibitors SGLT2 – new drugs – omecamtiv mecarbil – pharmacotherapy – sacubitril/valsartan

Cíle léčby srdečního selhání

Cílem léčby pacientů se srdečním selháním je zlepšit jejich klinický stav, funkční kapacitu i kvalitu života, zabránit jejich hospitalizaci a snížit mortalitu. Evropská doporučení 2016 poprvé staví kvalitu života na rovnocennou úroveň mortalitě, a tedy léky, které zlepšují kvalitu života, resp. snižují počet hospitalizací, jsou stejně důležité jako léky s prokázaným efektem na mortalitu. Strategii farmakologické i nefarmakologické léčby ukazuje [schéma 1](#).

Je prokázáno, že neurohumorální antagonisté (ACEI, ARB, MRA a betablokátory) prodlužují přežití pacientů

se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (Heart Failure with reduction of Ejection Fraction – HFrEF), a jsou proto doporučovány pro léčbu každého pacienta, pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány. Zatím nebylo prokázáno, že by sartany (ARB) snižovaly úmrtnost nemocných s HFrEF více než ACEI, proto by se jejich podávání mělo omezit na intoleranci ACEI, nebo ty kteří užívají ACEI, ale nesnášejí MRA. Při intoleranci MRA je tedy někdy doporučena kombinace inhibitorů ACE + ARB, ale za kontrol u kardiologa či internisty. Ivabradin, lék blokující I_f kanál v sinusovém uzlu, snižuje zvýšenou srdeční frekvenci u nemocných se sinusovým

rytmem, s nímž se lze často u HFrEF setkat; rovněž bylo prokázáno, že zlepšuje výsledek léčby, a jeho použití je tedy třeba ve vhodných případech zvážit [1–3].

Výše uvedené léky je u pacientů se symptomy anebo se známkami městnání nutno užívat spolu s diuretiky. Podávání diuretik je nutno upravit podle klinického stavu pacienta.

Léčba doporučená u symptomatických pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu

Je prokázáno, že ACEI snižují mortalitu a morbiditu pacientů s HFrEF a jejich užívání se doporučuje, pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány, u všech nemocných se sníženou ejekční frakcí. Tyto důkazy byly nejdříve popsány ve studii CONSENSUS u nemocných s těžkým symptomatickým srdečním selháním, později i u nemocných s lehčím srdečním selháním, např. ve studiích SAVE a SOLVD. ACEI je nutno postupně titrovat až na maximální tolerovanou dávku. Ve studii ATLAS bylo prokázáno, že vysoká dávka lisinoprilu snižuje mortalitu a hospitalizace více než malá dávka. Existují důkazy, že v klinické praxi užívá většina pacientů

suboptimální dávky ACEI. Inhibitory ACE jsou rovněž doporučovány u pacientů s asymptomatickou systolicou dysfunkcí levé komory (LK). Evropská doporučení uvádějí ACEI ramipril, trandolapril a lisinopril a jako historické enalapril a kaptopril [1–3].

Blokátory receptoru AT_1 pro angiotenzin 2

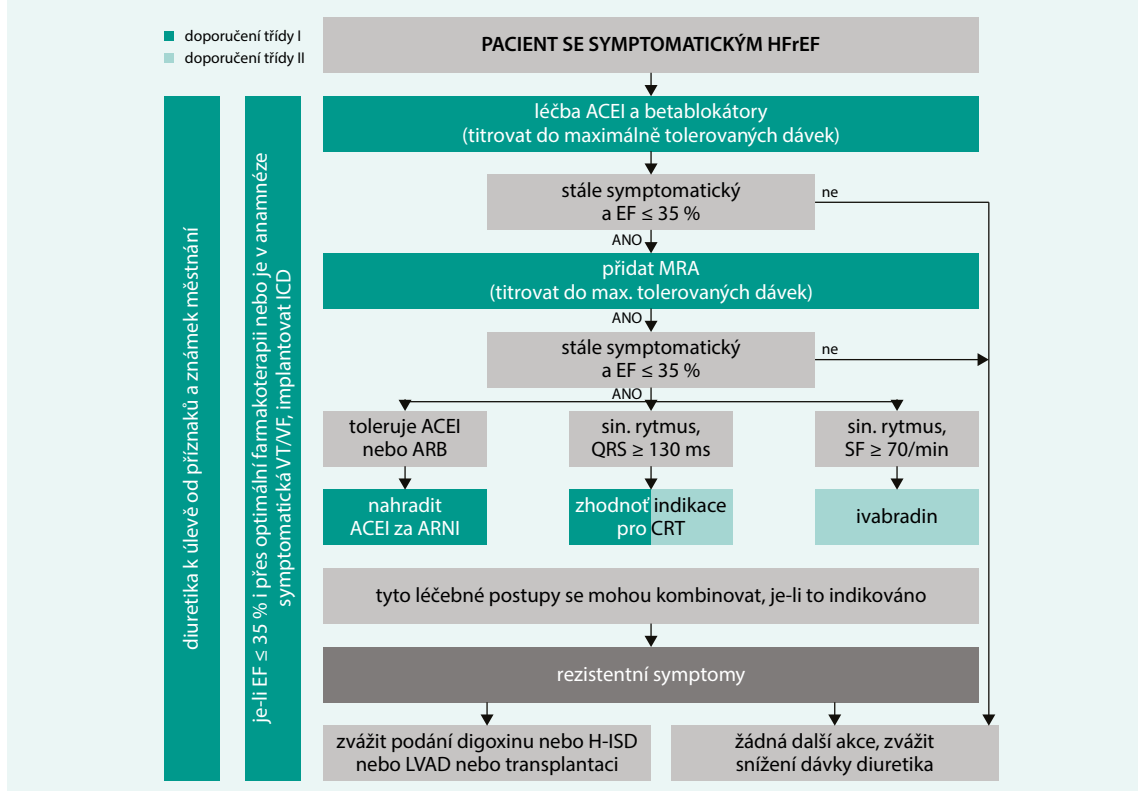
Sartany (ARB) měly např. ve studiích ELITE II, OPTIMAL či VAL-HEFT srovnatelný efekt s ACEI, proto jsou doporučeny jako náhrada za ACEI při intoleranci (suchý kašel, angioedém). ESC Guidelines 2016 doporučují i kombinaci ACEI + sartanů v případě intolerance MRA. Doporučeny jsou losartan, kandesartan a valsartan [1,2].

V programu CHARM bylo sledováno 7 601 pacientů, kteří byli vybráni ze 3 rozdílných skupin:

- pacienti s ejekční frakcí < 40 %, kteří neužívali ACEI pro jeho nesnášenlivost
- pacienti, kteří souběžně užívali ACEI
- pacienti s ejekční frakcí > 40 %

Souhrn všech 3 studií prokázal účinnost kandesartanu na morbiditu a mortalitu u nemocných netolerujících ACEI, avšak minimální účinnost, pokud byl kandesartan přidán k ACEI, nebo podáván u nemocných se zachovanou ejekční frakcí [4].

Schéma 1. Algoritmus léčby pacienta se symptomatickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí



ACEI – ACE inhibitory ARB – angiotenzin 2 blokátory receptoru AT_1 /sartany ARNI – inhibitor receptoru AT_1 pro angiotenzin 2 a inhibitor neprilyzinu CRT – resynchronizační terapie EF – ejekční frakce H-ISD – hydralazin-izosorbiddinitrát LVAD – levokomorová srdeční podpora MRA – blokátory mineralkortikoidních receptorů

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Podávat MRA (spironolakton a eplerenon) se doporučuje všem symptomatickým pacientům (i přes léčbu ACEI a betablokátořem) se srdečním selháním a ejekční frakcí $\leq 35\%$ s cílem snížit mortalitu a hospitalizace. Příznivý vliv byl prokázán např. ve studii EPHEsus [1]. MRA tedy přidáváme k ACEI či sartanům všem symptomatickým nemocným.

Opatrnosti je třeba, pokud se MRA podává pacientům s poškozením renálních funkcí a nemocným s hodnotami draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l. Podle klinického stavu je nutno pravidelně kontrolovat hodnoty draslíku v séru a renální funkce. Doporučeny jsou spironolakton a eplerenon [2].

Betablokátořy

Betablokátořy snižují mortalitu a morbiditu většiny symptomatických pacientů s HFrEF i přes užívání ACEI. Existuje shoda, že se betablokátořy a ACEI navzájem doplňují a že je lze začít podávat okamžitě po stanovení diagnózy srdečního selhání. Toto bylo prokázáno např. ve studiích MERIT, COPERNICUS či CAPRICORN [1,3]. Zdá se, že u ambulantních nemocných je vhodnější začít inhibicí ACE či sartanem a poté titrovat dávku betablokátořu. Zatím nejsou k dispozici žádné důkazy podporující zahájení léčby betablokátořem před zahájením podávání ACEI či sartanem. Studie CIBIS III vyšla v tomto směru neutrálně [1,2].

Betablokátořy je nutno začít podávat klinicky stabilizovaným pacientům v nízkých dávkách a dávku pozvolna titrovat až do maximální snášené dávky. U pacientů přijatých do nemocnice pro akutní srdeční selhání (ASS) je nutno betablokátořy začít podávat s opatrností ihned poté, co bylo dosaženo stabilizace pacienta.

Metaanalýza údajů jednotlivých pacientů všech hlavních studií s betablokátořy u HFrEF neprokázala přínos betablokátořů (BB) z hlediska hospitalizací a mortality u podskupiny pacientů s HFrEF a fibrilací síní. Protože se však jednalo o retrospektivní podskupinovou analýzu a protože betablokátořy riziko nezvýšily, rozhodl výbor pro doporučené postupy nevydat samostatné doporučení na základě poruch srdečního rytmu. Doporučené BB jsou bisoprolol, karvedilol, metoprolol sukcinát (ZOK) a nebivolol [1].

V roce 2015 se na českém trhu objevila výhodná fixní kombinace betablokátořu a ACEI pod názvem Cosyrel, ve kterém je obsažen bisoprolol fumarát a perindopril arginin.

Inhibitor kanálu I_f

Ivabradin zpomaluje srdeční frekvenci inhibicí kanálu I_f v sinusovém uzlu, a je tedy nutno jej podávat pouze pacientům se sinusovým rytmem. U pacientů se symptomatickým HFrEF a s EFLK $\leq 35\%$, sinusovým rytmem a srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min snížil ivabradin ve studii SHIFT incidenci souhrnného sledovaného parametru mortality a hospitalizací pro srdeční selhání. Ev-

ropská léková agentura (European Medicines Agency – EMA) schválila ivabradin k použití v Evropě u pacientů s HFrEF a s EFLK $\leq 35\%$, sinusovým rytmem při klidové srdeční frekvenci ≥ 75 tepů/min [1,2].

Diuretika

Diuretika se doporučují ke zmírnění známek a symptomů městnání u pacientů s HFrEF; účinky této lékové skupiny však v randomizovaných klinických studiích dosud nebyly a pravděpodobně nebudou hodnoceny. Kličková diuretika vyvolávají intenzivnější a kratší diurézu než tiazidová diuretika. Obě skupiny působí synergicky a jejich kombinaci lze použít k léčbě rezistentních otoků. Dávku diuretik je nutno v průběhu času upravovat podle individuálních potřeb. U vybraných asymptomatických euvolemických/hypovolemických pacientů je možno diuretika (dočasně) vysadit. Pacienty lze vyškolit, aby si sami mohli upravovat dávku diuretika podle symptomů/zámek městnání a každodenní kontroly tělesné hmotnosti. Z kličkových diuretik se používá furosemid a torasemid, z tiazidových hydrochlorotiazid, chlortalidon a indapamid a z kalium šetřících verospiron a spironolakton a existuje taktéž amilorid a triamteren [1,2].

Kombinace hydralazinu a izosorbiddinitrátu

Tato kombinace byla testována ve studii A-HEFT u afro-americké populace a ukázala příznivý účinek na mortalitu u srdečního selhání. Vzhledem k tomu, že hydralazin v perorální formě v ČR není k dispozici, pro naše nemocné jej nelze používat [5].

Digoxin

Použití digoxinu lze zvážit u pacientů se sinusovým rytmem a symptomatickým HFrEF s cílem snížit riziko hospitalizací. Účinky digoxinu u pacientů s HFrEF a fibrilací síní nebyly v randomizovaných klinických studiích hodnoceny a studie z nedávné doby naznačily potenciálně vyšší riziko příhod (mortality a hospitalizací pro srdeční selhání) u pacientů s fibrilací síní užívajících digoxin. Toto zjištění je však sporné. U pacientů se symptomatickým srdečním selháním a fibrilací síní se digoxin osvědčil při zpomalování rychlé komorové frekvence. Doporučuje se klidová komorová frekvence v rozmezí 70–90 tepů/min. Také je nutno kontrolovat a dodržovat plazmatickou koncentraci v rozmezí 0,5–0,9 ng/ml (0,64–1,2 nmol/l). Použití digoxinu ve studii DIG nesnížilo mortalitu, ale snížilo počet hospitalizací, tedy vedl ke zlepšení kvality života [1,2].

Nové lékové skupiny u chronického srdečního selhání

Inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilyzinu

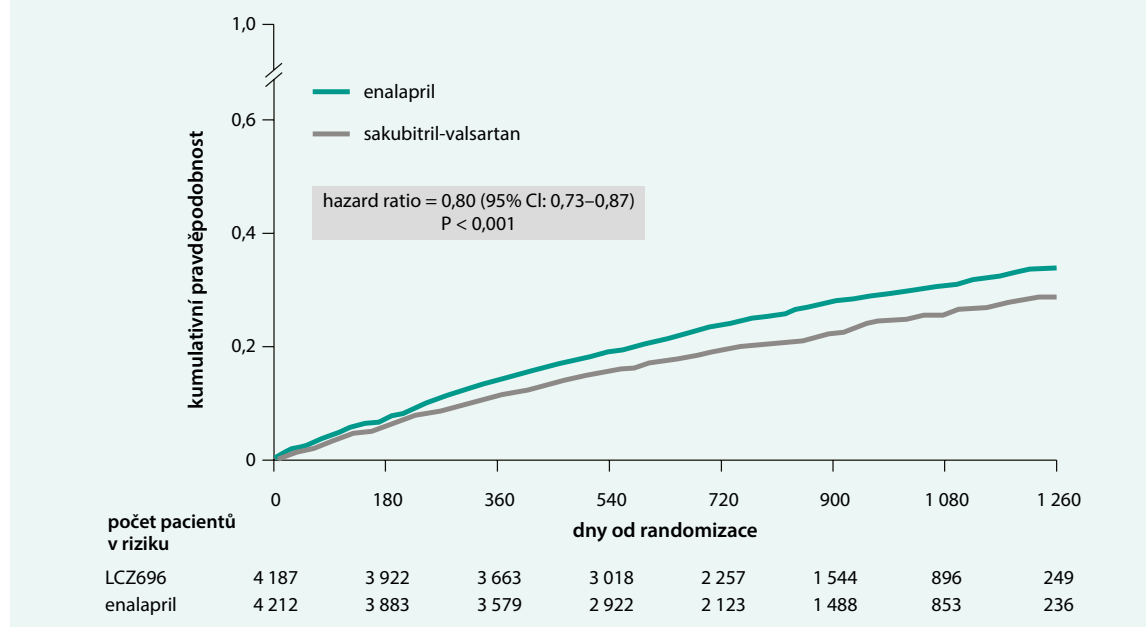
Byla vyvinuta nová léková skupina inhibující současně RAAS a neutrální endopeptidázu (Angiotenzin Receptor – Neprilyzin Inhibitor – ARNI). Prvním představite-

lem této skupiny je molekula slučující vlastnosti valsartanu a sakubitrilu (inhibitoru neprilyzinu).

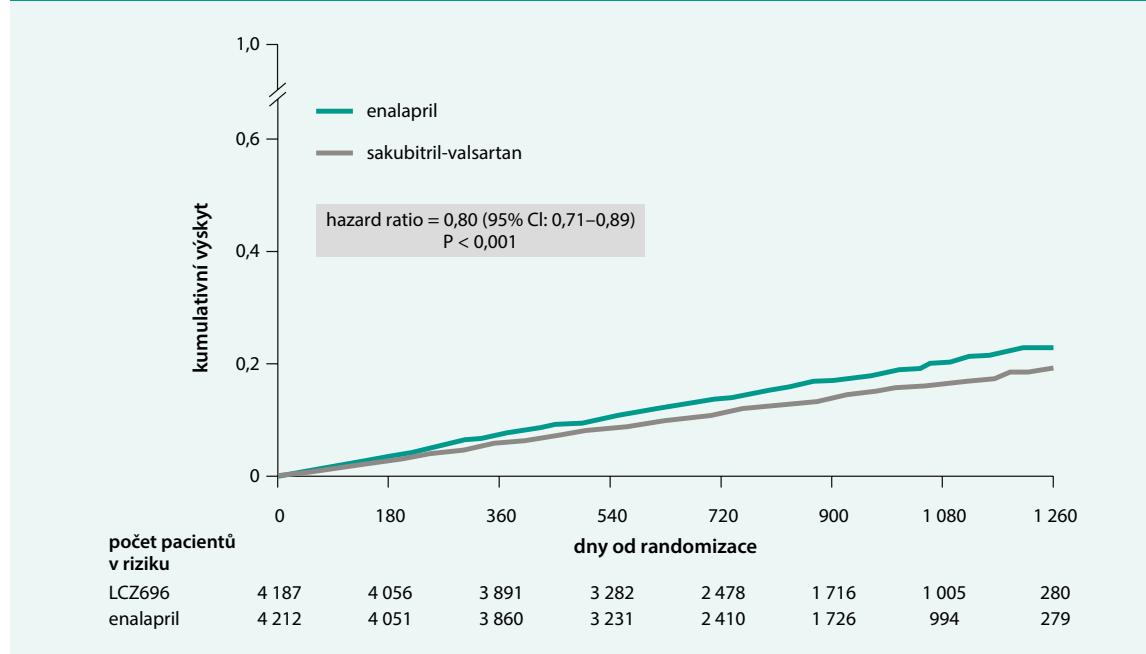
V publikované studii PARADIGM-HF byly hodnoceny dlouhodobé účinky kombinace sakubitril/valsartanu ve srovnání s ACEI (enalapril) na morbiditu a mortalitu ambulantních pacientů s HFrEF a EFLK $\leq 40\%$ (tato hodnota se v průběhu studie změnila na $\leq 35\%$), zvýše-

nými plazmatickými hodnotami NP (BNP ≥ 150 pg/ml nebo NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, případně, pokud byli nemocní hospitalizováni pro srdeční selhání v předchozích 12 měsících, BNP ≥ 100 pg/ml, nebo NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) a vypočítanou/odhadovanou glomerulární filtrací (GFR, eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² povrchu těla, kteří ve vstupním období snášeli užívání enalaprilu

Graf 1. Primární cíl ve studii PARADIGM-HF



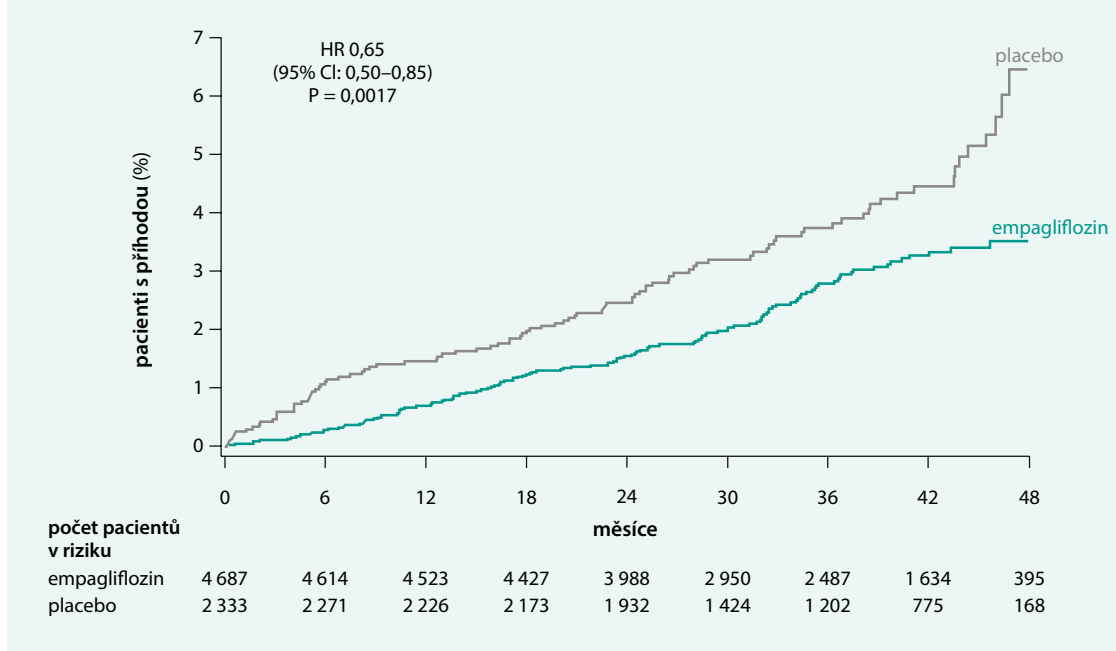
Graf 2. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny ve studii PARADIGM-HF



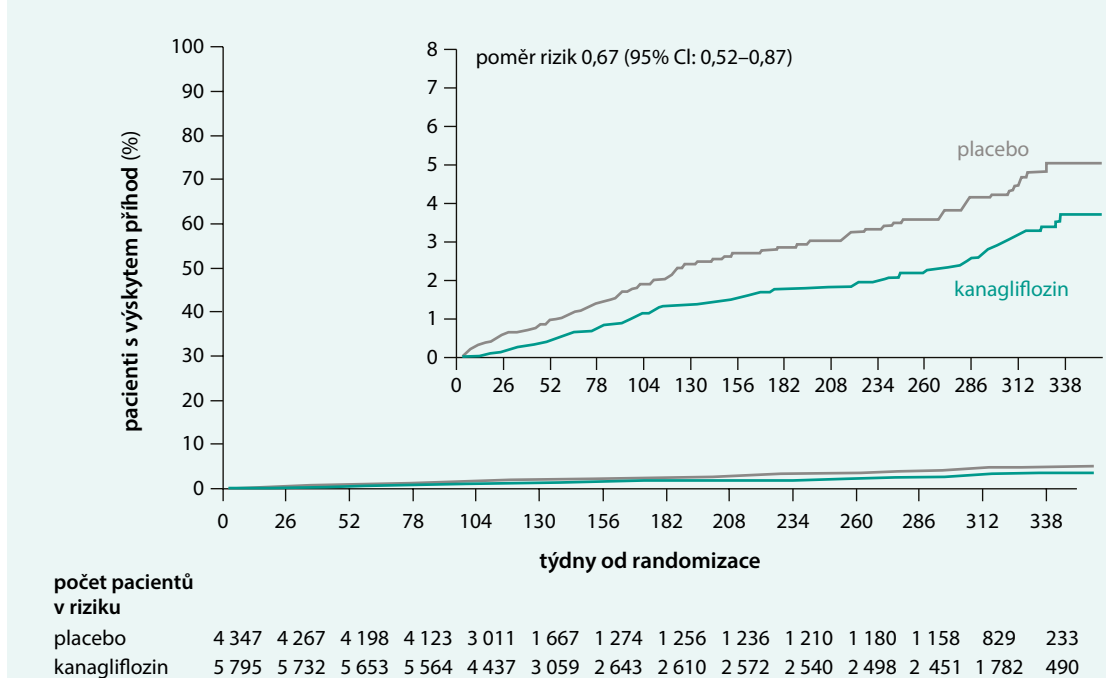
(2krát 10 mg) i kombinace sakubitril/valsartanu (2krát 97/103 mg). Primární cíle vyzněly vysoce statisticky významně ve prospěch LCZ696, a to jak pro složený cíl kardiovaskulární úmrtí a první hospitalizace pro srdeční

selhání ($p < 0,001$), tak pro oba jednotlivé podcíle, tedy pro kardiovaskulární mortalitu ($p < 0,001$), tak pro první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$). Statisticky významně byla nižší i celková mortalita ($p < 0,001$),

Graf 3. Hospitalizace pro srdeční selhání ve studii EMPA-REG



Graf 4. Hospitalizace pro srdeční selhání ve studii CANVAS



graf 1, graf 2. Naopak pokles renálních funkcí a nový výskyt fibrilace síní byl v obou skupinách podobný [6–8].

Z podskupinových analýz nebyl zásadní rozdíl pro kardiovaskulární úmrť podle věku, pohlaví nebo rasy. Nebyl ani rozdíl podle klasifikace NYHA či renálních funkcí. Lehce významnější efekt byl pozorován u nediabetiků než diabetiků ($p = 0,05$). Rozdíl byl podobný u nemocných s i bez fibrilace síní a nebyl rozdíl podle ejekční frakce. Proto se kombinace sakubitril/valsartan doporučuje u pacientů s HFrEF, kteří splňují výše uvedený profil jako náhrada za ACEI či sartany [18]. V současnosti probíhá studie PARAGON-HF u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. Sakubitril/valsartan je registrován pod názvem Entresto.

Glifloziny – selektivní inhibitory transportéru pro sodík a glukózu 2 (sodium-glucose co-transporter 2)

Inhibitory SGLT2 – glifloziny byly do klinické praxe uvedeny jako perorální antidiabetika, která působí mechanismem zvýšeného vylučování glukózy močí pomocí blokády kotransportéru SGLT2, čímž je zabráněno zpětnému vstřebávání glukózy v ledvinách. Glifloziny (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) přinesly do léčby diabetes mellitus převratný mechanismus účinku, dlouho se totiž vůbec nevěřilo, že by bylo možné snižovat hladinu cukru v krvi cestou vylučování cukru močí.

Studie EMPA-REG OUTCOME byla prezentována na podzim roku 2015 a okamžitě vyvolala nadšení, ale i řadu diskusí [9–12]. Dlouhodobé multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studie se zúčastnilo více než 7 000 pacientů ze 42 zemí

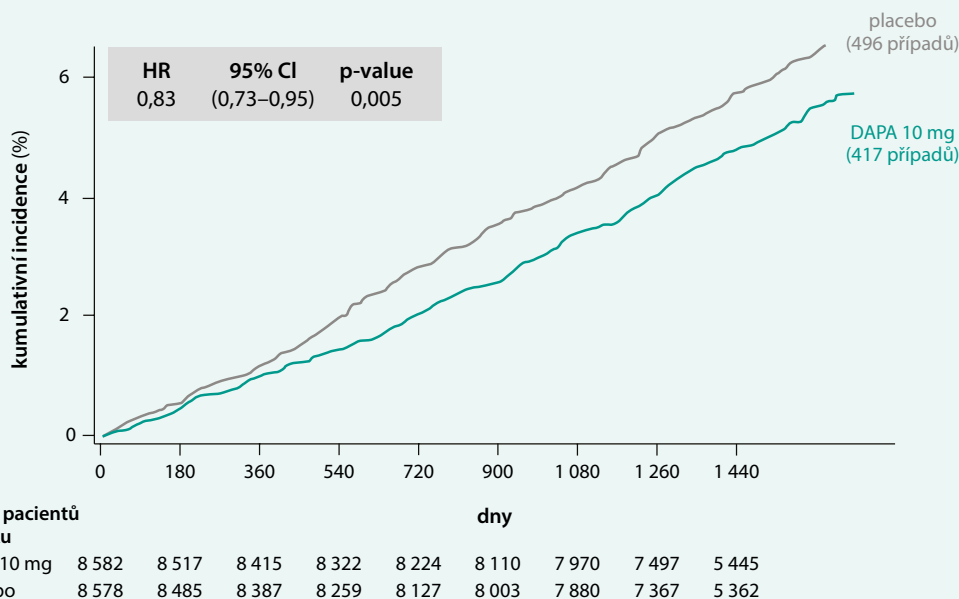
světa s diabetes mellitus 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Medián doby sledování činil 3,1 roku. Pacienti užívali v kombinaci se standardní terapií 1krát denně perorálně buď 10 mg, nebo 25 mg empagliflozinu, nebo placebo. Standardní terapie zahrnovala kromě léčiv snižujících glykemii i antihypertenziva a hypolipidemika. Primárním sledovaným cílem byl výskyt úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění a dále výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Z celkového počtu zúčastněných dokončilo studii více než 97 % pacientů.

Empagliflozin v kombinaci se standardní terapií snížil výskyt úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění a výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody o 14 %. Během terapie došlo ke snížení mortality na kardiovaskulární choroby o 38 %. Užívání empagliflozinu také vedlo ke snížení celkové mortality o 32 % a k redukci hospitalizací pro srdeční selhání o 35 % (graf 3). Celkový bezpečnostní profil léku byl v souladu s předchozími studiemi. Nebyl pozorován rozdíl mezi placebem a empagliflozinem v incidenci diabetické ketoacidózy a zlomenin. Empagliflozin prokázal signifikantní snížení kardiovaskulárního rizika a mortality u diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

V roce 2017 prezentovaná studie CANVAS tyto informace potvrdila ve snížení počtu hospitalizací u srdečního selhání po kanagliflozinu (graf 4) [13].

Rozsáhlý program probíhá s dapagliflozinem. Metaanalýza 21 studií potvrdila pozitivní trend na kardiovaskulární příhody. Studie DECLARE-TIMI 58 je velkou klinickou studií zahrnující velké počty nemocných jak

Graf 5. Primární cíl: srdeční selhání a KV-úmrtí ve studii DECLARE-TIMI 58. Upraveno podle [14]



s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním, tak rizikovými faktory. Studie ukázala významný pokles kombinovaného cíle ve výskytu srdečního selhání a kardiovaskulárního úmrtí (graf 5) [14].

Data z reálného života – tzv. CVD REAL průzkum na více než 300 000 nemocných z celého světa potvrzují pozitivní výsledky z klinických studií v rámci kardiovaskulární bezpečnosti a prevence srdečního selhání [15].

Protože se objevují stále nová pozitivní data u srdečního selhání, byla zahájena studie DAPA HF – Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Cílem studie DAPA HF je určit, zda je dapagliflozin výhodnější oproti placebo u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a se zvýšenými natriuretickými peptidy léčených základní – maximální – léčbou srdečního selhání na snížení kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání. Předpokládá se zařazení asi 4 500 nemocných a doba sledování 2–3 roky [16]. V roce 2017 byly zahájeny i studie EMPEROR s empagliflozinem u systolického i diastolického srdečního selhání [21].

Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil je specifický srdeční aktivátor myozinu. U srdečního selhání je snížena kontraktilita v dů-

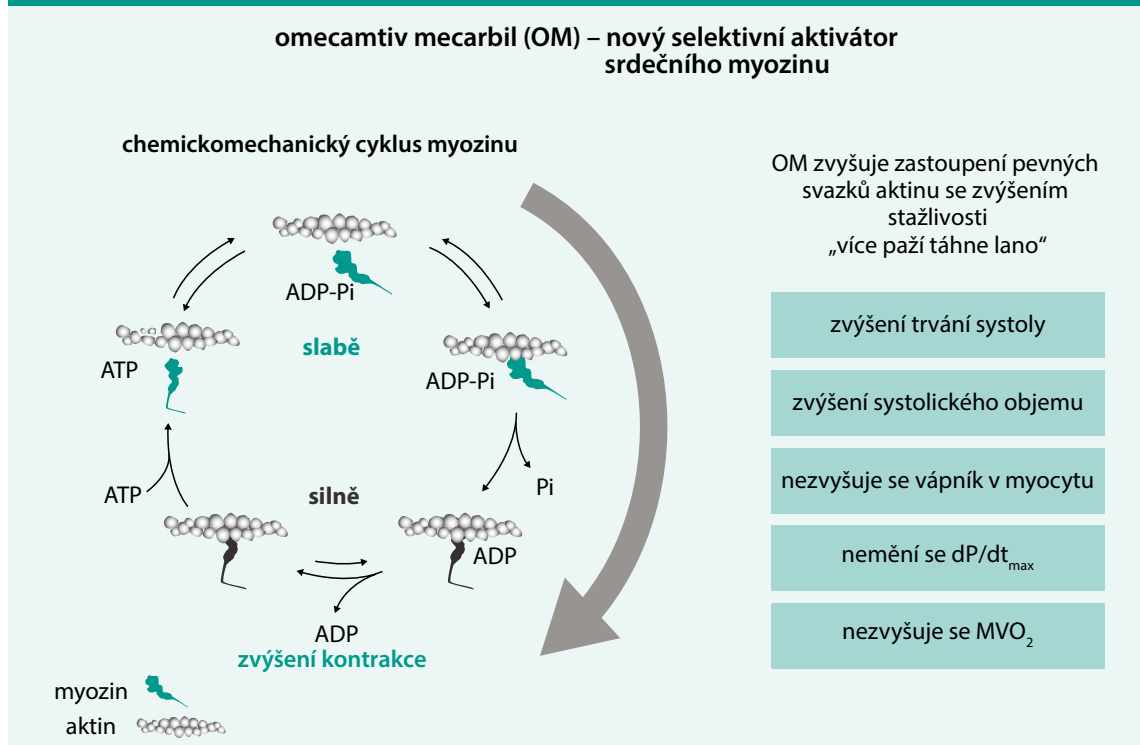
sledku ztráty aktino-myozinových můstků. Snížený srdeční výdej způsobuje hypotenzi a aktivaci sympatického nervového systému. Současné pozitivně inotropní léky jako dobutamin mají paliativní, ale ne léčebný efekt, navíc mohou způsobovat arytmiie a zvýšenou spotřebu kyslíku (schéma 2).

Srdeční myocyty se kontrahují pomocí mostů mezi myofilamenty aktinem a myozinem. Chemická energie z ATP je přeměněna na mechanickou, což umožňuje myozinu se pevně navázat na aktin a způsobit kontrakci. Omecamtiv specificky aktivuje ATPázu a zlepšuje využití energie. Celkový efekt omecamtiv mecarbilu je prodloužení systolického ejekčního času a zvýšení srdečního výdeje. Toto způsobuje snížení tepové frekvence, zatímco spotřeba kyslíku myokardem není ovlivněna. Zvýšení srdečního výdeje je nezávislé na hladině intracelulárního vápníku a nezpůsobuje zvýšenou spotřebu energie či kyslíku. Celkovým výsledkem je efektivnější kontrakce [19].

Studie COSMIC-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure) sledovala perorální podávání omecamtiv mecarbilu u pacientů s chronickým srdečním systolickým selháním a ejekční frakcí < 40 % ve funkční třídě NYHA II-III.

Ejekční frakce LK se statisticky významně zlepšila ve skupině fixní dávky ($p = 0,025$), zatímco ve skupině titrační byl patrný trend ($p = 0,063$) [18].

Schéma 2. Mechanismus účinku omecamtiv mecarbilu



CI – konfidenční interval/Confidence Interval HHF – hospitalizace pro srdeční selhání/Hospitalization for Heart Failure oGLD – jiné léky snižující hladinu glukózy/other Glucose-Lowering Drug SGLT2(i) – Sodium-Glucose co-Transporter 2 (inhibitor)

Omecamtiv mecarbil byl také testován v klinické studii ATOMIC AHF, což byla studie fáze 2 u akutního srdečního selhání. V této studii primární cíl – změna dušnosti – nedosáhl statistického významu, i když při nejvyšší dávce 310 ng/ml byl trend zlepšení dušnosti nejvýznamnější [19].

Léčba omecamtiv mecarbilem zlepšila strukturální a funkční parametry levé komory a rovněž vedla ke snížení tepové frekvence a humorální aktivace hodnocené pomocí NT-proBNP. Bezpečnost a tolerabilita byla srovnatelná s placebem. Je předpoklad, že by se tyto pozitivní výsledky mohly také promítnout do klinických výstupů [17–20].

Ve výzkumu nových léků pro srdeční selhání s nízkou ejekční frakcí je řada kandidátů a uvidíme, které z nich se uplatní v klinické praxi (tab) [20].

Závěr

Mnoho let byla základem léčby srdečního selhání diuretika a digoxin. Léky objevené pro léčbu toto onemocnění na konci 20. století jako inhibitory ACE, sartany, betablokátory či blokátoři mineralokortikoidních receptorů se dlouhodobě zdály být nenahraditelné. V po-

sledních 3 letech se však objevily zcela nové lékové skupiny, které se zdají být velmi slibné. Především sakubitrit/valsartan, který by mohl nahradit blokátoři renin-angiotenzinových receptorů (inhibitory ACE a ARB) a zcela nová perorální antidiabetika, glifloziny, která by mohla velmi účinným a metabolicky pozitivním diuretikem. Specifický srdeční aktivátor myozinu omecamtiv mecarbil na svou velkou studii stále čeká. Výzkum v této oblasti stále pokračuje a uvidíme, co přinese budoucnost.

Literatura

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>>. Erratum in Erratum [Eur Heart J 2018].
2. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor Vasa 2016; 58(5): e530–e568. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.09.004>>.

Tab. Nové léky pro léčbu srdečního selhání s nízkou ejekční frakcí v klinickém výzkumu

léčivo	mechanismus účinku
neladenoson bialanát	parciální agonista adenosinu A1
QCG001	inhibitor aminopeptidáz A
agonisté GLP1 (dulaglutid, exenatid, liraglutid, lixisenatid, liraglutid, semaglutid)	antidiabetika
inhibitory SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin)	antidiabetika
apelin, CLR325	endogenní ligand pro receptor APJ spojený s G-proteinem s následným zvýšením stažlivosti
cenderitid, ANX-042, PL-3994 (NPR-A agonista)	síňové natriuretické peptidy
TVR120027	ligand pro AT ₁ -receptor A2
mirabegron	agonista β ₃ -receptoru
ranolazin, GSK2193874, TRPV4	modulátory srdečních iontových kanálů
anakinra	antagonista receptoru pro interleukin 1b
elamipretid, perhexilen maleát	peptid cílený na mitochondrie
finerenon, BR-4628109, CS-3150, LY-2623091, MT-3995	antagonisté mineralokortikoidních receptorů
GGF (rhNR-1)	neuregulin 1
ITI-214, CRD-733	inhibitory fosfodiesteráz
rifaxamin	probiotikum (střevní mikrobiom)
riociguat	solubilní stimulátor gvanylátcyklázy
GSK2849466	selektivní modulátor androgenních receptorů
urocortin 2, urocortin 3	vazodilatátor
tolvaptan and ribuvaptan	antagonisté receptorů pro vazopresin
febuxostat	inhibitor xantinoxidázy
probenecid	urikosurikum
DNA-inhibitory metyltransferázy a histonedacetylázy	léky cílené na epigenetiku

3. Souček F, Novák J. Novinky v léčbě srdečního selhání. Vnitř Lék 2017; 63(4): 255–264.
4. Pfeffer MA, Swedberger K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM – Overall programme. Lancet 2003; 362(9386): 759–766. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14282-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14282-1)>.
5. Vítovec J. Vazodilatační léčba aneb 20 let klinických studií srdečního selhání. Cor Vasa 2006; 48(11): 373–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33678/cor.2006.121>>.
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371(11): 993–1004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>>.
7. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Studie PARADIGM-HF možná změni léčbu srdečního selhání? Hypertenze a KV prevence 2014; 3(2): 25–26.
8. Špinarová L, Špinar J, Vítovec L. Co nám přináší studie PARADIGM-HF. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16(5): 395–397.
9. Kvapil M. EMPA REG OUTCOME. Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. Remedia 2016; 26(1): 67–72.
10. McGill JB. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review. Diabetes Ther 2014; 5(1): 43–63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-014-0063-1>>.
11. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Empagliflozin a srdeční selhání. Hypertenze a KV prevence 2016; 5(2): 19–23.
12. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KV et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
15. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. J Am Coll Cardiol 2018; 71(23): 2628–2639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>>.
16. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Diabetes mellitus a srdeční selhání: úloha inhibitorů SGLT2. AtheroRev 2018; 3(1): 40–45.
17. Malik FI, Hertman JJ, Elias KA et al. Cardiac Myosin Activation: A Potential Therapeutic Approach For Systolic Heart Failure. Science 2011; 331(6023): 1439–1443. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1200113>>.
18. Teerling JR, Felker GM, McMurray JV et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2016; 388(10062): 2895–2903. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32049-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32049-9)>.
19. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV et al. [ATOMIC-AHF Investigators]. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. J Am Coll Cardiol 2016; 67(12): 1444–1455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.031>>.
20. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L et al. Léčba kardiovaskulárních onemocnění. Grada Praha: 2018. ISBN 978–80–271–0624–0.
21. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD et al. Heart failure drug treatment. Lancet 2019; 393(10175): 1034–1044. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31808-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31808-7)>.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

✉ jiri.vitovec@fnusa.cz

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 13. 3. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019

Indapamid PMCS®

2,5 mg tablety

Antihypertenzivum základní třídy s vazodilatačním, diuretickým a kardioprotektivním účinkem.*



vyroben v České republice



vazodilatační



mírný diuretický



kardioprotektivní



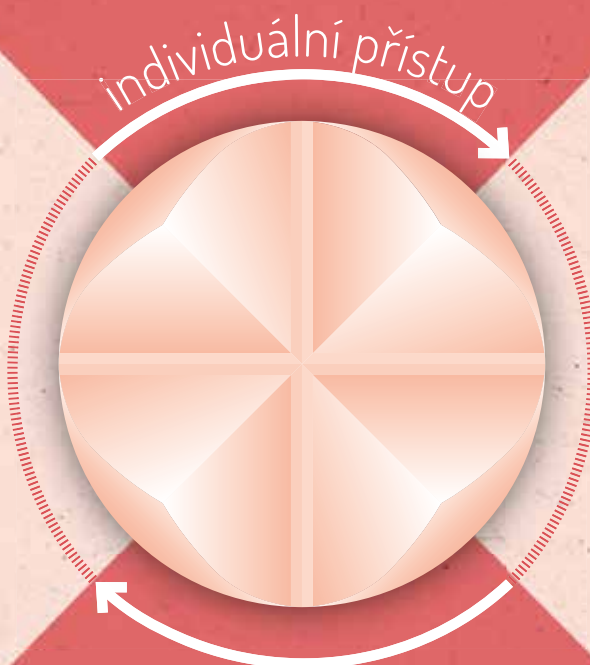
dlouhodobě působící



metabolicky neutrální



čtvrtitelné tablety



Zkrácené informace o léčivém přípravku Indapamid PMCS 2,5 mg:

Složení: Indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Esenciální hypertenze.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na indapamid nebo na sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká jaterní insuficience a jaterní encefalopatie, závažné renální selhání, hypokalémie, těhotenství dětí a dospívající pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Nežádoucí účinky: Únava, závratě, bolest hlavy, nauzea, makulopapulózní vyrážka, hypokalémie, hyperurikémie. **Interakce:** Současně podané léky podporující vylučování kalia zvyšují riziko hypokalémie,

před podáním digitalisu a antiarytmik je třeba kalémii upravit (riziko závažných nežádoucích účinků) a nadále sledovat. U nemocných léčených lithiem je třeba kontrolovat hladinu lithia. Vysoké dávky salicylátů mohou antihypertenzní účinek indapamidu snižovat, tricycklická antidepresiva a neuroleptika zesilovat. **Upozornění:**

V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladinu kalia a kyseliny močové v plazmě. Úprava kalémie je nutná zejména při současném podávání indapamidu s některými antiarytmiky a s přípravky obsahujícími sulpirid, tiaprid, mizolastin a erythromycin (při bradykardii a prodlouženém QT intervalu nebezpečí arytmií typu *torsade de pointes*). **Dávkování a způsob**

podání: Obvyklá denní dávka indapamidu je 2,5 mg, nejlépe ráno. Tablety se mohou užívat před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se vodou. **Balení:** 30 a 100 tablet po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 10. 4. 2018. S podrobnějšími informacemi se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:**

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

* A Symposium: Indapamide and Antihypertensive Strategy. Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular Protective Properties of Indapamide. Am J Cardiol 1990; 65(17): 11H–27H.

Nová evropská guidelines diagnostiky a léčby hypertenze 2018 – stručný komentář

Jiří Widimský jr

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Komentář stručně představuje základní novinky a aktuality nových evropských doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi týkající se diagnostiky a léčby hypertenze. Podrobněji si všímá cílových hodnot krevního tlaku a základních léčebných postupů. Nová evropská guidelines jsou velmi podobná nedávno vydaným českým doporučením.

Klíčová slova: diagnostika – doporučení – hypertenze – léčba

New european guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension, issued in 2018 – brief comments

Summary

Short commentary focuses on the new European guidelines on Hypertension produced by European society of cardiology and European society of Hypertension. More detailed analysis is given to target blood pressure levels as well as basic therapeutic approaches. New European guidelines are similar to recent national Czech recommendations.

Key words: diagnosis – guidelines – hypertension – therapy

Úvodem

V roce 2018 byla vydána nová doporučení diagnostiky a léčby arteriální hypertenze, na kterých participovala jak Evropská kardiologická společnost, tak i Evropská společnost pro hypertenzi – 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Autorský kolektiv – The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) – se skládal z 27 odborníků. Tato nová doporučení byla poprvé představena na kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi v Barceloně v červnu roku 2018 a následně prezentována na kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi v Mnichově koncem srpna roku 2018. Plná verze těchto doporučení vyšla ve stejné době a je k dispozici v časopisech European Heart Journal a Journal of Hypertension.

Nová evropská doporučení přinášejí opět velmi komplexní a rozsáhlý materiál věnovaný problematice diagnostiky a terapie arteriální hypertenze v rozsahu 98 stránek. Celý dokument má celkem 629 citací, a je tedy velkým zdrojem literárních dat. Na rozdíl od předchozích evropských guidelines jsou ta nová nepochybně komplexnější a zahrnují i některá důležitá klinická témata, která v předchozích doporučeních zůstala opominuta. Kromě tohoto

obsáhlého dokumentu je k dispozici i kapesní verze guidelines čítající „jen“ 56 stránek. Potěšitelný je přehled provedených změn oproti předchozím evropským guidelines z roku 2013.

Lékaře z České republiky však bude hlavně zajímat, zdali jsou nová evropská doporučení odlišná od českých vydáních začátkem roku 2018 v časopise Hypertenze a kardiovaskulární prevence.

Domnívám se, že v hlavních rysech jsou oba dokumenty dosti podobné, jakkoliv je obtížné srovnávat stručný a prakticky orientovaný materiál českých doporučení s 20stránkovým rozsahem a 63 citacemi s extenzivním, 5krát delším evropským dokumentem spíše typu „state of the art“.

Pojďme se podívat na hlavní rysy nových evropských doporučení

Definice a diagnostika arteriální hypertenze je totožná s českými guidelines, což kontrastuje s nedávnými americkými doporučeními, která zcela předělala definici hypertenze a „vytvořila“ tak ohromné množství „hypertoniků“!

Stejně jako v českých doporučeních, je i v těch evropských kladen důraz i na měření krevního tlaku (TK) mimo zdravotnická zařízení (domácí měření TK, 24hodí-

nové monitorování TK, event. i automatické měření TK v ordinaci bez přítomnosti personálu). Tyto způsoby měření jsou doporučovány spolu s měřením v ordinaci i pro diagnostiku vysokého krevního tlaku.

Stanovování celkového kardiovaskulárního (KV) rizika je opětovně obdobné, založené na projektu SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation system). Je uvedena navíc celá řada konkrétních faktorů, potenciálně ovlivňujících celkové KV riziko.

Cílové hodnoty klinického TK jsou podobné jako v českých doporučeních (tab. 1).

Je doporučováno nejprve snížení TK < 140/90 mm Hg, poté v případě dobré tolerance léčby je doporučováno snížit TK na hodnoty okolo 130/80 mm Hg nebo eventuálně i nižší. U osob mladších 65 roků je vhodné snížit STK do pásma 120–129 mm Hg. U starších pacientů ve věku 65–80 roků je doporučováno snížení STK do pásma 130–139 mm Hg. U osob starších 80 let má být nově cílová hodnota systolického krevního tlaku v pásmu 130–139 mm Hg oproti dříve doporučovanému rozmezí 140–150 mm Hg. Toto stanovisko vy-

chází zejména ze studie SPRINT. Jedná se však o sporný bod vzhledem automatickému měření TK v této studii, u něž jak známo, bývá měřený TK významně nižší oproti klinickému použitému ve všech ostatních hlavních studiích. U nemocných ve vyšším věku bývá tolerance nižších hodnot TK horší. Nepochybně bez ohledu na doporučení je nutné volit individuální přístup. Navíc je celá diskuse o přesných hodnotách cílového TK trochu akademická neb v současné době TK < 140/90 mm Hg dosahuje jen necelá polovina osob. Cílové hodnoty TK při dalších způsobech měření krevního tlaku (domácí měření, AMTK, automatické měření v ordinaci) nejsou uvedeny, což je vzhledem k velkému rozšíření těchto metod z praktického hlediska méně instruktivní.

Tab. 1. Cílové hodnoty krevního tlaku v nových evropských doporučeních

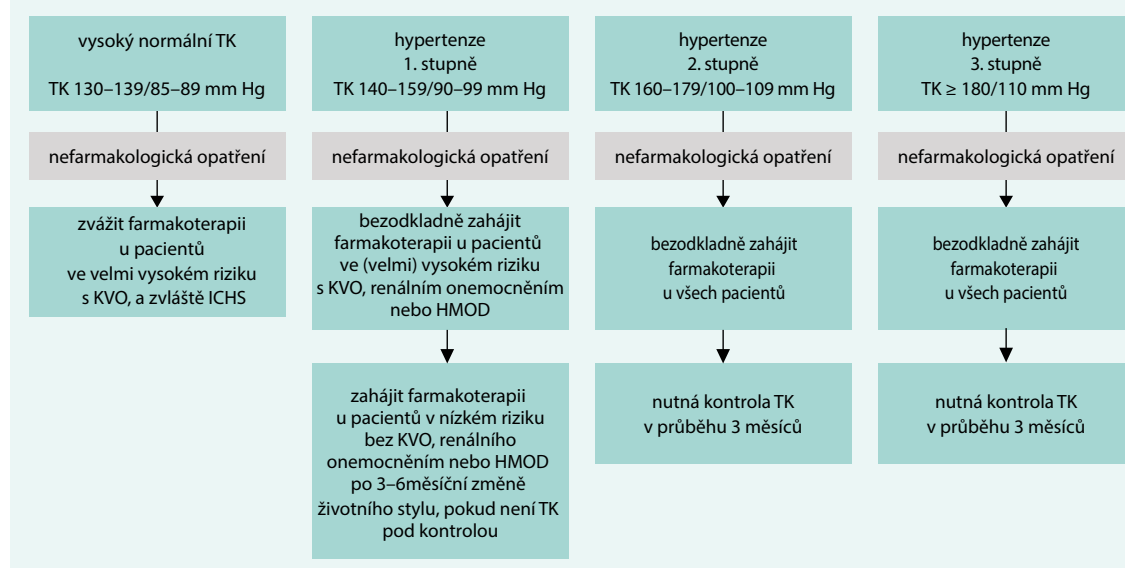
specifikace	cílový TK
cílové hodnoty TK u všech pacientů	< 140/90 mm Hg
cílové hodnoty TK v případě dobré tolerance léčby	≤ 130/80 mm Hg
cílové hodnoty STK u osob < 65 let	120–129 mm Hg
cílové hodnoty STK u starších osob (≥ 65 let)	130–139 mm Hg
cílové hodnoty DTK	< 80 mm Hg

DTK – diastolický krevní tlak STK – systolický krevní tlak

Tab. 2. Nově zařazené kapitoly v ESC/ESH guidelines

kdy pomýšlet a jak provádět screening sekundární hypertenze
léčba hypertenzní krize
léčba hypertenze u akutní CMP
hypertenze u různých etnických skupin
účinky nadmořské výšky na krevní tlak
hypertenze a chronická obstrukční plicní nemoc
hypertenze, fibrilace síní a další arytmie
antikoagulační léčba u hypertenze
hypertenze a erektilní dysfunkce
hypertenze a onkologická léčba
perioperační léčba hypertenze
antidiabetická léčba a krevní tlak

Schéma. Schéma zahajování léčby hypertenze dle evropských doporučení



HMOD – orgánové poškození způsobené hypertenzí/Hypertension Mediated Organ Damage

Okamžité zahajování farmakologické léčby je doporučováno u těžké i středně těžké hypertenze. U mírné hypertenze v případě zvýšeného KV rizika je rovněž doporučováno zahájit léčbu neprodleně. Pokud tomu tak není, lze s farmakologickou léčbou vyčkat 3–6 měsíců (schéma). V případě vysokého normálního krevního tlaku a přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění je rovněž doporučováno zahájit farmakologickou léčbu.

Kontroly hypertenze by mělo být dosaženo během 3 měsíců (schéma), což je důležité, neboť nedostatečná kontrola hypertenze v časně fázi léčby může vést jednak k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod, jednak také ke zhoršení adherence k léčbě, která pak může přetrvávat dlouhou dobu.

Pro farmakologickou léčbu hypertenze v monoterapii i v kombinací léčbě doporučují evropská guidelines stejně jako česká 5 základních skupin antihypertenziv (ACE inhibitory, sartany, blokátory kalciových kanálů, diuretika, betablokátory). Betablokátory tedy zůstávají rovnocennou a důležitou základní skupinou antihypertenziv. Ostatní skupiny (alfa-blokátory, centrálně působící látky, blokátory mineralokortikoidních receptorů) jsou vhodné jen pro těžší formy hypertenze. Jedinou výjimku z tohoto pravidla bude použití metildopy u hypertenze v těhotenství. V léčbě hypertenze je podobně jako v českých akcentována kombinací léčba, zejména použití fixních dvojkombinací. Kombinaci dvou antihypertenziv (preferenčně v nízkých dávkách) můžeme podat při zahajování léčby vysokého krevního tlaku nejen u středně těžké a těžké hypertenze, ale i u mírné hypertenze. Výběr doporučovaných dvojkombinací je obdobný, v trojkombinací léčbě je upřednostňováno použití kombinace RAS – blokátor, blokátor kalciového kanálu a diuretikum. U čtyřkombinací v případě těžší/rezistentní hypertenze se více diskutuje častější použití spironolaktonu v dávce 25–50 mg. Osobně se domnívám, že dávka 50 mg může být v řadě případů esenciální hypertenze s renálním poškozením riziková, a proto bychom měli preferovat dávky nižší.

Základní strategie farmakologické léčby hypertenze je prakticky identická s českými doporučeními. Možná více prostoru by si zasloužily i další skupiny antihypertenziv, jako jsou alfa-blokátory nebo centrálně působící látky. S ohledem na velký rozsah textu je překvapivá absence zmínky o konkrétních antihypertenzních látkách v jejich dávkování.

Nově zařazené kapitoly v ESC/ESH guidelines

Nová evropská doporučení nově zařadila některé kapitoly, jejichž přehled je uveden v tab. 2.

Poněkud překvapivě v guidelines chybí zmínka o paroxyzmální hypertenzi, což je situace v klinické praxi poměrně častá.

Pozornost adherenci k léčbě

Pozornost je rovněž věnována adherenci k léčbě a možným intervencím na úrovni lékaře, pacienta, léčby a zdravotnického systému, které by mohly situaci zlepšit. To je sice časově náročné, ale jistě prakticky důležité díky častosti nonadherence v klinické praxi. V literárních odkazech u této stati vcelku překvapivě chybí některé, de facto prioritní, české práce věnované této problematice.

Co říci závěrem?

Nová evropská guidelines poskytují velmi rozsáhlý a komplexní materiál typu state of the art zahrnující diagnostiku a terapii hypertenze s velkým množstvím literárních citací. Tato nová doporučení budou tedy nepochybně velkým zdrojem informací pro odborníky pracující v problematice arteriální hypertenze. Je otázka, nakolik jsou nebo budou tato guidelines vzhledem ke svému velkému rozsahu přínosná pro naši každodenní klinickou práci. Je prakticky důležité zdůraznit, že definice, diagnostika i terapeutické přístupy v evropských doporučeních jsou velmi blízké našim, nedávno vydaným českým guidelines.

Literatura

1. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [ESC Scientific Document Group]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>>.
2. Widimský J jr, Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2018; 64(7–8): 771–796.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.

✉ jwidi@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 15. 3. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019

Akutní a rekurentní perikarditida

Tomáš Paleček

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Perikardiální choroby byly ještě nedávno relativně opomíjenou entitou, nicméně v posledním desetiletí je o tato onemocnění vzhledem k novým diagnostickým i terapeutickým možnostem zaznamenáván výrazný vzestup zájmu. Rozličné klinické manifestace chorob osrdečníku mohou být obecně označeny jako tzv. perikardiální syndromy, mezi které řadíme perikarditidu, perikardiální výpotek, srdeční tamponádu a konstriktivní perikarditidu. V tomto přehledném sdělení je komplexně rozebrána problematika akutní a rekurentní perikarditidy. Jedná se o nejčastější onemocnění perikardu v klinické praxi, u nichž došlo na základě recentních výsledků k zásadním změnám terapeutických postupů, především k zavedení léčby kolchicinem.

Klíčová slova: akutní perikarditida – echokardiografie – kolchicin – magnetická rezonance – perikardiální výpotek – rekurentní perikarditida

Acute and recurrent pericarditis

Summary

Pericardial diseases have been until recently relatively neglected entity; however, there has been a markedly increased interest in these disorders in the last decade due to new diagnostic as well as therapeutic options. Various clinical manifestations of pericardial diseases may be generally grouped into pericardial syndromes including pericarditis, pericardial effusion, cardiac tamponade and constrictive pericarditis. In this review, the comprehensive analysis of acute and recurrent pericarditis is presented. Acute and recurrent pericarditis represent the most common pericardial disorders in clinical practice, in which major changes in therapeutic procedures occurred based on recently published trials, particularly the introduction of colchicine therapy.

Key words: acute pericarditis – colchicine – echocardiography – magnetic resonance – pericardial effusion – recurrent pericarditis

Akutní perikarditida

Akutní perikarditida představuje nejčastější onemocnění osrdečníku, čemuž odpovídá i skutečnost, že je zodpovědná za přibližně 5 % akutních vyšetření pro syndrom bolesti na hrudi. Primární postižení perikardu vede k izolované manifestaci akutní perikarditidy, která ale může být též projevem, často prvním, systémového onemocnění [1].

Etiologie

Etiologicky může být akutní perikarditida podmíněna celou škálou infekčních i neinfekčních příčin, které shrnuje [tab. 1](#). V našich geografických podmínkách naprosto dominuje idiopatická perikarditida. U této perikarditidy sice nejsme schopni jasně prokázat její příčinu, vzhledem k obvyklé návaznosti na virové onemocnění je však obvykle předpokládána tato etiologie. U imuno-kompromitovaných (ale nejen u nich) jedinců je možný vývoj tuberkulózní či bakteriální, purulentní perikarditidy [2]. K šíření bakteriálního zánětu dochází hemato-

genně, lymfatickými cestami nebo přímým přechodem z okolí, především z plic a pleury. Purulentní perikarditida též může vzniknout v důsledku chirurgické manipulace s perikardem. Nejčastějšími agens vyvolávajícími bakteriální perikarditidu jsou grampozitivní organizmy, zejména stafylokoky [3].

Po akutním infarktu myokardu může dojít ke vzniku 2 typů perikarditidy, které mají rozdílnou etiologii. Časně po akutní koronární příhodě se rozvíjí **pericarditis epistenenocardiaca**, podmíněná přestupem zánětu v okolí infarktového ložiska přímo do přilehlé epikardiální vrstvy. Pericarditis epistenenocardiaca se typicky vyskytovala u rozsáhlejších infarktů a v době časně reperfuze terapie je proto vzácná. **Dresslerův syndrom** se naopak objevuje v odstupu několika týdnů od infarktu myokardu. Je podmíněn autoimunitní reakcí vůči imunokomplexům lokalizovaným v perikardu [3]. Tento syndrom se společně s postperikardiotomickým syndromem a nepřímiými postiženími perikardu při invazivních kardiologických výkonech či nepenetrujícím poranění hrudníku

v současnosti řadí do tzv. syndromu perikardiálního poškození, což je skupina perikarditid podmíněných imunitními mechanizmy [4].

Systémové autoimunitní choroby jsou podkladem asi 10–15 % případů akutních a rekurentních perikarditid. Nejčastěji se jedná o systémový lupus erythematosus, sklerodermii, revmatoidní artritidu a Sjögrenův syndrom. Poškození perikardu je zřídka prvomanifestací systémové choroby, u většiny nemocných je poškození perikardu diagnostikováno již dříve [5]. U nemocných s chronickým renálním selháním se lze setkat s 2 typy akutní perikarditidy. **Uremická perikarditida** se rozvíjí před zahájením dialyzační léčby nebo do 8 týdnů po její iniciaci. **Dialyzační perikarditida** je pak diagnostikována u nemocných již stabilizovaných na dialyzační terapii. U většiny pacientů je typická absence EKG změn a malá četnost perikarditického typu bolesti na hrudi (až u 30 % jedinců) [6]. Je nutné zdůraznit, že nemocní s chronickým selháním ledvin jsou vzhledem k trvalému objemovému přetížení náchylní ke vzniku perikardiálního výpotku; u stabilních pacientů na dialyzační terapii je objem perikardiální tekutiny větší než u kontrolních jedinců [7]. Ne všechny perikardiální výpotky jsou u těchto jedinců proto odrazem zánětu osrdečníku.

Perikarditida související s maligními nádorovými onemocněními vzniká nejčastěji sekundárně, přímou invazí tumoru z okolí srdce nebo jako součást hematogenního či lymfatického rozsevu. Primární maligní tumory osrdečníku jsou velmi vzácné. Je nutné podotknout, že stále častější příčinou perikarditidy u nemocných s karcinomem prsu či tumoru mediastinu je radioterapie [8].

Manifestace a diagnostika

Klinicky je akutní perikarditida stále diagnostikována na základě přítomnosti minimálně 2 ze 4 následujících kritérií: bolest na hrudi pleuritického charakteru, perikardiální třecí šelest, typické EKG známky a nález nového nebo progredujícího perikardiálního výpotku [4]. Bolest na hrudi je kardinálním příznakem akutní perikarditidy, typicky se jedná o ostrou, respiračně vázanou

bolest, lokalizovanou retrosternálně s možnou iradiací a s náhlým vznikem. K jejímu zhoršení dochází vleže, naopak poloha v předklonu či vzpřímená pozice vedou často ke zmírnění bolesti. Dalšími symptomy akutní perikarditidy jsou subfebrilie až febrilie, únavnost, dušnost, kašel, bolesti svalů. U bakteriální perikarditidy jsou typicky přítomny vysoké horečky a zimnice, průběh je fulminantní. Autoimunitně podmíněné a neoplastické perikarditidy mají častěji subakutní průběh a projevují se febriliemi.

Perikardiální třecí šelest je velmi specifickou známkou akutní perikarditidy. Jeho nález není podmíněn přítomností perikardiálního výpotku. Detekce perikardiálního třecího šelestu je velmi obtížná, zvyrazňuje se v předklonu a nejlépe je obvykle slyšitelný vlevo od spodní poloviny sternu, na konci výdechu. Na rozdíl od pleurálního třecího šelestu je slyšet po celou dobu respirace či v apnoe. Ve fyzikálním vyšetření pátráme těž po možných známkách tamponády a manifestacích eventálního primárního onemocnění.

Vývoj EKG během akutní perikarditidy má typicky 4 stadia. V prvních dnech dochází k rozvoji difúzních, vzhůru konkávních elevací ST úseku, které jsou často doprovázeny depresi segmentu PR (obr. 1). Po normalizaci těchto změn se vyvíjejí difúzní inverze vln T, jejichž přítomnost může být patrná i řadu týdnů. V konečném stadiu je EKG opět normalizováno nebo nadále trvá negativita vln T. Je nutné zdůraznit, že až u 30 % nemocných nemusí být EKG změny patrné [9].

Průkaz přítomnosti perikardiálního výpotku provádíme echokardiograficky, neboť tato metoda je senzitivní jak pro detekci i minimálního množství perikardiální tekutiny, tak v případě nálezů velkého výpotku i pro známky počínající srdeční tamponády před objevením se jejich klinických projevů (obr. 2). Je nutné si ovšem uvědomit, že nepřítomnost perikardiálního výpotku při echokardiografii diagnózu akutní perikarditidy absolutně nevylučuje [10]. Echokardiografie je také velmi důležitá v diferenciální diagnostice jiných příčin bolestí na hrudi, jako je infarkt myokardu, disekce aorty,

Tab. 1. Etiologie akutní perikarditidy. Upraveno podle [4]

idiopatická	
infekční	virová, bakteriální, tuberkulózní, mykotická, mykoplazmová, parazitární aj
autoimunitní	systémová onemocnění a vaskulitidy
onemocnění nitrohrudních orgánů a tkání	časná poinfarktová perikarditida, bronchopneumonie, choroby jícnu aj
poranění perikardu	přímé: perforace perikardu penetrujícím poraněním hrudníku či jícnu nepřímé: tzv. syndrom poškození perikardu zahrnující Dresslerův syndrom, postperikardiotomický syndrom, iatrogeně navozený zánět po intervenčním kardiologickém výkonu a nepenetrující poranění hrudníku; radioterapie
metabolické a endokrinní příčiny	uremie, asociovaná s dialýzou, diabetická ketoacidóza hypotyreóza, ovariální hyperstimulační syndrom, Addisonova choroba
neoplastická	sekundární: různé karcinomy, melanom aj. primární: mezoteliom, sarkom
jiné	nespecifické střevní záněty, akutní pankreatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom aj

plícní embolizace atd. Přínosné může být v některých nejasných případech vyšetření magnetickou rezonancí, neboť akutně zanícený perikard se typicky sytí kontrastní látkou na bázi gadolinia a vykazuje zvýšenou signálovou intenzitu v T2 vážených sekvencích [7].

V laboratorních vyšetřeních se zaměřujeme na známky zánětu a markery myokardiální nekrózy. Typicky je zvýšena FW, přítomna leukocytóza a elevována hodnota CRP, kterou dále využíváme k monitoraci efektu léčby. Stanovování protilátek proti virovým agens není v současnosti doporučováno pro jejich nízkou diagnostickou výtežnost. Asi u poloviny nemocných nacházíme lehké zvýšení markerů myokardiální nekrózy, především troponinu. Je to podmíněno přestupem zánětu z epikardu na přiléhající myokard. O myoperikarditidě hovoříme, pokud převažuje postižení perikardiální; pokud je přítomna porucha kinetiky levé komory, lokální či difúzní, pak se jedná o perimyokarditidu. Důležité je, že lehká elevace troponinu není u akutní perikarditidy asociována s horší prognózou [5].

Jelikož je většina akutních perikarditid idiopatických, resp. pravděpodobně virově podmíněných, je výše uvedený soubor vyšetření dostačující ke stanovení správné diagnózy a k identifikaci rizikových pacientů, kteří by měli být hospitalizováni. Ostatní vyšetření doplňujeme pouze v případě podezření na jinou než idiopatickou etiologii perikarditidy. Při suspekci na systémové, autoimunitní onemocnění stanovujeme hladinu antinukleárních protilátek a revmatoidního faktoru. Tuberkulinový kožní test nebo QuantiFERON-TB test provádíme při podezření na tuberkulózní zánět osrdečníku. U bakteriální perikarditidy odebíráme opakovaně hemokultury [3]. Punkce perikardu, tj. perikardiocentéza, je z diagnostických důvodů indikována u velmi suspektní purulentní, tuberkulózní a neoplastické perikarditidy. Dále je doporučováno její zvážení minimálně u středně velkých perikardiálních výpotků nejasné etiolo-

gie, perzistujících po více než 1 týdnu medikamentózní terapie [4].

Mezi akutní komplikace akutní perikarditidy patří rozvoj srdeční tamponády, resp. následný vznik rekurentní perikarditidy. Chronickou komplikací je pak možný přechod do konstriktivní perikarditidy s nejvyšším rizikem u bakteriální a tuberkulózní perikarditidy. Prognóza je u akutní perikarditidy závislá na její etiologii. Obecně příznivou prognózu má idiopatická perikarditida; naopak purulentní a tuberkulózní perikarditida jsou zatíženy nemalou mortalitou. Neoplastická perikarditida je samozřejmě vždy spojena s nedobrou prognózou postižených jedinců [11].

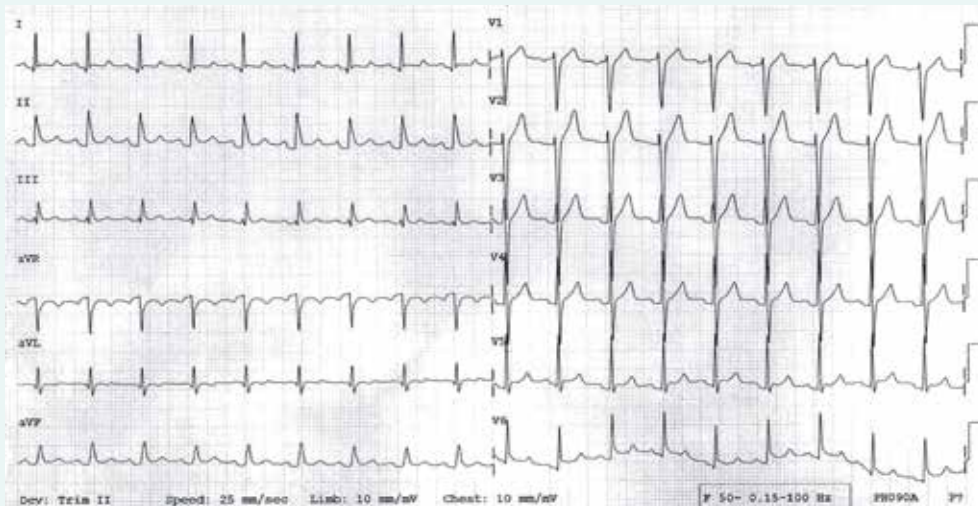
Léčba

V léčbě je u všech typů akutní perikarditidy po dobu trvání obtíží indikován klid na lůžku. Restrikce fyzické zátěže je pak doporučována do normalizace laborator-

Obr. 2. Echokardiografický náález velkého perikardiálního výpotku (šipka) inferolaterálně u levé komory v parasternální projekci na krátkou osu



Obr. 1. EKG náález u nemocného s akutní perikarditidou: patrný jsou difúzní, vzhůru konkávní elevace ST úseku, doprovázené depresemi úseku PR (1. fáze EKG změn)



ních hodnot, resp. EKG a echokardiografických nálezů, u sportovců minimálně 3 měsíce. V případě perimyokarditidy je pak, podobně jako u myokarditidy, doporučována absence větší fyzické zátěže, včetně sportovní, po dobu 6 měsíců. Nekomplikované případy akutní idiopatické perikarditidy je možné léčit ambulantně, k hospitalizaci indikujeme nemocné, u nichž jsou přítomny známky vyššího rizika nebo podezření na jinou než idiopatickou, resp. virovou etiologii. Mezi známky vyššího rizika patří febrilie, subakutní průběh, přítomnost velkého perikardiálního výpotku, známky tamponády, absence reakce na obvyklou terapii nesteroidními antiflogistiky, dále akutní trauma, myoperikarditida imunodeficiency a léčba antikoagulancii [4].

Kombinace nesteroidních antiflogistik či kyseliny acetylsalicylové s kolchicinem představují první linii léčby nejčastější akutní idiopatické perikarditidy. Začínáme podáváním vysokých, útočných dávek protizánětlivých léků a po odeznění bolesti, resp. normalizaci hodnot CRP je postupně snižujeme, jak je shrnuto v tab. 2. Tuto léčbu zpravidla doplňujeme podáváním inhibitorů protonové pumpy kvůli ochraně žaludeční sliznice. Nejlepší bezpečnostní profil vykazuje ibuprofen, nicméně u nemocných s ICHS představuje lék volby kyselina acetylsalicylová. U jedinců bez anamnézy ICHS je též možné podávat jako empirickou protizánětlivou léčbu indometacin [4]. Kolchicin zkracuje dobu trvání bolestí na hrudi a především významně snižuje riziko následných rekurencí perikarditidy. Podáváme je od počátku léčby po dobu 3 měsíců. Při léčbě kolchicinem je potřeba pravidelně kontrolovat krevní obraz, aktivitu kreatinkinázy a jaterní enzymatický soubor, neboť může mít myelotoxický, myotoxický a hepatotoxický účinek. Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě kolchicinem je vznik průjmu. Jedná se však o negativní účinek, který se obvykle vyskytuje při daleko

vyšším dávkování kolchicinu, např. v léčbě dny; při terapii perikarditidy jsou tyto nežádoucí účinky vzácné. Zvýšenou pozornost je v tomto ohledu nutné věnovat nemocným s chronickou renální insuficiencí, u nichž dochází ke zvýšení hladin kolchicinu, podobně jako při současné léčbě léky interferujícími s cytochromem P450 3A4 a P-glykoproteinem, např. makrolidy [12,13].

Pokud i při výše uvedené terapii nesteroidními antiflogistiky či kyselinou acetylsalicylovou v kombinaci s kolchicinem perzistují obtíže pacienta a zvýšené hladiny CRP, přistupujeme k léčbě kortikoidy, opět od počátku v kombinaci s kolchicinem [4]. Byť jejich podávání vede k rychlému ústupu bolesti a známek zánětu, využíváme je až jako léčbu 2. linie, neboť velmi výrazně zvyšují riziko rekurencí. V první linii jsou indikovány jen v případech autoimunitně navozené perikarditidy u systémových onemocnění, uremické perikarditidy, a dále pokud nelze podávat nesteroidní protizánětlivé léky či kyselinu acetylsalicylovou. Kortikoidy je možné též podávat v těhotenství a po dobu laktace. V léčbě akutní perikarditidy užíváme nízké až střední účinné dávky prednisonu, a to do vymizení symptomů a normalizace hodnot CRP s následným pozvolným snižováním dávek k zabránění rekurencí, stejně jako u léků 1. linie (tab. 2). K lokálnímu intraperikardiálnímu podání kortikoidů je možné sáhnout ve velmi vzácných případech perzistentní autoimunitní perikarditidy [14].

Ostatní formy akutní perikarditidy je nutné léčit cíleně dle jejich etiologie. U bakteriální, purulentní perikarditidy je zásadní časně provedení perikardiocentézy, resp. spíše chirurgické drenáže perikardu subxifoidální perikardiotomií a mikroskopické a kulturační vyšetření perikardiálního výpotku. Antibiotická terapie je obvykle zahajována nečísleně kombinací antistafylokokového a aminoglykozidového antibiotika, a poté upravena dle kulturačních vyšetření. Kromě celkového je vhodné též intraperikardiální

Tab. 2. Protizánětlivá léčba akutní a rekurentní perikarditis. Upraveno podle [4,8]

lék	útočná dávka	délka podávání útočné léčby (kromě kolchicinu) – do vymizení symptomů, resp. normalizace CRP	snižování dávky
ibuprofen	600 mg 3krát denně (1 600–3 200 mg/den)	1. ataka: obvykle 1–2 týdny rekurence: obvykle 2–4 týdny	každé 1–2 týdny o 200–400 mg
kyselina acetylsalicylová	500–1 000 mg 3krát denně (1,5–4 g/den)	1. ataka: obvykle 1–2 týdny rekurence: obvykle 2–4 týdny	každé 1–2 týdny o 250–500 mg
prednison	0,2–0,5 mg/kg denně	1. ataka: obvykle 2 týdny rekurence: obvykle 2–4 týdny	každé 1–2 týdny o 10 mg denně, pokud je denní dávka > 50 mg každé 1–2 týdny o 5–10 mg denně, pokud je denní dávka 50–25 mg každé 2–4 týdny o 2,5 mg denně, pokud je denní dávka 15–25 mg každých 2–6 týdnů o 1,25–2,5 mg denně, pokud je denní dávka < 15 mg
kolchicin	0,5 mg 2krát denně (0,5 mg/den, pokud je váha < 70 kg)	1. ataka: 3 měsíce rekurence: 6–12 měsíců	

podání antibiotika. K prevenci organizace výpotku a následnému vývoji konstriktce lze využít intraperikardiální instilaci fibrinolytika. Při selhání výše uvedené léčby purulentní perikarditidy je nutné indikovat perikardektomii [4]. Tuberkulózní perikarditida je léčena po dobu minimálně 2 měsíců 4kombinací izoniazid, rifampicin, pyrazinamid a etambutol, s následnou 4měsíční terapií izoniazidem a rifampicinem. Vzhledem k vyššímu riziku vývoje konstriktce u tuberkulózní perikarditidy je stran její prevence vhodné zvážit intraperikardiální instilaci fibrinolytika či u HIV negativních pacientů podání vysokých dávek kortikoidů [4].

Akutní perikarditida u systémových onemocnění je léčena intenzifikací imunosupresivní léčby kombinovanou se symptomatickou terapií. Uremická perikarditida zpravidla rychle odeznívá po zahájení dialyzační terapie. U perikarditidy asociované s dialýzou je indikována intenzifikace dialyzační léčby. V léčbě akutních perikarditid sdružených do tzv. syndromu perikardiálního poškození v současnosti využíváme kombinovanou léčbu ibuprofenem či kyselinu acetylsalicylovou společně s kolchicinem, podobně jako v terapii idiopatické perikarditidy. V prevenci postperikardiotomického syndromu lze zvážit 1měsíční podávání kolchicinu [15]. Zde je nutné zdůraznit, že většina perikardiálních výpotků v pooperačních obdobích je asymptomatických, bez doprovodných známek zánětu, a v těchto případech není protizánětlivá terapie, včetně kolchicinu, indikována [4].

Velké výpotky při neoplastické perikarditidě jsou indikovány k drenáži perikardu, neboť perikardiocentéza je zatížena vysokým procentem rekurencí. U některých nádorů je možné intraperikardiální podání imunomodulačních léků, např. cisplatiny u bronchogenního karcinomu, dále lze lokálně instalovat sklerozující či cytotoxické agens. U radiosenzitivních nádorů lze využít iradiace. V nemocných s velkými recidivujícími perikardiálními výpotky maligní etiologie, které mají hemodynamický dopad, je vhodné vytvoření perikardiálního okna, přímé pleuroperikardiální komunikace, pomocí perkutánní balónekové perikardiotomie či chirurgického přístupu [16].

Rekurentní perikarditida

V éře před léčbou kolchicinem docházelo po první atace idiopatické perikarditidy k rekurencím zánětu až ve 30 % případů, což činí z rekurentní perikarditidy nejčastější komplikací akutní perikarditidy. Byť etiopatogeneze tohoto onemocnění není jasná, většinou je přepokládán autoimunitní původ. Velmi častá je u postižených nemocných neadekvátní léčba první ataky perikarditidy, tj. iniciační léčba kortikoidy, nízké dávkování útočných dávek antiflogistik či jejich rychlé snižování [13].

Manifestace a diagnostika

Diagnóza rekurentní perikarditidy je založena na anamnéze epizody akutní perikarditidy s rekurencí bolesti na hrudi perikarditického typu v odstupu alespoň 4 týdnů

od první ataky a přítomnosti jednoho z těchto kritérií: subfebrilie až febrilie, poslechový nález perikardiálního třetího šelestu, EKG známky konzistentní s diagnózou akutní perikarditidy (viz výše), přítomnost perikardiálního výpotku a zvýšení laboratorních markerů zánětu [4]. První symptomy se sice většinou objevují v odstupu mnoha měsíců od iniciační ataky, ke vzniku rekurentní perikarditidy však může dojít i v horizontu několika týdnů. Bolest při rekurenci je obvykle méně intenzivní než při první atace, což může působit diagnostické rozpaky. V těchto situacích, pokud jiné vyšetřovací metody nepřinášejí jasné závěry pro potvrzení či vyvrácení rekurence perikarditidy, je výhodné vyšetření magnetickou rezonancí – nález pozdního syčení perikardu kontrastní látkou velmi citlivě a specificky prokazuje recidivu akutního zánětu osrdečníku [17].

Stran prognózy není rekurentní perikarditida závažnou chorobou, velmi vzácné jsou případy srdeční tamponády či v dlouhodobém horizontu vývoje konstriktivní perikarditidy. Jedná se však o onemocnění, které výrazně limituje kvalitu života postižených jedinců, často s dlouhodobou pracovní neschopností, též její léčba patří mezi obtížnější a vyžaduje velkou trpělivost pacienta i lékaře.

Léčba

V terapii rekurentní perikarditidy postupujeme podle stejných zásad jako při léčbě první ataky. Do odeznění bolesti je indikován tělesný klid, následně omezení fyzické zátěže je podobné jako po akutní perikarditidě. Farmakologická léčba směřuje k ovlivnění symptomů, tj. především bolesti, a zároveň se snaží zabránit dalším rekurencím zánětu. Stejně jako v léčbě akutní perikarditidy nasazujeme útočné dávky nesteroidních antiflogistik či kyseliny acetylsalicylové v kombinaci s kolchicinem, který potencuje analgetický efekt a signifikantně redukuje riziko recidiv (tab. 2). Odlišností od iniciační ataky je daleko pozvolnější snižování dávek protizánětlivých léků, které trvá několik týdnů, a minimálně 6měsíční podávání kolchicinu. Při perzistenci či rekurenci bolesti je možné využít i kombinace antiflogistik. Pro gastroprotektu je samozřejmě léčba inhibitory protonové pumpy [4,18].

I v léčbě rekurentní perikarditidy představují kortikoidy až terapii 2. volby. Používáme je u nemocných s perikarditidou rezistentní na kombinovanou léčbu nesteroidními protizánětlivými léky s kolchicinem (tab. 2). Podobně jako u akutní perikarditidy je využíváme jako léky první linie v terapii rekurentní perikarditidy u jedinců se systémovým onemocněním a také, pokud je léčba nesteroidními antiflogistiky či kyselinou acetylsalicylovou kontraindikována. Útočné iniciační dávky prednisonu jsou podobné jako u iniciační ataky, velmi pozvolna je snižujeme, léčbu kombinujeme od počátku s kolchicinem, vše s cílem snížit riziko následných dalších rekurencí. U výrazně bolestivých forem perikarditidy můžeme k léčbě kortikoidy přidat nesteroidní antiflogistikum nebo kyselinu acetylsalicylovou [19]. Při kombinované terapii pak vždy snižujeme a ná-

sledně vysazujeme jen jeden lék, typicky nejprve nesteroidní protizánětlivou léčbu, následně prednison. Kolchicin v léčbě ponecháváme minimálně 6 měsíců od odeznění bolestí a normalizace markerů zánětu, vysazujeme jej vždy jako poslední [4].

Při selhání výše uvedené farmakoterapie, resp. pokud je nutná dlouhodobá léčba kortikoidy, která má své obecně známé nežádoucí účinky, přistupujeme k léčbě 3. linie, kterou představuje podávání azatioprinu, intravenózní aplikace imunoglobulinů či terapie rekombinantním antagonistou receptoru IL1 β anakinrou, která je však velmi drahá. Léčba rekurentní perikarditidy by i z tohoto pohledu měla být vedena ve specializovaném kardiocentru. Ultimum refugium v léčbě rekurentní perikarditidy, zcela rezistentní na farmakologickou terapii, představuje provedení perikardektomie [4].

Literatura

1. Sheith S, Wang DD, Kasapis C. Current and emerging strategies for the treatment of acute pericarditis: a systematic review. *J Inflamm Res* 2010; 3: 135–142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/JIR.S10268>>.
2. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004; 363(9410): 717–727. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15648-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15648-1)>.
3. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(7): 587–610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.002>>.
4. Adler Y, Charron P, Imazio M et al. 2015 Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015; 36(42): 2921–2964. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>>.
5. Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. *Heart* 2011; 97(22): 1882–1892. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300054>>.
6. Gunukula SR, Spodick DH. Pericardial disease in renal patients. *Semin Nephrol* 2001; 21(1): 52–56.
7. Renfrew R, Buselmeier TJ, Kjellstrand CM. Pericarditis and renal failure. *Annu Rev Med* 1980; 31: 345–360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.me.31.020180.002021>>.
8. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(3): 308–317. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283524fbc>>.
9. Spodick DH. Electrocardiogram in acute pericarditis. Distributions of morphologic and axial changes by stages. *Am J Cardiol* 1974; 33(4): 470–474. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90603-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(74)90603-1)>.
10. Klein AL, Abbata S, Agler DA et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(9): 965–1012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.023>>.
11. Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW. Pericardial Diseases. *Curr Probl Cardiol* 2012; 37(3): 75–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2011.10.002>>.
12. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005; 112(13): 2012–2016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738>>.
13. Imazio M, Brucato A, Cemin R et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1522–1528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208536>>.
14. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoimmune reactive pericardial effusion with triamcinolone: the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 2002; 23(19): 1503–1508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/ehj.2002.3152>>.
15. Imazio M, Trincherio R, Brucato A et al. COLchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2010; 31(22): 2749–2754. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq319>>.
16. Imazio M, Spodick DH, Brucato A et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 2010; 121(7): 916–928. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844753>>.
17. Imazio M, Trincherio R, Shabetai R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med* 2007; 8(6): 404–410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2459/01.JCM.0000269708.72487.34>>.
18. Imazio M, Brucato A, Cemin R et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 155(7): 409–414. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359>>.
19. Imazio M, Brucato A, Trincherio R et al. Corticosteroid therapy for pericarditis: a double-edged sword. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(3): 118–119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio1094>>.

prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D.

✉ tpalec@lf1.cuni.cz

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 26. 12. 2018

Přijato po recenzi 23. 9. 2019

Profylaxe infekční endokarditidy – nekonečný příběh s pestrou minulostí, neurčitou přítomností a nejasnou budoucností

Pavel Gregor

Kardiocentrum, III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Názory na prevenci infekční endokarditidy (IE) se v posledních letech zásadně změnily. Je možno pozorovat postupný odklon od podávání antibiotické profylaxe, a to jak pokud jde o spektrum výkonů, tak i profil osob, u nichž je indikována. Krajním případem je v některých zemích odmítnutí veškeré antibiotické profylaxe u všech pacientů i všech výkonů. Koncizní závěry poskytují především evropská doporučení. K profylaxi se v současnosti dobře doporučují nemocní s nejvyšším stupněm rizika – především chlopenní protézy, některé komplexní vrozené srdeční vady, všité paliativní zkraty, konduity či protézy a stavy po prodělané IE. Profylaxe by se měla provádět před stomatologickými zákroky s narušením dásní a před implantacemi kardiostimulátorů a podobných přístrojů (implantabilních kardioverterů defibrilátorů – ICD). Profylaxe se provádí amoxycilinem nebo ampicilinem 2 g 30–60 min před zákrokem, u alergie na penicilin se doporučuje klindamycin, před implantacemi kardiostimulátorů či ICD se podávají cefalosporiny I. generace nebo vankomycin. Pečlivá ústní hygiena s pravidelnými stomatologickými kontrolami by měly být základní zásadou u rizikových nemocných stejně jako přísné sterilitní provádění všech rizikových výkonů.

Klíčová slova: antibiotická profylaxe infekční endokarditidy – infekční endokarditida – rizika infekční endokarditidy

Prophylaxis for infective endocarditis – an endless story with a colorful past, an uncertain presence and unclear future

Summary

Opinions on the prevention of infective endocarditis (IE) have significantly changed in recent years. A gradual departure from antibiotic prophylaxis can be observed, both in terms of the spectrum of procedures and the profile of individuals in whom it is indicated. The extreme case is the rejection of all antibiotic prophylaxis in all patients and for all procedures in some countries. Concise conclusions are primarily provided by European recommendations. Patients at the highest risk are currently recommended for prophylaxis; this in particular concerns valvular prostheses, some complex congenital heart defects, sewn palliative shunts, conduits or prostheses, and conditions after IE. Prophylaxis should be administered before dental procedures involving manipulation of the gums and before implantation of pacemakers and similar devices (Implantable Cardioverter Defibrillator – ICD). Prophylaxis is administered with 2 grams of amoxicillin or ampicillin given within 30–60 min before the procedure, in case of penicillin allergy clindamycin is recommended, before implantation of pacemakers or ICD are given first-generation cephalosporins or vancomycin. Proper oral hygiene and regular dental checkups should be the basic rule for at-risk patients as well as strictly sterile performance of all risk involving interventions.

Key words: antibiotic prophylaxis of infective endocarditis – infective endocarditis – risks related to infective endocarditis

Úvod

Infekční endokarditida (IE) je velmi závažná choroba. U neléčených pacientů má úmrtnost 100 %, hospitalizační mortalita se pohybuje kolem 20 %, a to i přes současnou úroveň její diagnostiky a léčby, včetně kardiocirurgické

[1,2]. Ani výskyt IE není zanedbatelný, a to se týká i České republiky [3,4]. Data z rozsáhlé francouzské studie ukazují, že se vyskytuje v počtu 33,8 na 1 milion obyvatel [5].

Již ze vzdálenější minulosti je známo, že může existovat možnost její antibiotické profylaxe (AP), první do-

poručení AHA (American Heart Association) jsou z roku 1955 [6]. Předpoklad, že se bakterie mohou dostat do krevního oběhu po invazivních stomatologických zákrocích, byl však poprvé formulován již v roce 1923 Lewisem a Grantem a poté potvrzen v roce 1935 Okellem a Elliottem, kteří prokázali viridující streptokoky u 61 % nemocných po extrakci zubu [7]. Na možnost příznivého ovlivnění bakteriemie po profylaxi sulfonamidů poprvé upozornil Long v roce 1939, příznivý vliv antibiotik (penicilinu) na bakteriemii po extrakci zubu prokázal Hirsch v roce 1948 [7].

Guidelines

Výše uvedená první guidelines AHA [6] doporučovala profylaxi IE u porematických a vrozených vad při extrakci zubů, tonzilektomii, porodu a při operacích gastrointestinálního a močového traktu, a to intramuskulární aplikací penicilinu 500 000–600 000 j 24 hod před zákrokem a dalších 5 dnů po něm s navýšením o 250 000 j v den operace [8,9]. V dalších guidelines AHA v 60.–70. letech minulého století byl ze stavů vyžadujících AP vypuštěn porod. Do profylaxe byl zaveden G-penicilin 1 000 000 j spolu se streptomycinem 1 g nitrosvale, perorálně podávaná AP se uplatňovala jen zcela výjimečně [8–10].

V tomto směru znamenalo přelom až stanovisko BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy), které doporučilo 3 g amoxycilinu v jediné perorální dávce 1 hod před zákrokem jako prevenci IE [11] a současně otevřelo cestu k podobnému typu profylaxe IE i v jiných, následujících doporučeních, ať již AHA nebo Evropské kardiologické společnosti (ESC). Soustřeďovala se na široké spektrum nemocných s rizikem IE postupujících nejrozličnějšími výkony. Sami jsme kupř. v našich kardiologických monografiích z 90. let 20. století doporučovali podle tehdy platných guidelines podávání AP u všech ohrožených nemocných podstupujících výkony v dutině ústní, urogenitální oblasti, GIT, pojivové tkáni včetně kůže, dýchacích cestách (včetně bronchoskopie), tonzilektomii, a to amoxicilinem 3 g 1 hod před a poloviční dávkou 4–6 hod po výkonu (u některých zákroků ještě s gentamicinem) [12–14].

V polovině 90. let 20. století došlo s využitím některých evropských národních společností k publikaci skupiny expertů tzv. Evropského konsensu. Ten navrhl dělení na stavy s vysokým (chlopenní protézy, vrozené srdeční vady s cyanózou, IE v anamnéze) a nízkým rizikem IE (chlopenní vady). Doporučovalo se podávat amoxycilin 2 g p.o. (klindamycin 600 mg při alergii na penicilinová antibiotika) před výkony v ústech, jícnu, mandlích a při urologických výkonech [15]. O 2 roky později vydala podobné stanovisko i AHA [16], která doporučila perorální podávání stejných antibiotik, a to schválila i ESC ve svých pozdějších guidelines [17].

V letech 2007–2008 vznikla ve Velké Británii instituce NICE (National Institute for Health and Care Excellence), která přišla s naprosto zásadní změnou v dosavadních zvyklostech [18]. Ta spočívala v doporučení

nepodávat antibiotickou profylaxi u žádného pacienta před žádným výkonem! Toto revoluční doporučení jistě znamenalo velké zjednodušení dosavadní praxe spolu s jistým ekonomickým přínosem, setkal se však současně i s velkou nedůvěrou u části stomatologů i kardiologů, kteří tato doporučení odmítli respektovat.

Guidelines AHA byla v roce 2007 zcela odlišná [19]. AP doporučovala (podobně jako předtím BSAC) pouze u nemocných s nejvyšším rizikem IE, a to u stomatologických výkonů, zatímco pro ostatní zákroky (gastrointestinální, gynekologické, urologické) ji nevyžadovala. Podobným způsobem zareagovala i Evropská kardiologická společnost [20]. Švédsko bylo jedinou výjimkou z evropských zemí, která se přiklonila k britským doporučením NICE.

Jaký dopad měly výše uvedené změny guidelines na výskyt IE? Pokud šlo o doporučení AHA, starší práce v americké populaci většinou neprokázaly v 9měsíčním sledování žádný dopad na počet hospitalizací pro IE [21]. Výsledky sledování výskytu IE způsobených viridujícím streptokokem však byly rozporuplné. Některé neprokazovaly jejich vzestup [22,23], u ostatních však byly výsledky přesně opačné s nárůstem incidence streptokokových IE [24]. Všechny tyto výsledky je však nutno hodnotit s velkou opatrností, především s ohledem na malé soubory nemocných, krátkou dobu sledování a přítomnost různých rizikových skupin se stomatologickými zákroky různého stupně invazivity. Rozsahem souboru a délkou sledování se vymykala pouze kanadská studie, sledující výskyt IE mezi lety 2002–2013 [25]. Přestože nebyla zaznamenána jasně zvýšená incidence IE od zavedení amerických doporučení, v roce 2007 byl zastaven trend postupného snižování výskytu streptokokových IE, který byl do té doby patrný.

Jaká byla situace po změně britských guidelines NICE? Počáteční zprávy nesvědčily pro zvýšení incidence IE [26], šlo však o menší studie, navíc ve více než 1/5 případů bylo pokračováno v zavedené antibiotické profylaxi z důvodu nedůvěry části lékařů k příliš radikálnímu doporučení NICE. Z pozdějších výsledků však bylo jasně patrné, že docházelo k postupnému nárůstu incidence IE ruku v ruce s dále se zvyšujícím počtem osob bez profylaxe IE antibiotiky [27]. V roce 2013 byl zaznamenán v Anglii nárůst 419 případů IE ročně oproti očekávání z dřívější doby před NICE [26]. Týkalo se to především osob s vysokým rizikem ($p < 0,001$), ale méně i s nižším rizikem IE ($p < 0,01$), což by mohlo do jisté míry upozorňovat na možný benefit antibiotické profylaxe i u osob bez nejvyššího rizika IE.

Vývoj „kauzy NICE“ v posledních 2 letech nebyl vcelku neočekávaný. Po tlaku, který začali vyvíjet kardiologové, stomatologové, ale i pacienti a někteří politici, došlo k zmírnění doporučení v tom smyslu, že AP není nadále „odpírána“ rutinně všem osobám před stomatologickými zákroky, ale na základě úvahy odpovědných lékařů (kardiologové, stomatologové) je možno ji pacientům podat [7]. Bylo současně navrženo řídit se zavedenými kritérii ESC z roku 2015 [7,28,29].

Jaká je ekonomická efektivita profylaxe IE? K zabránění vývoje 1 případu IE je třeba podat antibiotikum u 277 osob [27]. Problémy AP mohou existovat, je ale jasné, že NICE je výrazně nadhodnocuje. První je možnost vedlejších účinků léků – ta je však u amoxicilinu zcela zanedbatelná a týká se prakticky pouze případů alergií, u klindamycinu je také malá. Další se týká ekonomické náročnosti – ta je však při podávání jediné dávky nepříliš podstatná a její zanedbatelnost vynikne především při srovnání s cenou léčby již rozvinuté IE. Třetí je teoretická možnost vzniku rezistence na antibiotickou léčbu. I když v této oblasti nemáme dostatek relevantních dat z literatury, nebezpečnější se však zdá především podávání nižších dávek antibiotik po dobu několika dní spíše než jediné vysoké dávky baktericidního antibiotika amoxicilinu [7].

Posledních několik let se doporučení antibiotické profylaxe soustřeďují na výkony v dutině ústní [28,29]. U stomatologických výkonů souvisejících s narušením integrity dásní a při běžné denní aktivitě v dutině ústní se bakteriémie se může vyskytovat v širokém rozmezí 10–100 % [30], má však jiný dopad na rozvoj IE u populace zcela zdravé, jiný u populace z hlediska IE rizikové. Vyjádřeno v číslech: riziko IE při stomatologických zákrocích na dásních je 1 na 14 000 000 u běžné populace, zatímco u osob s již prodělanou IE dramaticky narůstá na počet 1 na 95 000 [31,32]. Na druhou stranu, přechodná bakteriémie vzniká i u zcela banálních činností, jako je čištění zubů a žvýkání. U osob s nedostatečnou ústní hygienou se může bakteriémie objevit dokonce i bez závislosti na jakýchkoli zákrocích a manipulacích v ústech. Velkému počtu v současnosti diagnostikovaných IE žádná z jasně zjištěných příčin bakteriémie nepředchází, bakteriémie může být tedy zcela odlišného původu [33]. Pokud vznikne u osob s řádnou profylaxí, nabízí se jistě otázka, zda tato AP funguje.

V rámci postupující restrikce antibiotické profylaxe u IE, která se postupně soustředila na pacienty a výkony s nejvyšším rizikem s požadavkem dodržování ústní hygieny a pravidelných stomatologických kontrol [34], se tento stav stabilizoval i v evropských doporučeních [28]. Evropská guidelines představují vyvážený dokument, který odsovává přehnaně radikální britská doporučení eliminující veškerou profylaxi a stavící se do opozice proti „zbytku světa“ [1].

Současná švédská práce však může vnést závažnou nejistotu v otázce, zda je profylaxe IE skutečně indikována pouze před stomatologickými zákroky a zda se nemáme obávat vzniku IE i u jiných zákroků [35]. Z roz-

sáhlé analýzy případů IE bylo nalezeno vysoké relativní riziko u předcházející punkce kostní dřene (RR 4,33) a transfúze krve (RR 5,50) – tedy spíše typických „sterilních“ zákroků [36]. Bez nebezpečí není ani bronchoskopie (RR 5,0), koronarografie (RR 4,75), hemodialýza (RR 4,33) a celá řada dalších zákroků včetně aortokoronárního bypassu [35].

Rizikové faktory

Problematika pojmů rizikový pacient a rizikový zákrok zaslouží ještě další, upřesňující poznámky.

Rizikové pacienty z hlediska IE lze rozdělit podle evropských doporučení do 3 kategorií [28]:

- chlopní protézy nebo jiný protetický materiál užitý ke korekci chlopní vady, nově se sem řadí i pacienti s TAVI
- nemocní po prodělané IE
- vrozené vady cyanotické bez chirurgické korekce nebo s reziduálními zkraty, implantované paliativní zkraty, konduity nebo jiné protézy; dále vrozené srdeční vady ošetřené protetickým materiálem do 6 měsíců (po 6 měsících dojde k endotelizaci a profylaxe již není nutná), přetrvávající zkraty po implantaci nejrůznějších materiálů katetrizační nebo kardiokirurgickou cestou

V amerických doporučeních se sem zařazují i pacienti po srdečních transplantacích, u nichž se rozvine porucha chlopně [37], pro tuto indikaci však není jasná opora v důkazech a ESC ji nedoporučuje [28].

Nelze však v této souvislosti opominout fakt, že nejvíce případů IE vzniká u nemocných bez jakékoli preexistující srdeční choroby [1,5]. Nejvyšší riziko IE mají starší nemocní – maximum výskytu je u osob mezi 75 a 79 lety, u kterých je až 10krát častější, zejména u mužů [1,5]. Je též častější u polymorbidních nemocných (hypertenze, diabetes mellitus, nemocní na chronické hemodialýze) [1].

Mezi **rizikové zákroky** z hlediska IE patří především **stomatologické výkony**, při nichž dochází k manipulaci s dásněmi, periapikálními strukturami, dále při jakémkoli jiném narušení integrity sliznice (její perforace) [16,28]. Zákroky na respiračním, gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu, na kůži a měkkých tkáních do této kategorie nepatří a profylaxe se zde rutinně neprovádí – výjimku mohou tvořit vysoce riziková nemocní, u nichž se provádí zákrok s jasně předpokládanou infekcí – např. drenáž plicního abscesu apod [28,33].

Z některých novějších prací [1] vyplývá, že **implantovaný pacemaker** nebo ICD může představovat z hlediska

Tab. Profylaxe u stomatologických rizikových zákroků dle ESC. Upraveno podle [28]

jedna dávka 30–60 min před zákrokem		
	dospělí	děti
amoxicilin nebo ampicilin	2 g p.o. nebo i.v.	50 mg/kg p.o. nebo i.v.
klindamycin*	600 mg p.o. nebo i.v.	20 mg/kg p.o. nebo i.v.

* podává se při alergii na penicilin nebo ampicilin

IE větší riziko než se původně myslelo. V recentní rozsáhlé multicentrické mezinárodní prospektivní studii [38] založené na sledování 2 760 nemocných se tento typ IE našel u 177 pacientů (více než 6 %). Převládala infekce stafylokokem (zlatý stafylokok v 35 %, koaguláza-negativní stafylokok 32 %). Časté bylo současné postižení chlopenních struktur (především trikuspidální chlopně), hospitalizační mortalita byla v těchto případech téměř 15 %, 1roční 23 % [38]. Významně lepší 1leté přežití měli nemocní, u nichž byl celý systém již při 1. hospitalizaci odstraněn (20 %) ve srovnání s těmi, jimž byl ponechán [38]. Výskyt IE u implantovaných přístrojů narůstá i v ČR, především s vysokým a stále se zvyšujícím počtem těchto výkonů [39].

Přínos profylaxe

Bylo prokázáno, že antibiotická profylaxe může poskytnout nemocným před těmito implantacemi skutečně reálnou ochranu. Vyplývá to z rozsáhlé prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studie [40]. 1 000 nemocných bylo před implantací randomizováno do větve s profylaktickým podáváním intravenózního cefazolinu a větve placebové. Studie, plánovaná původně na 6 měsíců, musela být předčasně přerušena pro významně vyšší počet infekcí v placebové skupině, výsledky následně ovlivnily i doporučení AHA, která byla doplněna doporučením profylaxe před těmito výkony [41]. V současnosti se doporučuje před implantacemi podávání protistafylokokových antibiotik, a to cefalosporinů I. generace (cefazolin 2 g i.v. 1 hod před výkonem), u alergií na cefalosporiny pak nejčastěji vankomycin ev. teicoplanin nebo daptomycin [1,28,29,39,41].

Jak provádět rutinní profylaxi IE, je shrnuto v tab. Veškerá uvedená antibiotika se podávají 30–60 min před stomatologickým výkonem, a to v jediné dávce [28], AP je zaměřena především proti streptokokům v ústech.

Profylaxi lze provádět i při jiných než stomatologických zákrocích, jak bylo výše uvedeno. Jedná se nejčastěji o profylaktické podání před implantací kardiostimulátoru nebo ICD (viz výše). U drenáže plicních abscesů, zákroků při kožních abscesech nebo u jiných hnisavých afekcích se doporučuje protistafylokokový penicilin nebo cefalosporin, u MRSA vankomycin. Anti-enterokokové antibiotikum se podává při výkonech na gastrointestinálním traktu (ampicilin, amoxicilin, vankomycin). Piercing nebo tetování se u nemocných s výrazným rizikem IE spíše nedoporučují, byla však popsána i možnost vzniku IE po piercingu jazyka [42]. AP se však v těchto případech nedoporučuje, pokud se postupuje přísně asepticky, názory se však jistě mohou dále vyvíjet. Celkově je nutno mít vždy na paměti, že většina současných doporučení vychází ze závěrů a konsenzu expertů nebo z observačních či experimentálních studií, které nejsou výsledkem medicíny založené na důkazech. Je tedy možné, že nás opět čeká v budoucnu změna v doporučeních, i když zatím nelze jednoznačně říci, v jakém směru by mohla být tato změna vyjádřena [1,34]. Spíše se však v posledních letech zdá, že přibývají názory směrem k rozšíření AP i na stavy, dříve považo-

vané za nízkorizikové (např. bikuspidální aortální chlopně či prolaps mitrální chlopně [43]) a že by se tradiční dřívější rizikové kategorie IE měly dále modifikovat ve smyslu rozšíření stavů naplňujících požadavek vyššího rizika [44,45].

Závěr

Závěrem je nutno uvést, že názory na prevenci IE se v posledních letech zásadně změnily a „prevention is not as simple as in the good old days“ [2]. Celý trend za řadu posledních desetiletí by se dal charakterizovat jako postupný ústup podávání antibiotické profylaxe, a to jak pokud jde o spektrum výkonů, tak i počet a délku podávání, ale i profil osob, u nichž je indikována. V jisté pomyslné sinusoidě se přiblížilo toto podávání téměř k nule (alespoň v některých zemích), aby se pomalu opět vracelo do současné převahy názorů, které jsou vyjádřeny v evropských doporučeních. K profylaxi se v současnosti době doporučují nemocní s nejvyšším stupněm rizika infekční endokarditidy – především chlopenní protězy, některé komplexní vrozené srdeční vady, vřité paliativní zkraty, konduity či protězy a stavy po prodělané IE. Profylaxe by se měla provádět před stomatologickými zákroky s narušením dásní a před implantacemi kardiostimulátorů a podobných přístrojů (ICD). Profylaxe se provádí amoxycilinem nebo ampicilinem 2 g 30–60 min před zákrokem, u alergií se užívá klindamycin, před implantacemi kardiostimulátorů či ICD se podávají cefalosporiny I. generace nebo vankomycin. Pečlivá ústní hygiena s pravidelnými stomatologickými kontrolami by měla být základním preventivním předpokladem u nemocných s rizikem IE a pochopitelně i úzkostlivě sterilní provádění všech rizikových procedur (implantace pacemakerů aj).

Literatura

1. Chirouze C, Hoen B, Duval X. Infective endocarditis prophylaxis: moving from dental prophylaxis to global prevention? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(9): 2089–2095. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-012-1564-3>>.
2. Wang A. The changing epidemiology of infective endocarditis. The paradox of prophylaxis in the current and future eras. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(22): 1977–1978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.030>>.
3. Beneš J, Baloun R, Džupová O. Endokarditidy 2007. Výsledky multicentrické studie o výskytu a vlastnostech infekční endokarditidy. *Vnitř Lék* 2011; 57(2): 147–154.
4. Gregor P. Výskyt infekční endokarditidy a některé problémy její diagnostiky. *Vnitř Lék* 2011; 57(2): 130–131.
5. Selton-Suty C, Celard M, Moing V et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54(9): 1230–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis199>>.
6. [American Heart Association]. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955; 11: 317–320.
7. Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB et al. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19(2): 9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11908-017-0564-y>>.
8. [American Heart Association]. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infecti-

ons. *Circulation* 1960; 21(1): 151–155. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/01.CIR.21.1.151>>.

9. [American Heart Association Committee]. Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial endocarditis. *Circulation* 1965; 31: 953–954.

10. Kaplan EL, Anthony BF. [American Heart Association]. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1960; 21: 151–155.

11. [Report of working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy]. The antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Lancet* 1982; 2(8311): 1323–1326.

12. Gregor P, Widimský P, Anděl M et al. *Kardiologie v praxi*. Galén: Praha: 1994. ISBN 8085824078.

13. Gregor P, Widimský P et al. *Kardiologie*. 2. přepracované a rozšířené vydání. Praha, Galén 1999. ISBN 80–7262–021–5.

14. Beneš J, Gregor P, Mokráček A. Infekční endokarditida: doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe. *Cor Vasa* 2007; 49(11): K157–K171.

15. Leport C, Horstkotte D, Burckhardt D. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis from an international group of experts towards a European consensus. Group of Experts of the International Society for Chemotherapy. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl B): 126–131. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl_b.126>.

16. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96(1): 358–366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.96.1.358>>.

17. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(3): 267–276. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.008>>.

18. [National Institute for Health and Care Excellence (NICE)]. Prophylaxis against infective endocarditis. Secondary prophylaxis against infective endocarditis. 2008. Dostupné z WWW: <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg64>>.

19. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116(15): 1736–1754. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095>>. Erratum in *Circulation* 2007; 116(15): e376–7.

20. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30(19): 2369–2413. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp285>>.

21. Rogers AM, Schiller NB. Impact of the first nine months of revised infective endocarditis prophylaxis guidelines at a university hospital: so far so good. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(6): 775–710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2008.04.001>>.

22. Desimone DC, Tjeylch IM, de Sa DD et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation* 2012; 126(1): 60–64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281>>.

23. Pasquali SK, He X, Mohamad Z et al. Trends in hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J* 2012; 163(5): 894–899. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.002>>.

24. Pant S, Patel JN, Deshmukh A et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(19): 2070–2076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.518>>.

25. Mackie AS, Liu W, Savu A et al. Infective endocarditis hospitalizations before and after the 2007 American Heart Association Prophylaxis Guidelines. *Can J Cardiol* 2016; 32(8): 942–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.09.021>>.

26. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011; 342: d2392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2392>>.

27. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B et al. Incidence of infective endocarditis in England 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385(9974): 1219–1228. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62007-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62007-9)>.

28. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36(44): 3075–3128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>>.

29. Linhartová K, Beneš J, Gregor P. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy 2015. *Cor Vasa* 2016; 58(1): e107–e128. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.12.004>>.

30. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontology* 2000; 23: 127–135.

31. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7(1): 9–19.

32. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003; 47(4): 665–679.

33. Parrish A, Maharaj B. Prevention of infective endocarditis in developing countries – justifiable caution? *S Afr Med J* 2012; 102(8): 652–654.

34. Duval X, Delahaye F, Alla F et al. Temporal trends in infective endocarditis in the Context of prophylaxis guideline modifications. Three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(22): 1968–1976. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.029>>.

35. Januszky I, Gemes K, Ahnve S et al. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(24): 2744–2752. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.532>>.

36. Thornhill MH, Dayer MJ, Cahill TJ. Infective endocarditis after invasive procedures. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(24): 2753–2755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.533>>.

37. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118(8): 887–896. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190377>>.

38. Athan E, Chu VH, Tattevin P et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac device. *JAMA* 2012; 307(16): 1727–1735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.497>>.

39. Bínová J, Kubánek M, Sedláček K et al. Infekční endokarditida u intrakardiálních implantabilních přístrojů. *Interv Akut Kardiol* 2017; 16(4): 146–150.

40. de Oliveira JC, Martinelli M, D'Orio Nishioka SA et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2(1): 29–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.108.795906>>. Erratum in *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2(1): e1. D'Avila, Andre [added].

41. Baddour LM, Epstein AE, Ericsson CC et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121(3): 458–477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665>>.

42. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101(1): 114–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.07.054>>.

43. Zegri-Reitz I, de Alarcón A, Muñoz P et al. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve or mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(24): 2731–2740. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.534>>.

44. Chambers JB. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis. Widening the net? *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(24): 2741–2743. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.021>>.

45. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J* 2018; 39(7): 586–595. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx655>>.

prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.

✉ pavel.gregor@fnkv.cz

Kardiocentrum, III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 6. 3. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019

Zánětlivá onemocnění myokardu

Jan Krejčí, Hana Poloczková

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Mezi zánětlivá onemocnění srdečního svalu počítáme myokarditidu a zánětlivou kardiomyopatii, což je myokarditida spojená s dysfunkcí srdečního svalu. Příčiny zánětlivých postižení myokardu mohou být infekční, nejčastěji virové, a také neinfekční. Diagnostika je obtížná, klinické suspicium na tuto diagnózu lze stanovit na základě klinického obrazu a neinvazivních diagnostických metod, z nichž nejdůležitější je srdeční magnetická rezonance. Definitivní diagnóza je založena na histologickém a imunohistochemickém průkazu zánětu přímo ze vzorků srdečního svalu. Ty lze získat pomocí endomyokardiální biopsie, která je také zlatým standardem diagnostiky. Vyšetření biopsických vzorků umožní, kromě samotného průkazu zánětlivých změn, upřesnit jejich charakter a získanou tkáň lze rovněž vyšetřit na přítomnost infekčních agens v myokardu. Na podkladě nálezu lze potom odhadnout prognózu, načasovat další terapeutické kroky (zejména přístrojovou léčbu) a v některých případech podat specifickou léčbu.

Klíčová slova: diagnostika – endomyokardiální biopsie – imunosupresivní léčba – myokarditida – zánětlivá kardiomyopatie

Inflammatory myocardial disease

Summary

Inflammatory diseases of the heart muscle include myocarditis and inflammatory cardiomyopathy, which is myocarditis associated with a heart muscle dysfunction. The causes of myocardial inflammatory disorders may be infectious, most commonly viral, as well as non-infectious. Diagnosing is difficult, the clinical suspicion of this diagnosis can be established based on clinical picture and non-invasive diagnostic methods, the most important of which is cardiac magnetic resonance imaging. The definitive diagnosis is based on histological and immunohistochemical evidence of inflammation directly from heart muscle samples. These can be obtained by endomyocardial biopsy which is also the gold standard of diagnosis. In addition to the demonstration of inflammatory changes, the examination of biopsy specimens allows for specification of their character and the obtained tissue can also be examined for presence of infectious agents in the myocardium. Based on the findings it is then possible to estimate the prognosis, set the timing of further therapeutic steps (especially device-based therapy) and, in some cases, administer specific treatments.

Key words: diagnostics – endomyocardial biopsy – immunosuppressive treatment – inflammatory cardiomyopathy – myocarditis

Úvod

Myokarditidou rozumíme zánět srdečního svalu, který může mít řadu příčin infekčních i neinfekčních. Pokud se myokarditida prezentuje obrazem srdečního selhání a je doprovázena poruchou funkce srdečního svalu, označujeme ji jako zánětlivou kardiomyopatii (ZKMP). Dalšími manifestacemi jsou bolesti na hrudi, které mohou imitovat akutní koronární syndrom, a také arytmiické příznaky jako palpitace, závratě či synkopy [1–3].

ZKMP jsou nehomogenní skupinou onemocnění, takže se dnes někdy používá termín „syndrom zánětlivé kardiomyopatie“, což odráží různorodost možných etiologických příčin vedoucích k zánětlivému postižení srdečního svalu [4]. ZKMP má nejčastěji morfologický obraz dilatační kar-

diomyopatie (DKMP), do které může – a to i přes odeznění zánětu – v průběhu času vyústit. Je rovněž známo, že DKMP je nejčastější příčinou terminálního srdečního selhání vedoucího k srdeční transplantaci [5]. Myokarditida může být způsobena či indukována celou řadou podnětů, které mohou být infekční povahy (virové, méně často bakteriální nebo protozoální infekty), ale také neinfekční (např. myokarditidy doprovázející autoimunitní onemocnění nebo hypersenzitivita na některé noxy včetně řady farmak) [1–4,6–9].

V roce 2013 byl publikován Position statement Pracovní skupiny pro Onemocnění myokardu a perikardu Evropské kardiologické společnosti (ESC), který byl věnován problematice myokarditid [1]. Obsahuje dia-

gnostický algoritmus vycházející z klinického obrazu a neinvazivních diagnostických metod, na jehož podkladě je možné vyslovit klinické suspicium na myokarditidu (tab). Tento algoritmus bude zmíněn dále v textu. Současně zdůrazňuje roli invazivní diagnostiky založené na endomyokardiální biopsii (EMB), protože pro stanovení definitivní diagnózy je nezbytný histologický (či lépe současně imunohistochemický) průkaz zánětlivých změn v srdečním svalu [1,10].

Vyhodnocení vzorků myokardu umožňuje vedle samotné diagnózy myokarditidy také její přesnější klasifikaci podle typizace infiltrujících buněk či histologického charakteru lézí (např. lymfocytární, eozinofilní, obrovskobuněčnou, granulomatózní, nekrotizující, autoimunitní apod), což má důležité prognostické a terapeutické konsekvence.

Nedílnou a klíčovou součástí hodnocení biopstických vzorků je také pátrání po potenciálním infekčním agens v myokardu (v našich končinách jde zpravidla o viry), nejčastěji metodou polymerázové řetězové reakce (Polymerase Chain Reaction – PCR) [1–4,6–9,11–14].

Patofyziologie myokarditid

Patofyziologické mechanismy poškození srdečního svalu při myokarditidě vychází z experimentálních modelů virové myokarditidy. V posledních desetiletích byla pozorována změna zastoupení jednotlivých virů detekovaných v myokardu: původně zcela dominantně se vyskytující adenoviry a enteroviry byly vystřídány parvovirem B19 (PVB19) a lidským herpetickým virem 6 (HHV6) jakožto aktuálně nejčastěji izolovanými patogeny z myokardu postižených jedinců [15–17]. Na této skutečnosti je mimo jiné důležitý fakt, že zatímco enteroviry primárně postihují myocyty (a vedou tak k jejich přímému poškození), v případě PVB19 jsou infikovány endotelie cév, dochází k apoptóze a lýze endoteliálních buněk, což vede k vzniku endoteliální dysfunkce a indukci zánětlivé kaskády s konečnou poruchou mikrocirkulace a nekrotizací myocytů [18–21]. Nicméně v případě obou agens jde o vícestupňový proces, při němž se v první fázi vedle přímého

poškození myocytů či endoteliálních buněk viry na patofyziologii stavu podílejí nespecifické vrozené imunitní procesy. Ve druhé fázi, která nastupuje zpravidla s odstupem 2–4 týdnů po začátku onemocnění (a ve které také nejčastěji myokarditidu diagnostikujeme), je dominantní specifická imunitní reakce. Ta zahrnuje jak celulární, tak i protilátkami zprostředkovanou imunitní reakci, která často mívá autoimunitní rysy. Při rozvoji autoimunitních procesů se uplatňují 2 základní mechanismy – jednak to je zkřížená reaktivita virových epitopů a některých kardiálních struktur (tzv. molekulární mimikry), další možností je expozice původně nitrobuněčných struktur imunitnímu systému, ke které dochází po virem indukovaném poškození myocytů [22–24]. Třetí fáze onemocnění nastupuje po několika týdnech či měsících a v jejím průběhu může dojít k ústupu zánětu a úpravě ejekční frakce levé komory (EF LK), k čemuž dochází přibližně v 50–70 % případů (obvykle po předchozím odstranění virů z myokardu). Druhou, méně příznivou variantou je perzistující dysfunkce levé komory (LK) s vývojem obrazu DKMP. O vývoji onemocnění spolurozhoduje množství faktorů, např. míra iniciálního poškození myokardu, intenzita a délka zánětlivých změn či perzistence virů v myokardu, resp. pokračující virová replikace [6,8,25].

Je rovněž pravděpodobné, že nezbytnou podmínkou vzniku myokarditidy je jistá genetická dispozice – u převážné většiny jedinců se totiž po setkání s tzv. kardiotropními viry myokarditida nerozvine. Této teorii nasvědčuje také častější výskyt myokarditid v některých rodinách [7,23].

Epidemiologie

Přesný výskyt myokarditid je vzhledem ke složité definitivní diagnostice (navíc s odlišně užívanými diagnostickými kritérii) obtížné s jistotou určit. U mladých jedinců zemřelých náhlou smrtí byla sekčně myokarditida (histologicky definovaná) nalezena v širokém rozmezí pohybujičím se mezi 2–42 %. Starší práce využívající histologickou diagnostiku založenou na tzv. Dallaských kritériích uváděly výskyt biopsticky potvrzené myokar-

Tab. Diagnostické schéma pro klinickou diagnostiku myokarditidy

Diagnóza myokarditidy je pravděpodobná v přítomnosti	
▪ jednoho z klinických příznaků a alespoň jednoho diagnostického kritéria ▪ minimálně 2 diagnostických kritérií u asymptomatického jedince	
klinické příznaky	bolesti na hrudi
	příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
	arytmické příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)
diagnostická kritéria	EKG nálezy (atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)
	známky nekrózy myokardu (elevace troponinů či CK-MB)
	funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření (porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)
	tkáňová charakteristika při MRI vyšetření (naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časné a pozdní syčení myokardu gadoliníem)

ditidy v 9–16 % případů DKMP; novější studie ukazují, že až u 40 % nemocných s klinickou diagnózou DKMP lze imunohistochemicky zachytit myokarditidu, a jde tak vlastně o ZKMP [1–4,16,17,26].

Další zajímavou informací, kterou přinesla bioptická diagnostika kardiomyopatií, je častý průkaz virových nukleových kyselin v myokardu (v 60–80 % případů). Vzhledem k tomu, že některé viry (především PVB19) jsou často nalézány i u jedinců s normální funkcí LK, je význam jejich přítomnosti nejasný a tato problematika je předmětem intenzivního výzkumu. Zdá se pravděpodobné, že důležitou úlohu v případné patogenitě PVB19 a jeho etiologické roli při indukci myokarditidy může hrát nejen jeho samotná přítomnost v myokardu, ale především další faktory, jako je např. virová nálož, replikační aktivita virů, koinfekce dalšími viry, genetické pozadí, pohlavní rozdíly a jiné vnější vlivy [18–21,27].

Klinický obraz

Klinický obraz myokarditidy/ZKMP se pohybuje mezi prakticky asymptomatickým průběhem u mírně probíhajících forem onemocnění s menším rozsahem poškození myokardu na straně jedné, a těžkým fulminantním srdečním selháním s maligními arytmiemi na straně druhé. Někdy může být prvním projevem onemocnění náhlé úmrtí do té doby zcela zdravého jedince. Často zdůrazňovaný iniciální virový infekční u myokarditidy může proběhnout subklinicky, a jeho nepřítomnost v anamnéze tedy s jistotou možnost zánětlivého poškození myokardu nevylučuje. U mírnějších případů je průběh aktivní fáze méně dramatický, nicméně to nemusí automaticky znamenat lepší dlouhodobou prognózu [1–4,6–9]. Míra poškození myokardu v akutní fázi, resp. podíl reverzibilních a ireverzibilních změn, je jedním z důležitých faktorů pro možnost úpravy funkce LK srdeční v pozdějším období. Reverzibilita dysfunkce myokardu u větší části případů myokarditid potvrzuje, že poškození kontraktility LK není způsobeno v plném rozsahu trvalou ztrátou myocytů či integrity buněčné i mezibuněčné matrix. Iniciální poškození je tedy podmíněno také produkcí negativně inotropních mediátorů spojených se zánětem, jako jsou např. tumor nekrotizující faktor α , interferony či interleukiny [25,28]. To potvrzují i naše vlastní výsledky, které ukazují, že pokles zánětlivé aktivity v kontrolní biopsii je spojen se zlepšením systolické funkce LK [29].

Nejčastějším projevem myokarditidy je srdeční selhání. Může mít pozvolný nástup a jen mírné symptomy, mnohdy lze ale vidět i případy rychle vznikajícího kardiogenního šoku, kdy pouze implantace mechanické srdeční podpory či urgentní srdeční transplantace mohou nemocnému zachránit život. Tento scénář je typický pro fulminantní myokarditidu, u níž (pokud nemocný přežije akutní fázi) po několika málo týdnech může dojít k výraznému zlepšení či dokonce úplné normalizaci systolické funkce LK s velmi dobrou dlouhodobou prognózou [30]. Zdá se tedy, že z hlediska dlouhodobé prognózy je iniciální bouřlivá imunitní reakce

příznivým faktorem. Jinou klinicky rychle progredující a prognosticky závažnou formou myokarditidy je obrovskobuněčná myokarditida. Tento typ myokarditidy má vysokou mortalitu; pokud je ovšem léčen agresivní kombinovanou imunosupresivní léčbou, je prognóza výrazně lepší. Přesto může být často jediným řešením tohoto stavu srdeční transplantace; zajímavostí je, že byly popsány případy rekurence choroby v transplantovaném srdci [31,32].

Dalším klinickým scénářem je manifestace myokarditidy bolestmi na hrudi, které mohou připomínat anginu pectoris. Nemocní jsou často přivezeni na katetrizační sál k vyloučení akutního koronárního syndromu (zejména pokud je navíc přítomna elevace markerů myokardiálního poškození a pokud jsou při současném poškození perikardu přítomny elevace ST úseku na EKG). Normální nález na koronárních tepnách a vyloučení jiné nekardiální patologie v takových případech vede k úvaze o možné myokarditidě [33].

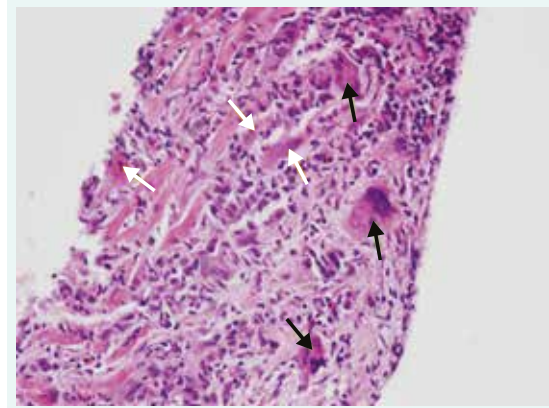
Třetí dominující obtíž, která nemocného přivede k lékaři, mohou být arytmiické příznaky. Aritmie mohou být supraventrikulární, tak komorové: závažné komorové arytmie či přítomnost atrioventrikulárních bloků vyššího stupně upozorňují na možnost obrovskobuněčné myokarditidy (obr. 1), srdeční sarkoidózy či boreliové myokarditidy.

Z hlediska prognózy bylo popsáno, že případy s příznaky srdečního selhání – tedy ty, které hodnotíme jako zánětlivé kardiomyopatie – mají horší prognózu než případy projevující se bolestmi na hrudi nebo přítomností arytmií [26].

Diagnostika myokarditidy

Stanovení diagnózy myokarditidy bylo zejména v minulosti velmi obtížné a často spojené se značnou mírou nejistoty. I dnes, kdy máme k dispozici řadu moderních diagnostických metod, zůstává mnohdy tato diagnóza diagnózou per exclusionem. Ve zmíněném Position statement ESC jsou uvedena diagnostická kritéria

Obr. 1. Obrovskobuněčná myokarditida (hematoxylin-eozín, zvětšení 200krát). Zapůjčeno z archivu MUDr. V. Žampachové z Ústavu patologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně



pro klinickou diagnózu myokarditidy, která se opírá o přítomnost některého z výše uvedených symptomů (srdeční selhání, bolesti na hrudi, arytmiické příznaky) v kombinaci s patologickým nálezem z neinvazivních vyšetřovacích metod (EKG, holterovské monitorování EKG, echokardiografie, magnetická rezonance) či laboratorních nálezů (elevace troponinu či CK-MB, detekce autoprotilátek); detaily jsou uvedeny v [tab. 1](#) [1,4,6,8,9].

Diagnostický proces zahajujeme běžnými vyšetřeními, jako je **EKG**, které může mít velmi variabilní a bohužel také nespecifické nálezy (přítomnost arytmii, změny PQ a ST-T úseku, prodloužení PQ intervalu či QRS komplexu, přítomnost Q kmitů). Přítomnost četné komorové ektopie či atrioventrikulární blokády vyššího stupně je alarmujícím příznakem, který by měl vést k urgentnímu transferu nemocného do specializovaného centra disponujícího možností provedení EMB, stejně jako možností zajištění implantace mechanické srdeční podpory či srdeční transplantace právě pro zmíněnou vyšší pravděpodobnost výskytu obrovskobuněčné formy myokarditidy s velmi rychlou progresí a závažnou prognózou [1,6–8].

Echokardiografický nález rovněž nemá žádný zcela typický obraz; mohou být přítomny ložiskové či globální poruchy kinetiky levé/pravé komory, diastolická dysfunkce, hypertrofie stěn LK či perikardiální výpotek. Je třeba mít na paměti, že ani normální echokardiografický nález nevylučuje přítomnost myokarditidy. Význam echokardiografie tak leží spíše ve vyloučení jiné příčiny obtíží (chlopení vady, poškození perikardu, plicní embolie apod), a také ve stratifikaci rizika odhalením případné systolické dysfunkce LK [1,8,9].

Nejdůležitější neinvazivní vyšetřovací metodou je **zobrazení magnetickou rezonancí (MRI)**, která se v posledních letech stala rutinně dostupnou diagnostickou možností. Jde o zobrazovací metodu, která je schopna

bez radiační zátěže nejen zhodnotit s vysokou přesností morfologii a funkci srdečního svalu, ale také se vyjádřit ke tkáňové charakteristice myokardu [33–37]. Ve snaze o standardizaci a zvýšení diagnostické přesnosti byla definována tzv. Lake Louise kritéria pro detekci myokarditidy, která zahrnují zhodnocení edému myokardu doprovázejícího akutní zánětlivé poškození pomocí T2 vážených obrazů, dále záchyt tzv. časného syčení myokardu gadoliniem (early gadolinium enhancement – EGE, který odráží zánětlivou hyperemii), a zejména zhodnocení přítomnosti pozdního syčení (late gadolinium enhancement – LGE) s nálezem charakteristického typu akumulace gadolinia v místech nekrózy myokardu či fibrotických reparačních změn ([obr. 2](#)) [38]. Přítomnost pozdního syčení je vedle diagnostického významu důležitá také pro prognostickou stratifikaci – nemocní s negativním nálezem mají dobrou prognózu, naopak přítomnost LGE se ukázala jako velmi významný negativní prediktor celkové i kardiovaskulární mortality [39]. Proto se MRI stala základním vyšetřením, které by při podezření na myokarditidu mělo být provedeno. Nejvyšší senzitivitu lze očekávat u akutních případů manifestujících se bolestmi na hrudi, na druhou stranu bylo prokázáno, že senzitivita pro kardiomyopatické formy je mnohem nižší a podle některých prací se pohybuje jen kolem 30 % [40]. Proto byl zcela recentně publikován expertní návrh s inovovanou metodikou hodnocení zahrnující vedle výše zmíněných klasických kritérií také T1 a T2 mapping (prodloužení T2 relaxačního času a zvýšení extracelulárního volumu, které ukazují na přítomnost zánětlivých změn). Tímto způsobem lze dosáhnout zvýšení senzitivity MRI, neodstraňuje však zásadní nedostatek MRI ve srovnání s EMB – neposkytuje nám informace nezbytné pro rozlišení jednotlivých typů myokarditidy a také nedává informaci o virové přítomnosti v myokardu [41].

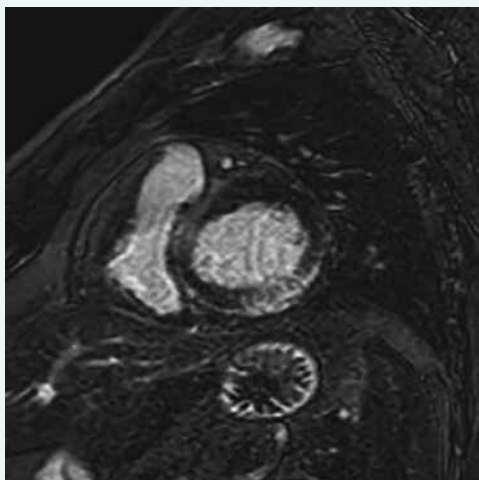
V diagnostice hrají důležitou roli **laboratorní metody**, zejména jde o detekci myokardiálního poškození, tedy elevace troponinů či CK-MB, které bývají přítomné v akutní fázi onemocnění a jejichž elevace má negativní prognostický význam. Mohou také sloužit k dlouhodobé monitoraci aktivity onemocnění. Zánětlivé markery mohou být elevovány, ale není to pravidlem, rovněž sérologická diagnostika z periferní krve se při srovnání s biopsickými nálezy neukázala jako přínosná [42].

Z invazivních diagnostických metod je zejména u nemocných nad 40 let vždy indikována **koronarografie** k vyloučení ischemické choroby srdeční jako možné příčiny obtíží. Měla by být provedena nejen u nemocných s klinickým podezřením na akutní koronární syndrom, ale také u všech ostatních klinických scénářů.

Zlatým standardem diagnostiky je **endomyokardiální biopsie**, která je vedle samotné detekce zánětu schopná určit i specifické podtypy myokarditid, a také případnou přítomnost patogenů v myokardu, což má zásadní prognostický i terapeutický dopad. Na indikaci EMB je jasná shoda v případech s klinickým podezřením na obrovskobuněčnou myokarditidu, na fulminantní myokar-

Obr. 2. MRI LGE v oblasti laterální stěny.

Zapůjčeno z archivu Kliniky zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně



ditidu, na eozinofilní myokarditidu či srdeční sarkoidózu, u nichž máme k dispozici přesvědčivá data o profitu imunosupresivní léčby. V této situaci by mělo být provedení EMB bezodkladné, protože víme, že specifická léčba založená na znalosti výsledku EMB může přinést významný prognostický benefit [1–4,6–10,31,32]. V každodenní praxi se mnohem častěji než se zmíněnými typy myokarditid setkáváme s virovou či povirovou lymfocytární myokarditidou, která má lepší prognózu než tyto výše uvedené typy. Navíc data dokládající profit specifické léčby jsou u tohoto typu myokarditidy méně přesvědčivá, nicméně i zde existuje řada důvodů, proč EMB indikovat. Výsledek EMB může pomoci nejen ve stanovení správné diagnózy, ale současně je důležitý pro prognostickou stratifikaci, pro modifikaci běžné léčby či pro volbu specifické terapie, resp. zhodnocení jejího efektu, a také pro načasování některých terapeutických rozhodnutí, jako je indikace přístrojové léčby či rozhodnutí o srdeční transplantaci [16,17,25,28,29]. Poněkud problematickou skutečností však je, že neexistuje plná shoda na kritériích hodnocení, byť zmiňovaný Position statement ESC navrhl inovovaná kritéria pro biopsickou diagnostiku myokarditid [1]. Těmi se však ne všechna významná centra řídí a často používají svá vlastní kritéria.

Vedle těchto „tradičních“ diagnostických přístupů se objevuje snaha o využití nových metod, které by byly jednak senzitivnější a také méně invazivní (či zcela neinvazivní). Slibnými možnostmi se zdají být např. detekce odlišné transkripce některých genů umožňující s vysokou specificitou a senzitivitou odlišit myokarditidu/ZKMP od nezápovědné DKMP. Další nadějí by mohlo být stanovení hladin určitých miRNA, což jsou malé nekódující RNA, která zasahují do regulace posttranskripční genové exprese a jejichž hladiny se v průběhu myokarditid mění [43–45].

Terapie

Problémem terapeutických doporučení pro oblast myokarditid a ZKMP je skutečnost, že máme k dispozici jen data z řady malých nekontrolovaných, monocentrických retrospektivních sledování. „Větší“ prospektivní randomizované studie jsou zcela ojedinělé, obvykle monocentrické, metodicky nesourodé a zahrnují často jen několik desítek nemocných [46–48].

Obecně panuje shoda na nezbytnosti omezení fyzické aktivity na dobu 6 měsíců, či do ústupu zánětu v kontrolní EMB anebo do restituce funkce LK. Základem farmakoterapie je při přítomné poruše systolické funkce LK podávání standardní léčby srdečního selhání podle platných Doporučení pro léčbu srdečního selhání sestávající zejména z ACEI/ARB, betablokátorů a antagonistů aldosteronu. U těchto lékových skupin máme navíc určitá experimentální i klinická data o možném pozitivním ovlivnění zánětlivých změn či prognózy nemocných se ZKMP. Naopak se nedoporučuje podávat nesteroidní antirevmatika a digoxin, což v animálních experimentech vedlo ke zhoršení funkce LK. V kritických případech je nezbytné využít mechanickou srdeční pod-

poru, buď jako „most k úpravě“ nebo jako „most k srdeční transplantaci“. Přístup k léčbě arytmií či přístrojové prevenci náhlé srdeční smrti by v akutní fázi měl být pokud možno zdrženlivý vzhledem k možné reverzibilitě stavu při ústupu zánětlivých změn [1–4,6–9].

Efekt **specifické či cílené léčby myokarditid** je pro ně, které definované podtypy myokarditid relativně dobře doložen. **Imunosupresivní léčba** je spojena se zřetelně potvrzeným profitem především v případech obrovskobuněčné myokarditidy, dále u eozinofilní myokarditidy a také u myokarditidy doprovázející autoimunitní choroby a též u srdeční sarkoidózy. Terapeutická schémata se mezi těmito jednotlivými diagnózami liší, a proto je jejich odlišení důležité i z terapeutických důvodů. Jak bylo zmíněno, nejčastějším typem jsou virové (či povirové) lymfocytární myokarditidy. U tohoto typu myokarditid jsou k dispozici data ze 3 randomizovaných studií hodnotících efekt imunosupresivní léčby na echokardiografické a klinické ukazatele u nemocných se ZKMP. Největší a nejstarší z nich – Myocarditis Treatment Trial – pochází ještě z éry histologického hodnocení zánětlivých změn a bylo do ní zařazeno 111 nemocných. V této studii nebylo podání imunosuprese spojeno s žádným prospěchem, ale ani se zhoršením sledovaných parametrů [46]. Naopak ve 2 dalších studiích (Wojniczova studie a Frustaciho studie TIMIC), do nichž bylo zařazeno 84, resp. 85 nemocných s chronickou lymfocytární myokarditidou se symptomy delšími než 6 měsíců, byl doložen pozitivní vliv imunosupresivní léčby (kombinace prednisonu a azatioprinu) přidané k běžné léčbě srdečního selhání na vývoj echokardiografických parametrů ve srovnání se samotnou standardní léčbou srdečního selhání [47,48]. Metaanalýza z roku 2016 ukázala, že imunosupresivní léčba nemá vliv na mortalitu či nutnost srdeční transplantace, ale byl patrný příznivý efekt na zlepšení systolické funkce LK [49]. Výsledky retrospektivní bicentrické studie z roku 2018 naopak ukázaly zlepšené přežívání a výraznější zvýšení EF LK u nemocných, kteří byli léčeni imunosupresí oproti skupině léčené standardní terapií [50]. Podávání imunoglobulinů u dospělých jedinců přineslo v několika malých studiích vcelku příznivé výsledky, největší multicentrická práce McNamary však neprokázala žádný profit proti placebu, ovšem histologicky potvrzenou myokarditidu měla jen malá část zařazených nemocných [51]. Podobně nejasná je situace u **imunoadsorpce**: experimentální práce i některé malé studie prokázaly vliv na zlepšení funkce LK, snížení hladin biomarkerů a ústup zánětlivých změn v myokardu, větší multicentrická studie hodnotící tento způsob léčby ale chybí [1–4]. Také v oblasti **antivirové léčby** existují značně kontroverzní data. Teoreticky by tato léčba byla opodstatněná v první fázi onemocnění spojené s virovou replikací, ovšem myokarditida je v klinické medicíně obvykle rozpoznána až ve fázi druhé, kdy je již jejich podání pravděpodobně málo přínosné. V některých studiích z berlínského centra se ukázala jako prospěšná léčba interferonem β , který dokáže odstranit enteroviry a adenoviry z myokardu,

na jiné častější typy virů je však méně účinná. Podle německých autorů by minimálně v případě enterovirů mohla být léčba interferonem β spojena s dlouhodobým prognostickým benefitem [52]. Dlouho očekávané výsledky studie BICC přinesly ale zklamání: jediným statisticky významným efektem léčby interferonem β bylo zlepšení funkčního stavu nemocných v prvních 12 týdnech a zlepšení kvality života hodnocené minnesotským dotazníkem [53].

Závěr

Stanovení diagnózy myokarditidy zůstává přes velký rozmach diagnostických metod nadále značnou výzvou. Vyžaduje komplexní diagnostický přístup s využitím řady neinvazivních a také invazivních metod, stejně jako dostatečné laboratorní zázemí. V současnosti se z neinvazivních diagnostických metod stala první volbou MRI, jejíž hodnocení má však řadu úskalí. Zlatým standardem, zejména v případech s dysfunkcí levé komory, zůstává EMB – na základě biopsického nálezu lze nejen přesněji stratifikovat prognózu nemocných, ale také rozhodnout o terapii. Vzhledem k tomu, že u většiny nemocných s prokázanou myokarditidou dochází po odeznění akutní fáze nemoci ke zřetelnému zlepšení funkce LK, je v těchto případech vhodné (pokud to klinický stav umožní), odsunout zásadní terapeutická rozhodnutí (jako např. implantace kardioverteru/defibrilátoru, indikace srdeční transplantace apod) o 3–6 měsíců od začátku onemocnění. Evidence pro specifické léčebné postupy není až na specifické podtypy myokarditid zcela přesvědčivá, a proto v rozhodování hraje důležitou roli individuální posouzení každého konkrétního případu.

Podpořeno grantem AZV Ministerstva zdravotnictví ČR 16–30537A.

Literatura

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636–2648, 2648a–2648d. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(9): 779–792. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074>.
3. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1526–1538. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0800028>.
4. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. *Circ Res* 2017; 121(7): 803–818. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310221>.
5. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indication for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(10): 1158–1169. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.08.017>.
6. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J et al. Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(21): 2348–2364. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>.
7. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; 29(17): 2073–2082. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn296>.
8. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J* 2011; 32(21): 2616–2625. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehrl65>.
9. Krejčí J, Mlejnek D, Sochorova D et al. Inflammatory Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4087632. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4087632>.
10. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93(5): 841–842. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.93.5.841>.
11. Aretz HAT, Billingham ME, Edwards WD et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1(1): 3–14.
12. Kühl U, Noutsias M, Seeborg B et al. Immunohistological evidence for chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75(3): 295–300. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.75.3.295>.
13. Maisch B, Portig I, Ristic A et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report *Herz* 2000; 25(3): 200–209.
14. Caforio ALP, Marcolongo R, Basso C et al. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2015; 101(16): 1332–1344. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306363>.
15. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESET-CID): first epidemiological results. *Herz* 2000; 25(3): 279–285.
16. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with „idiopathic“ left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111(7): 887–893. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35>.
17. Krejčí J, Poloczkova H, Hude P et al. Impact of inflammatory infiltration and viral genome presence in myocardium on the changes of echocardiographic parameters. *Cor et Vasa* 2013; 55(4): e333–e340. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.02.003>.
18. Kuehne F, Lindner J, Matschke K et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis* 2009; 49(11): 1660–1666. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/648074>.
19. Escher F, Modrow S, Sabi T et al. Parvovirus B19 profiles in patients with acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2008; 14: CR589–CR597.
20. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(12): 1430–1441. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehfj.665>.
21. Bock CT, Dückting A, Utta F et al. Molecular phenotypes of human parvovirus B19 in patients with myocarditis. *World J Cardiol* 2014; 6(4): 183–195. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v6.i4.183>.
22. Wehlou C, Delanghe JR. Detection of antibodies in cardiac autoimmunity. *Clin Chim Acta* 2009; 408(1–2): 114–122. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.08.002>.
23. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4): 411–417. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00010-7>.
24. Rose NR. Myocarditis: infection versus autoimmunity. *J Clin Immunol* 2009; 29(6): 730–737. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-009-9339-z>.
25. Krejčí J, Hude P, Ozábalová E et al. Improvement of left ventricular systolic function in inflammatory cardiomyopathy: What plays a role? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160(4): 524–532. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2016.033>.

26. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28(11): 1326–1333. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm076>>.
27. Fairweather D, Cooper LT, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38(1): 7–46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2012.07.003>>.
28. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85(5): 499–504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heart.85.5.499>>.
29. Krejčí J, Hude P, Poloczkova H et al. Correlations of the changes in bioptic findings with echocardiographic, clinical and laboratory parameters in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2016; 31(3): 416–426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00380-014-0618-0>>.
30. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342(10): 690–695. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003093421003>>.
31. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013; 6(1): 15–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969261>>.
32. Blauwet LA, Cooper LT. Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. *Heart Fail Rev* 2013; 18(6): 733–746. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10741-012-9358-3>>.
33. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30(23): 2869–2879. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp328>>.
34. Olimunder MA, van Els J, Galjee MA. The importance of cardiac MRI as a diagnostic tool in viral myocarditis-induced cardiomyopathy. *Neth Heart J* 2009; 17(2): 481–486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/bf03086308>>.
35. Bruder O, Wagner A, Lombardi M et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry – multinational results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1532-429X-15-9>>.
36. Lurz P, Eitel I, Adam J et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5(5): 513–524. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.022>>.
37. Kuchynka P, Palecek T, Nemecek E et al. New therapeutic aspects on inflammatory cardiomyopathy. *Curr Pharm Des* 2015; 21(4): 459–465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/138161282104141204142244>>.
38. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17): 1475–1487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>>.
39. Grün S, Schumm J, Greulich S et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(18): 1604–1615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.007>>.
40. Francone M, Chimenti C, Galea A et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(3): 254–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.011>>.
41. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(24): 3158–3176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>>.
42. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011; 32(7): 897–903. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq493>>.
43. Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK et al. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis. *Circulation* 2011; 123(11): 1174–1184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002857>>.
44. Cooper LT, Onuma OK, Sagar S et al. Genomic and proteomic analysis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2010; 6(1): 75–85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2009.08.012>>.
45. Corsten MF, Papageorgiou A, Verhesen W et al. MicroRNA profiling identifies microRNA-155 as an adverse mediator of cardiac injury and dysfunction during acute viral myocarditis. *Circ Res* 2012; 111(4): 415–425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.267443>>.
46. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333(5): 269–275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199508033330501>>.
47. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30(16): 1995–2002. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp249>>.
48. Wojnicz R, Nowalany-Kozielecka E, Wojciechowska C et al. Randomized, placebo controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104(1): 39–45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.104.1.39>>.
49. Lu C, Qin F, Yan Y et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016; 17(8): 631–637. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2459/JCM.0000000000000134>>.
50. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2018; 11(2): e004228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228>>.
51. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J et al. Interferon-beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(14): 1295–1296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.026>>.
52. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(9): 763–773. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-016-0986-9>>.

doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.

✉ jan.krejci@fnusa.cz

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 1. 4. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019

Současné a budoucí trendy v léčbě dyslipidemií

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Hypolipidemická léčba je součástí prevence i léčby cévních onemocnění způsobených aterosklerózou. Nové směry strategií k modifikaci metabolismu plazmatických lipoproteinových hladin potřebujeme s ohledem na nové poznatky, které snižují cílové hodnoty aterogenních lipidů stále níže i s ohledem na rozšiřující se populaci nemocných, jimž existující léčebné postupy nelze nabídnout. Rozšiřuje se spektrum dosavadních léčiv (nové statiny), přicházejí farmakologické úpravy (rekombinantní lipoproteiny s navázanými statiny), zdokonalené formy používaných léčiv (selektivní modulátory PPAR α receptorů). Mezi nové postupy řadíme i fixní kombinace zavedených léčiv zlepšující adhezenci a intenzifikující lipidy modifikující účinky (statin + ezetimib). Do portfolia hypolipidemik dnes patří i monoklonální protilátky proti PCSK9 (PCSK9 inhibitory). Hlavním směrem budoucího vývoje je biotechnologie využívající principu tzv. antisense terapie, tedy použití specifických oligonukleotidových sekvencí blokujících translaci vybraného proteinu. Tyto cílené terapie cílí např. na apolipoprotein B, apolipoprotein CIII nebo lipoprotein(a) se nacházejí v různých fázích klinických testů. Podobný (ale nikoli totožný) princip představuje využití RNA silencingu – interference s genovou expresí pomocí krátkých úseků dvoušroubovicové RNA (např. inclisiran-siRNA cílící na PCSK9). Novinkami v oblasti hypolipidemické farmakoterapie u nás mohou být i inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (schváleného pro použití u homozygotů familiární hypercholesterolemie a experimentálně též u familiární chylomikronemie). Zcela nově se testuje malá molekula – inhibitor ATP citrátlyázy, kyselina bempedová, snižující LDL-C o dalších 20 % nad rámec redukce dosažitelné statinem. V širším slova smyslu mezi novinky hypolipidemické farmakoterapie řadíme i možnosti léčby některých vzácných metabolických onemocnění (např. enzymovou náhradní terapii deficitu kyselých lyzozomálních lipáz) manifestovaných odchylkami lipoproteinového metabolismu. Všechny uvedené nové směry musí směřovat ke společnému hlavnímu cíli – poklesu výskytu kardiovaskulárních a gastrointestinálních komplikací dyslipidemie. K průkazu těchto účinků směřuje také klinický výzkum.

Klíčová slova: antisense terapie – bempedová kyselina – dyslipidemie – nová hypolipidemika – PCSK9 inhibitory

Current and future trends in the treatment of dyslipidemias

Summary

Lipid-lowering treatment is a part of prevention and treatment of vascular diseases caused by atherosclerosis. We need new strategies for modifying plasma lipoprotein levels in the light of new findings that reduce target lipid levels further lower, as well as the growing population of patients for whom existing treatments cannot be offered. The spectrum of existing drugs (new statins) is widening, pharmacological treatments (recombinant lipoproteins-bound statins), improved forms of established drugs (selective PPAR α receptor modulators) are coming. The new procedures include fixed combinations of established drugs improving adherence and intensifying lipid modifying effects (statin + ezetimibe). The portfolio of lipid-lowering therapies today also includes monoclonal antibodies against PCSK9 (PCSK9 inhibitors). The main direction of future development is biotechnology using the principle of so-called antisense therapy, i.e. the use of specific oligonucleotide sequences blocking the translation of the selected protein. These novel therapies targeting, for example, apolipoprotein B, apolipoprotein CIII, or lipoprotein(a) are in various stages of clinical trials. A similar (but not identical) principle is the use of RNA silencing – interference with gene expression using short sequences of double-stranded RNA (e.g. inclisiran siRNA against PCSK9). Innovations in the field of hypolipidemic pharmacotherapy in our country may also be inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein (approved for use in homozygotes for familial hypercholesterolemia and experimentally also for familial chylomicronemia). The small molecule ATP citrate lyase inhibitor, bempedoic acid, decreases LDL-C by a further 20 % over and above the reduction achievable by a statin. In a broader sense, the novelty of hypolipidemic pharmacotherapy includes treatment options for some rare metabolic diseases (eg. enzyme replacement therapy for acid lysosomal lipase deficiency) manifested by lipoprotein metabolism abnormalities. All these new directions must aim at the common main goal of reducing the incidence of cardiovascular and gastrointestinal complications of dyslipidemia. Clinical research also aims to prove these effects.

Key words: antisense therapy – bempedoic acid – dyslipidemia – new lipid-lowering drugs – PCSK9 inhibitors

Úvod

Intervence dyslipidemie (DLP) zůstává základním opatřením v prevenci a léčbě aterosklerotických cévních příhod. Není divu. Dodávka cholesterolu aterogenními lipoproteiny představuje nezbytnou podmínku pro vznik a vývoj aterosklerotické léze arteriální stěny [1]. Novinky se týkají nejenom vývoje léčiv ovlivňujících různé stupně metabolické přeměny plazmatických lipidů a lipoproteinů, ale také strategií léčby a nevynechávají ani léčebné cíle. Ty byly reformulovány novými doporučenými postupy, které evropské společnosti představily v průběhu výročního sjezdu Evropské kardiologické společnosti v září 2019. Co tedy přinese budoucnost v oblasti intervence dyslipidemií?

Vývoj nových přípravků k ovlivnění dyslipidemie odráží celkovou situaci v oblasti přípravy nových léčiv. V současnosti je před uvedením do běžného použití nutné mít k dispozici jednoznačné důkazy o jejich bezpečnosti a účinnosti. Proces klinického hodnocení se změnil a do praxe se dostává jenom zlomek z testovaných molekul. Zajímavé je, že některé přípravky ujdou na cestě od objevení ke konečnému zastavení jejich výzkumu poměrně dlouhou cestu. Nedávné zkušenosti nás poučily, že v oblasti terapií modifikujících lipidy nelze předpokládat úspěch ve smyslu snížení rizika cévních komplikací pouze na základě zhodnocení změn lipidových koncentrací. Proto i následující oddíl shrnuje údaje platné v dnešní době i s vědomím, že se mohou změnit relativně rychle.

Statiny neřekly poslední slovo

Přestože statiny používáme rutině již 30 let, lze jimi pojednání o novinkách v oblasti hypolipidemik začít. Na český trh sice stále ještě nedorazil, ale v zahraničí se již kumulují pozitivní zkušenosti s pitavastatinem, posledním z rodiny statinů. Jeho „domovským teritoriím“ je Japonsko, odkud také pochází většina dokumentace jeho klinického účinku. Co nabízí nového ve srovnání s běžně užívanými statiny? Ve srovnání s atorvastatinem mírně příznivější ovlivnění koncentrací HDL-cholesterolu (HDL-C) při srovnatelné kontrole hladin LDL-cholesterolu (LDL-C) [2]. Navíc studie sledující diabetiky 2. typu naznačily možnost příznivého vlivu pitavastatinu na renální funkci. Rovněž se zdá mírně příznivější vliv pitavastatinu na glukózovou homeostázu a riziko vzniku diabetu ve srovnání s ostatními statiny [3]. Kdyby nic dalšího, pitavastatin by mohl rozšířit portfolio „silných“ statinů (umožňujících redukcí LDL-cholesterolu o nejméně 40 %), a být tak další možností pro pacienty netolerující současně dostupné přípravky. Zatím jeho uvedení na trh v Česku však plánováno není.

Trochu jako hudba budoucnosti zní poslední kapitola vývoje statinů podávaných ve vazbě na rekombinantní nano-HDL částice, které dodávají statin přímo do aterosklerotického plátu. To vede ke zvýšení koncentrace statinu v makrofázích uvnitř plátu, v němž inhibují závažnou reakci a stabilizují plát „zevnitř“. První údaje z testů tohoto principu pocházejí z myšího modelu, ale lze předpokládat, že u člověka dojde k vychytávání na-

nopartikulí HDL také hepatocytem, a tím ke zvýšení intracelulární koncentrace statinu s výslednou silnější inhibicí HMG-CoA reduktázy [4].

Než však přijde tato éra pokročilých biotechnologií, můžeme se „těšit“ z novinek v oblasti statinů v podobě jejich zařazení do fixních kombinací. Kromě fixních kombinací s ezetimibem, které posilují LDL-C snižující efekt a v poslední době je máme k dispozici i s vysoce účinnými statiny (atorvastatin a rosuvastatin), využijeme fixní kombinace (simva)statin + fenofibrát u pacientů s hypertriglyceridemií i přes režimová opatření a monoterapii statinem. S výhodou lze použít i fixní kombinace statinů s antihypertenzivy: kromě dvojkombinací atorvastatin + amlodipin, etablované na trhu již delší dobu, máme k dispozici i trojkombinaci perindopril + amlodipin + atorvastatin inspirovanou úspěšnou studií ASCOT a vhodnou pro široké spektrum pacientů s dyslipidemií a hypertenzí. V nejbližší době se spektrum fixních kombinací k intervenci DLP a hypertenze rozšíří o další dvojkombinace: rosuvastatin + valsartan a atorvastatin + perindopril. Obě dobře použitelné pro zahajování farmakologické intervence u hypertoniků nedosahujících cílových hodnot LDL-C při nefarmakologické léčbě. V souhlase s doporučenými postupy lze opakovat, že zařazení fixní kombinace má být preferováno vždy, když je taková kombinace k dispozici, neboť se jedná o nejjednodušší způsob posílení adherence k terapii [5].

Patří do textu o novinkách v hypolipidemické farmakoterapii ještě ezetimib?

Leckdo by na výše položenou otázku odpověděl jednoznačně negativně. Jistě, ezetimib jako zatím jediný zástupce třídy selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu bloádou specifického transportního proteinu (NPL1C1) v kartáčovém lemu enterocytů rozhodně není novou molekulou. Přesto do tohoto textu patří. Není to dlouho, kdy bylo jeho použití podpořeno výsledky morbiditně-mortalitní studie (IMPROVE-IT – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), která opět demonstrovala, že zejména ve skupině extrémně rizikových pacientů je benefit z dalšího snížení LDL-C jistě významný [6]. Ezetimib nově obsahuje také fixní kombinace s vysoce účinnými statiny (atorvastatinem a rosuvastatinem). Připomeňme, že maximální dávka rosuvastatinu ve fixní kombinaci s ezetimibem představuje nejvyšší „konvenční“ intenzitu LDL-C snižující léčby. Její širší využití (i jako základu pro podávání biologické léčby DLP) považujeme za žádoucí nejbližší budoucnost hypolipidemické léčby. Ne v pravém slova smyslu novinkou, ale z hlediska klinické využitelnosti ezetimibu je fakt, že k 1. září 2019 byly schváleny nové podmínky úhrady a (konečně) padlo omezení preskripce pouze na specialisty. Od září tedy ezetimib může předepisovat každý lékař (z nechirurgických oborů), a to v souladu s aktuálně platnými doporučenými postupy. Připomeňme, že dosud úhradové podmínky pro eze-

timib vyžadovaly vyšší hladiny LDL-C než ty uznané guidelines pro jednotlivé rizikové kategorie. Ale z posledně uvedeného se nebudeme těšit dlouho. Nové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu DLP evropských společností opět změnilly doporučené cílové hodnoty LDL-C, a tak se lipidová kritéria v úhradových podmínkách ezetimibu znovu stala neaktuální [7].

Fibráty: staré avšak (selektivně) stále dobré

Agonisté PPAR α receptorů – fibráty – nadále patří k farmakologickým možnostem ovlivnění dyslipidemie charakterizované kumulací aterogenních na triglyceridy bohatých částic. Typicky se s touto situací setkáváme u inzulinorezistentních diabetiků. Vhodnost zařazení fibrátu signalizuje trvalý hypertriglyceridemie. Zatím poslední „novinkou“ v této lékové třídě byl fenofibrát ve formě nanočástic. Dalším zmenšením částic fenofibrátu se zlepšuje biologická dostupnost, a tím i účinnost léčiva, což umožňuje při zachování účinku snížit množství podávané účinné látky. Nezanedbatelný může být také fakt, že nanofenofibrát lze užívat bez souvislosti s jídlem, a tím se zjednodušuje schéma podávání. Nanofenofibrát je také součástí první fixní kombinace (simva)statinu s fibrátem.

Zásadnější inovací možností ovlivnění lipidového metabolismu prostřednictvím regulace funkce peroxisomal proliferator-activated receptorů (PPAR) jsou tzv. selektivní modulátory PPAR (SPPARM). Cílem vývoje těchto látek je zvýšení žádoucí účinnosti za současného potlačení nežádoucích reakcí agonizace ostatních subtypů PPAR (γ/δ). Nadto by SPPARM měly mít lepší tkáňovou specifitu [8]. První selektivní modulátor PPAR α – pema-fibrát (K-877) postoupil do 3. fáze klinických zkoušek. První výsledky srovnávající fenofibrát a pema-fibrát ukazují na rozdíly v účinnosti i spektru dalších efektů, které naznačují možné budoucí využití třídy SPPARMa modulatorů u pacientů s inzulinovou rezistencí a nealkoholickým steatotickým jaterním onemocněním (NAFLD), tab [9].

Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9 inhibitory)

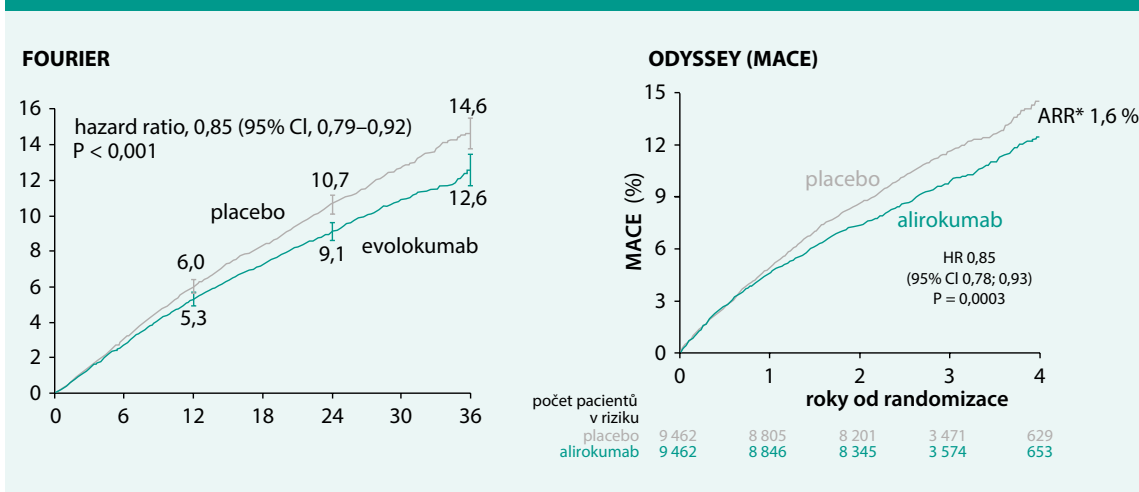
Již rok v klinickém použití v Česku máme monoklonální protilátky proti PCSK9, enzymu, který zásadním způsobem reguluje homeostázu LDL receptorů, a tím i koncentrace LDL-C a dalších aterogenních lipoproteinů.

PCSK9 inhibitory jsou podávány ve formě subkutánních injekcí 1krát za 2–4 týdny. Dávkování alirokumabu

Tab. Srovnání účinnosti a bezpečnosti pema-fibrátu oproti fenofibrátu – 12 týdnů, 224 pacientů s aterogenní dyslipidemií. Upraveno podle [9]

parametr	pema-fibrát (100 μ g 2krát denně)	fenofibrát (100 mg 1krát denně)
TG (% pokles proti vstupní hodnotě)	-69,9	-59,2
HDL-C (% změna proti vstupní hodnotě)	18,2	14,3
ALT (IU/l)	-7,6	-4,2
GGT (IU/l)	-24,6	-4,2
změna kreatininu v séru (mg/dl)	0,013	0,086
změna homocysteinu (nmol/l)	0,16	2,21

Graf 1. Vliv PCSK9 inhibitorů na výskyt primárního sledovaného cíle v mortalitních studiích. Upraveno podle [11]



je 75–150 mg/2 týdny, ev. 300 mg 1krát měsíčně, evolokumab je podáván v dávce 140 mg à 2 týdny nebo 420 mg à 4 týdny.

Nebudeme se v tomto textu zabývat detailním rozbořením opakovaně prezentovaných a diskutovaných výsledků PCSK9 inhibice na hladiny plazmatických lipidů a lipoproteinů (pro přehled [10]). Připomeňme, že po přidání k maximální tolerované léčbě statinem nebo statinem s ezetimibem snižují alirokumab i evolokumab koncentrace LDL-C až o 50–60 %. V souladu s tím klesá i koncentrace apolipoproteinu B a non-HDL-C, citlivých ukazatelů celkového aterogenního rizika spojeného s DLP. Velmi důležitý je efekt PCSK9 inhibitorů na hladiny lipoproteinu(a), ty při této léčbě bývají nižší až o 30 %. Všechny zmíněné příznivé účinky zprostředkují studiemi dokumentované snížení rizika kardiovaskulárních komplikací (graf 1) [11,12].

PCSK9 inhibitory mají i další společné vlastnosti. Především jsou obecně velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků se zatím zdá být podobný jako v placebových větších výše citovaných studiích. Problémem není ani subkutánní forma podání, naopak, zdá se, že řada pacientů by dokonce preferovala možnost aplikace v intervalu 1krát za 14–30 dnů před každodenním podáváním tablet.

Klinické použití PCSK9 inhibitorů určují především úhradové a preskripční podmínky platné v Česku [10]. Kromě toho, že se jedná o léčbu centrovou (aktuálně existuje 18 center zajišťujících jejich preskripci, viz např. <www.athero.cz>), musí být splněna řada podmínek. V první řadě se jedná o nedostatečnou kompenzaci dyslipidemie charakterizovanou jako koncentraci LDL-C > 3 mmol/l v kontextu sekundární prevence nebo > 4 mmol/l u nemocných s familiární hypercholesterolemii v prevenci primární. To vše samozřejmě za předpokladu, že nemocný užívá maximální (tolerovanou) léčbu statinem, případně v kombinaci s ezetimibem. Většinou diskutujeme o bariérách a obtížích při indikaci PCSK9 in-

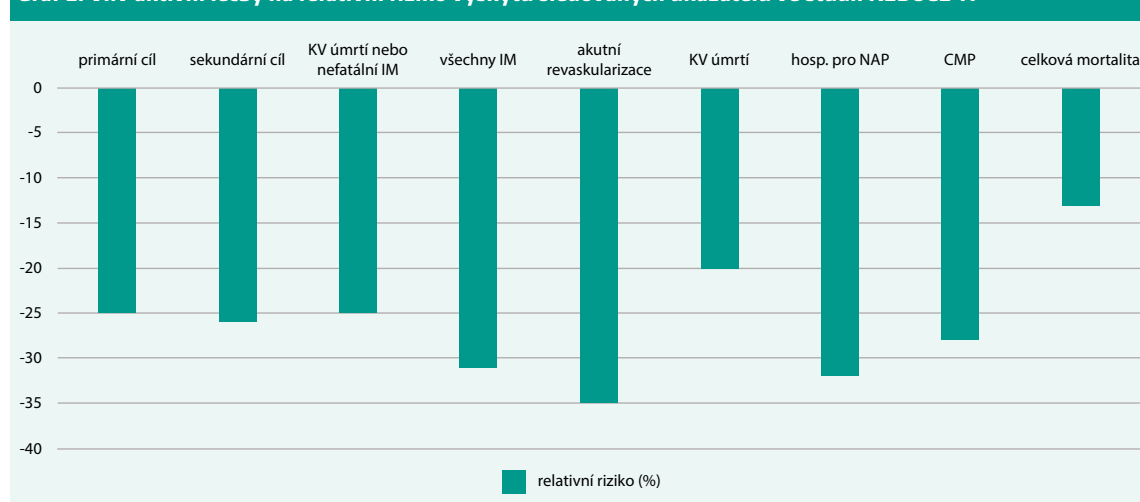
hibitorů, ale roční zkušenosti většiny center jsou spíše pozitivní: kapacity nebyly zatím naplněny a v řadě nejasných případů se daří úhradu přípravků prosadit v diskuzi s revizními lékaři zdravotních pojišťoven. Původní obavy ze „zničujícího“ vlivu inhibitorů PCSK9 na rozpočet se rovněž nenaplnily, léčba je nákladná, ale v konečném důsledku srovnatelně s „běžnými“ postupy u diabetiků léčených moderními antidiabetickými strategiemi. Proto je další nejbližší budoucností praxe hypolipidemické léčby u nás jistě větší snaha o využití inhibice PCSK9 u pacientů, kteří jsou vzdáleni cílovým hodnotám.

Výše uvedené odstavce se věnovaly farmakoterapii DLP, s níž se setkáváme v každodenní praxi. Existuje však řada dalších postupů, o nichž bychom měli být informováni, také protože řada pacientů ani kombinací výše uvedených hypolipidemik nedosáhne doporučených cílových hladin.

Omega-3 mastné kyseliny: patří mezi hypolipidemika?

Ani omega-3 mastné kyseliny (omega-3 MK) rozhodně nepatří mezi novinky. Velmi dlouho se diskutuje význam jejich suplementace z hlediska ovlivnění různých mechanismů aterogeneze a dalších způsobů kardiovaskulárního poškození [13]. V gramových dávkách denně snižují koncentrace triglyceridů, a proto se tradičně řadí mezi hypolipidemika. Studie s omega-3 MK mají řadu nedostatků a jejich postavení v kardiologii prochází obdobími nadšení a skepse. Novou vlnu zájmu o ně spustila publikace výsledků studie REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl–Intervention Trial) [14]. Studie zařadila 8 179 velmi vysoce rizikových osob (více než 70 % s anamnézou KV onemocnění: 60 % diabetiků). Jako další vstupní kritérium museli zařazení pacienti splnit podmínku vyšších triglyceridů (medián jejich koncentrace při zahájení byl 2,44 mmol/l). Jako zástupce omega-3 MK byl použit etyl ester EPA (E-EPA – icosapent etyl) – vysoce purifikovaný derivát EPA s lepší bio-

Graf 2. Vliv aktivní léčby na relativní riziko výskytu sledovaných ukazatelů ve studii REDUCE-IT



logickou dostupností. Navíc dávka použitá v projektu REDUCE-IT byla podstatně vyšší než v dříve komentovaných studiích – 4 g denně rozdělené do 2 dávek. Relativní riziko primárního sledovaného cíle (KV úmrtí, IM, CMP, revaskularizace, NAP) bylo ve srovnání s placebem sníženo o 25 % (KV příhoda se vyskytla u 17,2 % aktivně léčených a 22 % pacientů užívajících placebo). Sekundární léčebný cíl (KV úmrtí, IM, CMP) léčba E-EPA redukovala o 26 %. Jednotlivé složky hodnocených cílových ukazatelů se rovněž při léčbě aktivní léčbou dařilo příznivě ovlivnit, jak přehledně shrnuje [graf 2](#).

Studie REDUCE-IT po delší době přináší další důkaz ve prospěch podávání omega-3 MK a přidává důkazy na stranu prací dokládajících kardiovaskulární benefit takové suplementace. Co tedy stojí za úspěchem studie REDUCE-IT? Nikdo přesně neví, pravděpodobně se jedná o kombinaci účinku protizánětlivého, antitrombogenního a hypolipidemického.

Jak tedy dále s omega-3 MK? V souhlase s úrovní (a rozporuplností) důkazů se v doporučených postupech můžeme dočíst, že podávání omega-3 MK je bezpečné a jistě má být zváženo (v dávkách 3–4 g denně) u osob s významnou hypertriglyceridemií [15]. O dalším osudu omega-3 MK z hlediska jejich použití ke snížení KV rizika rozhodne další z velkých studií sledujících nový přípravek omega-3 MK – Epanova® [16]. Epanova představuje směs hydrolyzovaných omega-3MK, které na rozdíl od běžných formulí s estery EPA a DHA nevyžadují další hydrolyzu ve střevě, a tím se zvyšuje jejich biologická dostupnost a klesá závislost vstřebávání na dalších složkách potravy. Studie STRENGTH (STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs With Hypertriglyceridemia) testuje v placebem kontrolovaném uspořádání přidání 4 g epanova do medikace pacientů ve velmi vysokém KV riziku s hypertriglyceridemií v rozmezí 2–5,6 mmol/l. Do studie bylo randomizováno více než

13 000 pacientů, kteří by nám měli poskytnout další dílek (spíše větší díl) navigační mapy, která nás povede k zařazení omega-3 MK na správné místo postupů hypolipidemické léčby a kardiovaskulární prevence.

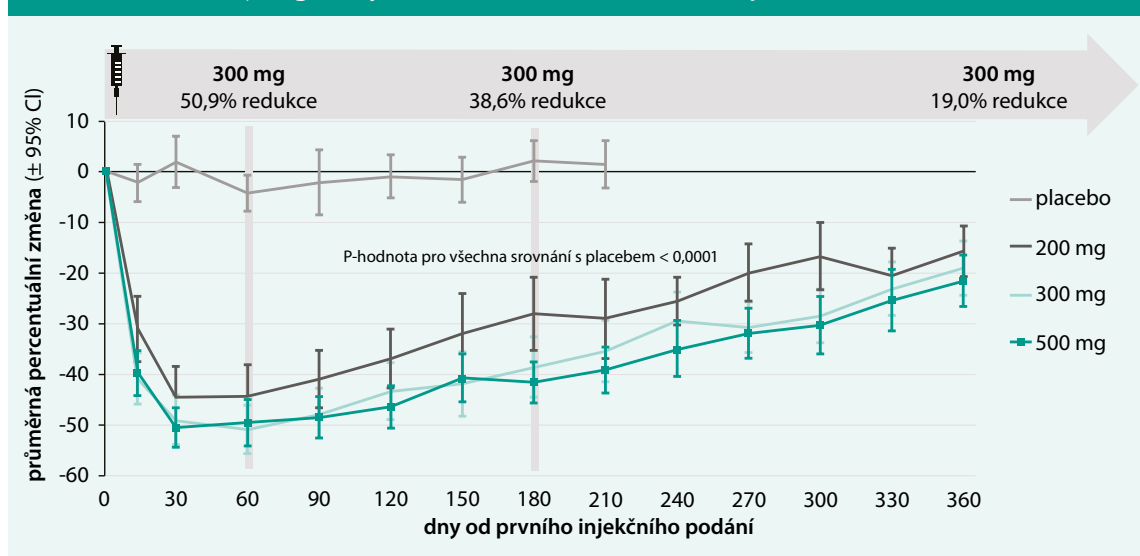
Antisense terapie k ovlivnění hladin aterogenních lipoproteinů

Antisense postupy využívají inhibice translace proteinů důležitých pro produkci aterogenních lipoproteinových částic. Principem je příprava oligonukleotidů komplementárních k úsekům přirozeně se vyskytující mRNA, např. pro apolipoprotein B nebo apolipoprotein(a). V zásadě však lze tímto způsobem cílit na jakoukoli bílkovinu vystupující v metabolismu plazmatických lipidů, a tak jej modifikovat. Takto uměle připravené oligonukleotidy se pak na principu párování RNA bází „nalepí“ na přirozenou mRNA, a zabrání translaci proteinu. Oligonukleotidy se podávají parenterálně, většinou subkutánně v nejméně několikátých denních intervalech [17].

První reprezentant tohoto přístupu, mipomersen – antisense oligonukleotid snižující produkci apolipoproteinu B. Jak dokumentovaly studie na nemocných s familiární hypercholesterolemií, může tato nová terapeutická možnost přinést léčeným jedincům další pokles koncentrací aterogenních lipidů o 50 % [18]. Mipomersen je registrován a používán v USA pro terapii homozygotů familiární hypercholesterolemie, v Evropě jeho uvedení do klinické praxe nepovolila Evropská léková agentura pro relativně vyšší výskyt nežádoucích účinků (zejména nežádoucí reakce v místě vpichu).

Antisense přístup aktuálně prochází testováním i v dalších oblastech lipidologie. Do pokročilé fáze klinického výzkumu postoupil oligonukleotid blokující translaci apo-proteinu(a), zásadní strukturální komponenty vysoce aterogenního lipoproteinu(a). Jeho koncentrace tato terapie redukuje až o 80 %, což je efekt srovnatelný s extrakorpor-

Graf 3. siRNA interferující s genem pro PCSK9 (inclisiran) a vliv na hladiny LDL-C v čase



rální eliminaci Lp(a) pomocí lipoproteinové aferézy [19]. Podobně zajímavé výsledky nabízí i antisense terapie zaměřené proti apoproteinu CIII, důležitému blokátoru funkce lipoproteinové lipázy. Jeho inhibice zlepšuje clearance aterogenních na triglyceridy bohatých remnantních částic a vede k významným změnám triglyceridemie i modifikaci dalších lipoproteinových parametrů. Volanesorsen prošel prvními klinickými testy úspěšně: jeho podávání u pacientů s (velmi vzácnou) familiární chylomikronemií snižovalo koncentrace triglyceridů o 75 %. Podobně jako ostatní antisense molekuly se podává subkutánně s frekvencí 1krát týdně [20]. Volanesorsen je první antisense terapií schválenou Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro použití právě u pacientů s familiární chylomikronemií.

Obdobný princip jako je antisense terapie se uplatní i v případě použití tzv. small interfering RNA (siRNA). Jedná se o sekvence dvoušroubovice RNA schopné inhibovat nitrobuněčnou expresi genů specificky podle použité sekvence nukleotidů. Tento princip využívá terapie inclisiranem – specifickým fragmentem RNA namířeným proti mRNA PCSK9 proteinu. Máme k dispozici první klinickou studii, která dokumentovala nejen přesvědčivý (pokles LDL-C až o polovinu), ale především neuvěřitelně dlouhodobý efekt (za 6 měsíců po podání léčiva se hladina LDL-C stále udržovala na úrovni o 38,6 % nižší než před léčbou), graf 3 [21].

Ovlivnění dyslipidemie v kontextu vzácných onemocnění

Řada vzácných metabolických poruch postihuje i metabolismus plazmatických lipoproteinů, což někdy může být hlavní abnormalita vedoucí ke stanovení správné diagnózy vzácného onemocnění. Typickým příkladem může být deficiencie lyzozomální kyselé lipázy (LAL-D). Jedná se o vzácné autosomálně recesivně dědičné strádání onemocnění lyzozomů charakterizované progresivní akumulací cholesterolových esterů a triglyceridů v játrech, slezině a dalších orgánech. Typickým laboratorním nálezem u pacientů s LAL-D je dyslipidemie často fenotypově neodlišitelná od familiární hypercholesterolemie (těžká izolovaná hypercholesterolemie), která bývá spojena s akcelerovanou aterosklerózou a předčasnou manifestací kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Klinický obraz je heterogenní, od fulminantního průběhu v časném dětství, po benigní parciální deficienci enzymu. Léčba choroby (a s ní spojené dyslipidemie) v indikovaných případech spočívá v podávání rekombinantního humánního LAL enzymu (sebelipáza α). Terapie podávaná parenterálně 1krát týdně vede k rychlému poklesu aminotransferáz. V první fázi sice zvyšuje hladinu celkového a LDL-C a TG, což je obrazem mobilizace lipidů akumulovaných v hepatocytech. Po dlouhodobé léčbě podávané 2krát měsíčně došlo prakticky k normalizaci aminotransferáz a lipidogramu (pokles LDL-C o 52 %, TG o 40 %, vzestup HDL-C o 37 %) při velice dobré toleranci terapie [22].

Enzymová náhradní terapie pomocí rekombinantního enzymu lecitin-cholesterol-ester-transferázy (LCAT), jehož

působením se zvyšuje hladina HDL-cholesterolu, byla testována na 16 pacientech se stabilní aterosklerózou. Kromě očekávaného příznivého vlivu na lipidové hladiny studie dokumentovala velmi dobrý bezpečnostní profil [23].

Principy biotechnologií lze využít samozřejmě i v širším kontextu intervence metabolických odchylek. Příkladem mohou být data o využití podávání syntetického analoga proteinu FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21), který působí jako regulátor energetického, glukózového i lipidového metabolismu. Subkutánní aplikace 3–20 mg syntetického analoga tohoto proteinu s kódem LY2405319 u 47 diabetiků 2. typu po dobu 1 měsíce vedla k poklesům LDL-C o 20–30 %, zvýšení HDL-C o 15–20 % a snížení triglyceridemie o 44 % [24]. Navíc byly příznivé a v závislosti na dávce ovlivněny další laboratorní ukazatele i tělesná hmotnost. Všechny uvedené postupy včetně antisense strategií můžeme považovat za vysoce selektivní a cílenou léčbu. Z toho vyplývá relativně nižší riziko nežádoucích účinků a vysoká efektivita uvedených postupů. Na druhou stranu je zřejmé, že ze současného hlediska se zatím jedná o technologie budoucnosti, s nimiž se učíme zacházet. Principy terapií jsou jednoznačně bezpečné, na druhé straně se pomocí cílených terapií můžeme dozvědět o dosud netušených funkcích intervenovaných proteinů. I s tímto vědomím zůstane cílená léčba na předním místě budoucího vývoje nejen pro terapii vzácných onemocnění.

Inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu

Inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP) zprostředkovává přenos lipidů na apolipoprotein B, a zodpovídá tak za postprandiální tvorbu chylomikronů ve střevní mukóze a dalších na TG bohatých částic vznikajících v hepatocytech (což jsou také místa maximální exprese MTP). Tím ovlivňuje i ostatní lipoproteinové podtypy vznikající v kaskádě následující metabolické přeměny. V současnosti je jediným regulátorem schváleným zástupcem této lékové třídy lomitapid (Lojuxta®). Zcela zásadní je, že mechanismus účinku lomitapidu nevyžaduje zapojení LDL receptoru (na rozdíl od většiny ostatních terapií), a je tedy vhodný i pro tzv. receptor negativní homozygoty FH (pacienty, kteří nemají vůbec žádný detekovatelný protein odpovídající LDL receptoru). Lomitapid má po perorálním podání relativně malou systémovou biologickou dostupnost (okolo 7 % s ohledem na velký first-pass effect při průchodu játry), do jeho metabolismu je zapojeno více izoenzymů cytochromu P450 (nejvíce CYP3A4), současně působí jako inhibitor těchto enzymů i p-glykoproteinu. Jeho lékové interakce se podobají těm, které jsou známy u statinů. Lomitapid je kontraindikován spolu se silnými inhibitory CYP3A4 (klaritromycin, azolová antimykotika), dávku je nutné redukovat při současném podávání se středně silnými inhibitory tohoto izoenzymu, mezi něž patří i atorvastatin. Eliminace lomitapidu probíhá ze dvou třetin močí a z jedné třetiny stolicí [25].

Úvodní dávka lomitapidu 5 mg je ve 2týdenních intervalech zvyšována o 10 mg dle tolerance až k cílové

maximální dávce 60 mg denně. Většina pacientů uvádí zejména při úvodu terapie dyspeptické obtíže, které se ale významně méně vyskytují u těch, kteří řádně dodržují dietní režim (omezení příjmu tuků v dietě snižuje steatoreu). Pozitivní je i zjištění dlouhodobých studií, které prokázaly stabilizaci zvýšeného obsahu jaterního tuku přibližně po 26 týdnech podávání bez dalšího progresu jaterní steatózy [26]. Lomitapid je schválen i v Česku pro léčbu homozygotů familiární hypercholesterolemie (nebo heterozygotů s homozygotním fenotypem) pro použití v kombinaci s ostatními terapeutickými možnostmi snižování hodnot LDL-cholesterolu včetně lipoproteinové aferézy. S ohledem na extrémní cenu (roční náklady činí přibližně 5–6 mil. Kč) nebyla léčba v této indikaci u nás nikomu schválena.

Bempedová kyselina: snižování hladin LDL-C nejen pro pacienty se statinovou intolerancí

Mezi malé molekuly ovlivňující metabolismus plazmatických lipoproteinových částic patří i inhibitor ATP citrát lyázy – enzymu zodpovědného za katalýzu jednoho z kroků biosyntézy cholesterolu – bempedová kyselina. Ta zasahuje do kaskády chemických reakcí biosyntézy cholesterolu o několik kroků dříve než statiny, které tedy může ve svém účinku doplnit. Bempedonát je proléčivo, které ke konverzi na vlastní účinnou formu potřebuje specifický enzym acyl-koenzym A syntetázu mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Tento aktivační enzym se však vyskytuje výhradně v hepatocytech, a proto je účinek omezen žádoucím způsobem právě na jaterní buňku. Při podávání bempedové kyseliny se zvyšuje koncentrace kyseliny močové při kompetici aktivní látky o renální transportní mechanismy s urátem. Stejný mechanismus vede k poklesu glomerulární filtrace. Bempedová kyselina se podává 1krát denně v uniformní dávce 180 mg [27]. Testování probíhá v různých uspořádáních v posledních 5 letech a ukazuje slibné výsledky i v rizikových populacích s intolerancí statinů. U nemocných s anamnézou intolerance léčených ezetimibem vedlo přidání bempedonátu k další redukci LDL-C o téměř 30 %. Nejvíce informací zatím přineslo roční sledování účinnosti a bezpečnosti bempedové kyseliny ve studii CLEAR [28]. V té autoři sledovali více než 2 000 velmi vysoce rizikových nemocných léčených statiny – polovina z nich dokonce intenzivní statinovou terapií – a dokumentovali velmi dobrou bezpečnost a toleranci léčby, která vedla k dalšímu poklesu LDL-C o téměř 20 %. V souladu s pozorováním předchozích prací autoři uvádějí vyšší incidenci dny, asymptomatické hyperurikemie a pacientů s poklesem odhadované glomerulární filtrace v aktivně léčené skupině. Tyto negativní metabolické účinky „vyvažuje“ tendence k nižšímu výskytu poruch glukózové homeostázy. Zatím publikované výsledky studie CLEAR musíme brát jako důkaz pro možné využití bempedové kyseliny nejen u pacientů s intolerancí statinů, ale i u těch, kteří monoterapií statinem nedosáhnou cílových hodnot LDL-C. Bempedová kyselina je navíc testována i ve formě fixní kombinace s ezetimibem, která představuje efektivní

nestatinovou možnost snižování LDL-C u těch s intolerancí či kontraindikací podávání statinu [29].

Závěr

Nové postupy lipidy modifikujících terapií zahrnují i další směry, než jsme probrali v textu výše. Patří mezi ně použití nutraceutik – koncentrátů složek potravy různými mechanismy ovlivňující lipoproteinový metabolismus nebo metodiky extrakorporální eliminace lipoproteinů (lipoproteinová aferéza). O transplantaci jater bychom také mohli hovořit jako o způsobu terapie u homozygotů familiární hypercholesterolemie. Léčebných možností přibývá ve všech odvětvích medicíny a „lipidologie“ není výjimkou. Nečekáme, že se objeví nové statiny – hypolipidemika s prakticky univerzální účinností – ale nové lipidy modifikující terapie jistě potřebujeme a v rámci rozvoje personalizované medicíny se pro všechny najde uplatnění.

Podpořeno MZ ČR – RVO VF64165.

Literatura

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(5): 473–483. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1097/MOL.0000000000000330>>.
2. Hoy SM. Pitavastatin: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17(2): 157–168. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s40256-017-0213-8>>.
3. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 409–418. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001>>.
4. Zhang X, Huang G. Synthetic lipoprotein as nano-material vehicle in the targeted drug delivery. *Drug Deliv* 2017; 24(Suppl 1): 16–21. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1080/10717544.2017.1384518>>.
5. Widimský J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a KV prevence 2018; 7(Suppl 1): 1–20. Dostupné z WWW: <<http://www.hypertension.cz/sqlcache/widimsky-1-hypertenze-kv-prevence-2018.pdf>>.
6. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8): 911–921. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jacc.2016.11.070>>.
7. Šatný M, Vrablík. Desatero použití ezetimibu aneb stručný průvodce jeho použitím v současnosti. *AtheroRev* 2019; 4(3): 161–165.
8. Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARα) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 71. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/s12933-019-0864-7>>.
9. Ishibashi S, Arai H, Yokote K et al. K-877 Study Group. Efficacy and safety of pemaifibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2018; 12(1): 173–184. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jacl.2017.10.006>>.
10. Česka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k preskripci PCSK9 inhibitorů. *Vnitř Lék* 2019; 64(12): 1131–1136.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl*

J Med 2015; 372: 1500–1509. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1500858>>.

12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1801174>>.

13. Vrablík M, Prusíková M, Šnejdrlová M et al. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease risk: do we understand the relationship? Physiol Res 2009; 58(Suppl 1): S19–S26.

14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. [REDUCE-IT Investigators]. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019; 380(1): 11–22. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1812792>>.

15. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1093/eurheartj/ehw272>>.

16. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. Clin Cardiol 2018; 41(10): 1281–1288. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/clc.23055>>.

17. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb 2016; 23(9): 1011–1025. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.5551/jat.RV16001>>.

18. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: A Safe and Effective Antisense Therapy Adjunct to Statins in Patients with Hypercholesterolemia. Cardiol Rev 2012; 20(2): 90–95. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1097/CRD.0b013e31823424be>>.

19. Vogt A. Lipoprotein(a)-antisense therapy. Clin Res Cardiol Suppl 2019; 14(Suppl- 1): 51–56. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s11789-019-00096-2>>.

20. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. Drugs Today (Barc) 2018; 54(12): 721–735. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1358/dot.2018.54.12.2899384>>.

21. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med 2017; 376(15): 1430–1440. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1615758>>.

22. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis 2014; 235: 21–30. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003>>.

23. Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Shamburek AM et al. Safety and Tolerability of ACP-501, a Recombinant Human Lecithin: Cholesterol Acyltransferase, in a Phase 1 Single-Dose Escalation Study. Circ Res 2016; 118(1): 73–82. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306223>>.

24. Gaich G, Chien JY, Hu F et al. The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes. Cell Metabolism 2013; 18(3): 333–340. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.005>>.

25. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet 2013; 381(9860): 40–44. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](http://doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0)>.

26. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. Core Evid 2019; 14: 19–30. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2147/CE.S174169>>.

27. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. Curr Atheroscler Rep 2016; 18(10): 61. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s11883-016-0611-4>>.

28. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients with Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc 2019; 8(7): e011662. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1161/JAHA.118.011662>>.

29. Khan SU, Michos ED. Bempedoic acid and ezetimibe – better together. Eur J Prev Cardiol 2019; 2047487319864672. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1177/2047487319864672>>. [Epub ahead of print]

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

✉ michal.vrablik@lf1.cuni.cz

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

www.int3.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 30. 7. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019



ČESKÁ SPOLEČNOST
PRO ATEROSKLERÓZU

23. kongres o ateroskleróze

Parkhotel Plzeň

U Borského parku 31

5. – 7. prosince 2019

INFORMACE

www.athero.cz

www.gsymposion.cz



Genetické vyšetření u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií

Jiří Bonaventura, Josef Veselka

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Hypertrofická kardiomyopatie (Hypertrophic CardioMyopathy – HCM) se řadí mezi nejčastější hereditární srdeční choroby. V klasické podobě je popisována jako onemocnění způsobené mutací genů pro sarkomerické proteiny s autosomálně dominantní dědičností. Genetika HCM je však mnohem složitější. V současné době je popsáno minimálně 27 genů asociovaných s HCM a více než 2 000 kauzálních mutací. Onemocnění HCM se vyznačuje velkou fenotypovou a genotypovou heterogenitou. Tato heterogenita, společně s neúplnou penetrancí a variabilní expresivitou, komplikuje interpretaci genetického vyšetření. Současná klasifikace nalezených genetických variant je velmi komplexní a vyžaduje spolupráci kardiologa, klinického genetika a molekulárního biologa. Genetické vyšetření je doporučováno u všech pacientů s HCM pro kaskádovitý screening příbuzných. Diagnostická výtěžnost vyšetření je však pouze 20–40 %. K lepší selekci pacientů indikovaných ke genetickému vyšetření pomáhají skórovací systémy predikující jeho výtěžnost. Budoucností genetického vyšetřování je identifikace rizikových jedinců v preklinickém stadiu a plné pochopení molekulární patogeneze onemocnění s možností cíleného ovlivnění jeho vývoje.

Klíčová slova: genetické vyšetření – genetika – genotyp – hypertrofická kardiomyopatie – sekvenování nové generace

Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Summary

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a frequent inherited heart disease with an estimated prevalence of up to 1 in 200 individuals. In the majority of cases, HCM is inherited as an autosomal dominant genetic trait with pathogenic variants detected in sarcomeric proteins. Nevertheless, the genetic basis of HCM is more complex. More than 2 000 mutations in 27 genes have been described in association with HCM. The genetic and allelic heterogeneity makes molecular analysis by conventional methods time-consuming and expensive. Next Generation Sequencing (NGS) based genomic testing allows rapid analysis of a large number of genes or even a whole genome at similar cost and accuracy to conventional sequencing methods. Screening large numbers of genes results in the identification of many genetic variants of uncertain significance and makes the results interpretation difficult. The process of classification the genetic variants is very complex. Genetic screening is an important tool for clinical management of HCM patients and enables mutation-specific confirmatory testing of the appropriate family members. The yield of genetic testing is variable, about 20–40 %. For predicting the diagnostic yield of genetic testing, clinical scoring systems have been developed. Identifying the genetic basis of HCM creates remarkable opportunities to understand how disease develops, and by extension, how to disrupt the disease progression in the future.

Key words: genetic testing – genetics – genotype – hypertrophic cardiomyopathy – next generation sequencing

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (Hypertrophic CardioMyopathy – HCM) je dědičné onemocnění definované přítomností hypertrofie nezměřené levé komory (LK) při nepřítomnosti hemodynamické příčiny, která by mohla vést k danému zesílení srdeční svaloviny [1,2]. Ve většině případů je uváděna autosomálně dominantní (AD) dědičnost [3]. S předpokládanou prevalencí 1/500–1/200 obyvatel se jedná o jednu z vůbec nejčas-

tějších hereditárních srdečních chorob [4,5]. Současná definice Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology – ESC) rozlišuje mezi familiárními kardiomyopatiemi: vedle tzv. klasické formy HCM podmíněné mutacemi v genech pro sarkomerické proteiny i vzácněji se vyskytující kardiomyopatie vznikající v rámci systémových dědičných i nedědičných onemocnění. Tato onemocnění, dříve označovaná jako tzv. fenokopie, se dle ESC guidelines 2014 řadí do sku-

piny HCM. Mezi ně patří glykogenózy (např. Pompeho či Danonova choroba), lyzosomální strádavá onemocnění (např. Fabryho choroba), mitochondriální poruchy, neuromuskulární onemocnění (Friedreichova ataxie) a tzv. syndromické HCM (např. syndrom Noonanové, LEOPARD). Představitelem nefamiliární HCM je pak amyloidová kardiomyopatie u AL-amyloidózy či senilní transtyrelinové amyloidózy [1]. V následujícím přehledu bude dis-

kutována problematika zejména sarkomerické hypertrofické kardiomyopatie.

Historie

Na základě genetických studií z 80. a 90. let minulého století byly objeveny mutace v genech kódujících proteiny sarkomery asociované s těžkou hypertrofií LK. V roce 1990 byla popsána první mutace v genu pro těžký ře-

Tab. 1. Geny asociované s hypertrofickou kardiomyopatií

	gen	lokus	výskyt (%)
frekventní sarkomerické geny			
tlustá myofilamenta			
těžký řetězec β -myosinu	<i>MYH7</i>	14q11.2	20–30
regulační podjednotka lehkého řetězce myosinu	<i>MYL2</i>	12q23-q24	2–4
esenciální podjednotka lehkého řetězce myosinu	<i>MYL3</i>	3p21.3	1–2
tenká myofilamenta			
troponin T	<i>TNNT2</i>	1q32.1	10
troponin I	<i>TNNI3</i>	19q13.4	7
α -tropomyosin	<i>TPM1</i>	15q22.1	< 1
α -actin	<i>ACTC1</i>	15q11q14	< 1
intermediární myofilamenta			
myosin vazebný protein C	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	30–40
raritní sarkomerické geny			
troponin C	<i>TNNC1</i>	3p21.1	< 1
α -aktinin 2	<i>ACTN2</i>	1q43	< 1
těžký řetězec α -myosinu	<i>MYH6</i>	14q11.2	< 1
svalový LIM protein	<i>CSRP3</i>	11p15.1	< 1
myosenin 2	<i>MYOZ2</i>	4q26	< 1
filamin C	<i>FLNC</i>	7q32.1	< 1
titin	<i>TTN</i>	2q31.2	< 1
teletonin	<i>TCAP</i>	17q12	< 1
geny regulující metabolismus kalcia			
fosfolamban	<i>PLN</i>	6q22.3	< 1
kalsekvestrin	<i>CASQ2</i>	1p13.1	< 1
junktofilin 2	<i>JPH2</i>	20q13.12	< 1

Tab. 2. Ostatní geny a syndromy asociované s hypertrofickou kardiomyopatií

originální název	gen	asociovaný fenotyp	dědičnost
γ -regulační podjednotka AMP-aktivované protein kinázy	<i>PRKAG2</i>	Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom	AD
lyzosomální membránový protein 2	<i>LAMP2</i>	Danonova choroba	AD
α -galaktozidáza A	<i>GLA</i>	Fabryho choroba	X-vázaná
transtyrelin	<i>TTR</i>	amyloidóza	AD
α -glukozidáza	<i>GAA</i>	Pompeho choroba	AR
protein tyrozinová fosfatáza, typ 11	<i>PTPN11</i>	syndrom Noonanové, LEOPARD	AD
frataxin	<i>FXN</i>	Friedreichova ataxie	AR

tězec β -myozinu (*MYH7*) zodpovědná za vznik HCM [6]. Během následující dekády pak byly postupně reportovány další geny asociované se vznikem onemocnění [7]. Jejich stručný přehled uvádíme v tab. 1 a tab. 2. V současné době, tedy téměř 30 let od publikace první kauzální mutace *MYH7*, je popsáno více než 2 000 mutací a geny asociované s HCM postupně přibývají [8–11]. Databáze Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) uvádí aktuálně 27 kauzálních genů [12]. Ze sarkomerických genů je 8 považováno za silně asociované s HCM. Jedná se o geny *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2*, *MYL3* [1,13], které jsou blíže popsány v tab. 1. Toto spektrum sarkomerických genů bylo postupem času rozšířeno i na nesarkomerické geny kódující např. desmosomální proteiny či iontové kanály [14,15]. Ačkoli je HCM je především onemocněním sarkomerických proteinů, genetický podklad je zřejmě složitější. Mutace genů pro sarkomerické proteiny jsou totiž kromě HCM dále asociovány s dilatační kardiomyopatií (DCM), restriktivní kardiomyopatií (RCM) i nonkompaktní kardiomyopatií (LVNC) [16,17].

Sekvenování nové generace

Pro pacienty s HCM je charakteristická velká fenotypová i genotypová heterogenita. Heterogenita HCM komplikuje genetické vyšetření jak z hlediska časové, tak i finanční náročnosti [18,19]. Dříve bylo molekulárně genetické vyšetření možné pouze ve výzkumných centrech, byly vyšetřovány rodiny se zjevnou dědičnou HCM a nákladné vyšetření DNA zahrnovalo pouze několik genů s nejsilnější asociací s HCM. V posledních 2 dekáдах byla vyvinuta řada metod označovaných jako tzv. sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing – NGS). Jedná se o vysokokapacitní metody, které v porovnání s klasickými metodami sekvenování (např. Sangerova metoda) umožňují analýzu velkého množství genetického materiálu rychleji a levněji. NGS využívá principu paralelizace procesu sekvenování, umožňuje sekvenování tisíců až milionů vláken DNA současně. Kromě klasických vyšetření genetické variability, mutační analýzy konkrétních genů a kvantifikace jednotlivých alel je pomocí NGS možné vyšetřit celý exom (Whole Exome Sequencing – WES), případně provést i celogenomové sekvenování (Whole Genome Sequencing – WGS). Výsledkem NGS je produkce obrovského množství výstupních dat s následnou potřebou data utřídit a analyzovat. Vyšetřování velkého množství genů má totiž za následek nálezy velkého množství tzv. variant nejasného významu (Variants of Uncertain Significance – VUS) [19,20] a ztěžuje tak interpretaci výsledku genetické analýzy, jak bude popsáno dále v textu. Výhodou NGS je naopak díky relativně nízké ceně a rychlosti vyšetření jeho postupné rozšíření do klinické praxe.

Klasifikace genetických variant

Pro klinické využití molekulárně-genetického vyšetření má zásadní význam klasifikace nalezených variant.

Vzhledem k velkému množství výstupních dat je v současnosti používán kombinovaný přístup, jehož podkladem jsou následující údaje:

- frekvence variant v kontrolní populaci s využitím mezinárodních databází (např. 1 000 Genomes Project, Exome Sequencing Project, Exome Aggregation Consortium) [21–23]
- publikované varianty asociované s onemocněním (např. Clinvar, Human Gene Mutation Database) [24,25]
- in silico klasifikace s užitím softwaru (např. Polyphen 2, Sorting Intolerant From Tolerant) predikujícího možný dopad mutace na strukturu a funkci výsledného proteinu
- mutace v tzv. evolučně vysoce konzervovaných funkčních doménách proteinů
- segreganční analýzy genotypu s fenotypem v postižených rodinách (silná evidence)
- funkční studie na animálních modelech či in vitro (nákladné, složité)

V roce 2015 byla publikována doporučení pro klasifikaci genetických variant Americkou společností pro lékařskou genetiku a genomiku (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG) [26], která vychází z výše uvedených principů. Tato klasifikace dělí nalezené varianty do 5 následujících tříd:

- benigní
- pravděpodobně benigní
- VUS – varianta nejasného významu
- pravděpodobně patogenní
- patogenní

Genetický screening

Genetický screening má v péči o pacienty s HCM a jejich příbuzné významné postavení. Standardním postupem je získání detailní rodinné anamnézy (alespoň 3 generace) a molekulárně-genetické vyšetření probanda se zaměřením na minimálně všechny známé geny asociované s HCM dle databáze OMIM [12]. Pokud je klinické podezření na specifickou příčinu či HCM v rámci komplexního syndromu, pak je vhodné panel rozšířit (tab. 2).

V případě pozitivního nálezu poté provedeme specifické vyšetření prvostupňového příbuzného na konkrétní gen a mutaci již nalezenou u probanda. Pokud je i u příbuzného zachycena patogenní mutace, je možné kaskádovité vyšetření dalších příbuzných (vzhledem k převažující AD dědičnosti). Detailní rodinná anamnéza a sestavení rodokmenu nám pomůže odhalit pravděpodobně dědičnou příčinu onemocnění a obvykle stanovit i typ dědičnosti. Je možná genetická analýza post mortem tkáňových vzorků s kaskádovitým screeningem příbuzných. Relativně častým nálezem u HCM rodin jsou tzv. privátní mutace, tedy takové, které jsou specifické pro konkrétní rodinu nebo malou populaci pacientů. Hlavní klinickou výhodou je, pokud specifická příčinná mutace u probanda není nalezena u prvostupňového příbuzného. Příbuzného je pak možno vyřadit z dispenzarizace, pravděpodobnost onemocnění je nízká, nicméně de

novo mutace jsou samozřejmě možné. Vždy proto v případě symptomatologie upozorňujeme pacienty na nutnost návštěvy lékaře. Vyšetření dětí je podle současných doporučení vhodné okolo 10. roku věku [1]. Hranice byla stanovena na základě pediatrických studií, které ukázaly raritní výskyt závažných komplikací HCM před nástupem puberty [27,28].

Pokud je molekulárně genetické vyšetření u probanda negativní, pokračujeme v zavedeném pravidelném klinickém sledování prvostupňových příbuzných dle aktuálních doporučení. U HCM se jedná o echokardiografické vyšetření, 12svodové EKG, holterovskou EKG monitoraci, bicyklovou ergometrii, u vybraných pacientů (obvykle při nedostatečné echokardiografické vyšetřitelnosti) zobrazení srdce magnetickou rezonancí, případně u mladých pacientů s časným nástupem onemocnění screening metabolických chorob [1,29].

Opačnou klinickou situací je klinicky negativní fenotyp příbuzného s nálezem patogenní mutace. Na rozdíl od DCM, při níž je např. mutace v genu *LMNA* spojena s nepřiznivou prognózou a je dokonce dle ESC guidelines součástí indikace k implantaci ICD [30], u HCM nemáme k dispozici dostatek dat o vývoji onemocnění u asymptomatických nosičů mutací bez klinicky vyjádřeného fenotypu. Riziko náhlé srdeční smrti je u jedinců bez vyjádřené hypertrofie obecně nízké. Výjimkou mohou být mutace v *TNNT2*, jak naznačují některé publikace [31,32], nicméně se nejedná o silné důkazy. Není jednoznačné, zda pouze na základě pozitivního genotypu bez vyjádřeného fenotypu (G+/F-) činit specifická doporučení a navrhnout omezení, např. u profesionálních atletů [10,33,34]. Většina (G+/F-) pacientů má totiž pravděpodobně příznivou prognózu [1,34–36]. Vzhledem k variabilní penetranci, která je věkově vázaná (55 % do 30 let věku až po 95 % nad 50 let věku [37]), je však nutno pokračovat v pravidelném klinickém sledování těchto jedinců [38].

Obecně vzato, genetické vyšetření je vhodné u všech HCM pacientů s cílem umožnit kaskádovitý screening příbuzných probanda [1]. Jeho hlavní přínos tedy obvykle nespočívá ve zpřesnění diagnostiky HCM (např. u atletického srdce či arteriální hypertenze), protože negativní výsledek neznamená vyloučení diagnózy HCM. Pokud jsou však přítomny neobvyklé symptomy či známky suspektní ze specifické příčiny (např. syndromy, metabolická onemocnění), lze genetické vyšetření využít ke stanovení definitivní diagnózy. Nezbytnou podmínkou je provádění v expertních centrech se zkušenostmi s molekulárně-genetickým vyšetřováním a jeho klinickou interpretací. Mezioborová spolupráce je nevyhnutelná. Bez ohledu na použitou metodu by měla genetická analýza vždy zahrnovat nejčastější sarkomerické geny (tab. 1). V případě příznaků ukazujících na možné vzácnější příčiny je nutné vyšetřit i další geny (tab. 2).

Diagnostická výtěžnost genetického vyšetření

Diagnostická výtěžnost genetického vyšetření (tj. záchyt patogenní mutace) je velmi variabilní a relativně nízká.

Pravděpodobnost záchytu patogenní mutace je obecně vyšší u mladších pacientů a pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou (může dosahovat 50–60 %) [1]. U ostatních pacientů se pohybuje maximálně okolo 30–40 % [3] a se zavedením přísnějších klasifikačních kritérií ACMG je záchyt ještě nižší [26,39,40]. Vysoká senzitivita genetického testování s nástupem metod NGS tak byla postupně vystřídána vyšší specificitou související s aplikací komplexních klasifikačních kritérií. Ukazuje se, že genetická data a klasifikaci patogenních mutací z minulých dekád bude vhodné revidovat v kontextu současných poznatků [26].

Relativně nízká výtěžnost genetického vyšetření si vyžádala vznik klinických skórovacích systémů pro predikci jeho pozitivitu. Nejznámějším a pravděpodobně nejpřesnějším je tzv. Mayo HCM Genotype Predictor score (Mayo Score), který je založen na základních klinických a echokardiografických parametrech a byl poprvé publikován v roce 2014 [41]. Mezi prediktory výtěžnosti genetického vyšetření patří: věk < 45 let, tloušťka stěny levé komory ≥ 20 mm, rodinná anamnéza HCM, rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti a tzv. reverzní (katenoidní) tvar septa. Negativním prediktorem je pak přítomnost arteriální hypertenze. V původní kohortě pacientů dosahovala celková výtěžnost genetického vyšetření 34 % při vyšetřování 9 genů pro sarkomerické proteiny (*ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*) [41]. S rozvojem NGS se v současné době použité panely genů mohou výrazně lišit v počtu a typu jednotlivých genů v závislosti na lokální dostupnosti a finančních možnostech pracovišť.

Na Kardiologické klinice 2. LF UK a FN Motol, Praha byla provedena genotypizace rozsáhlého souboru českých pacientů s HCM a validace Mayo Score za použití nejnovějších klasifikačních kritérií patogenních variant dle ACMG [40]. V naší práci jsme použili ke genetickému vyšetření panely obsahující až 229 genů asociovaných se srdečními onemocněními [40], které byly vytvořeny na zakázku. Všechny naše panely genů samozřejmě obsahovaly i 9 genů vyšetřovaných v původní Mayo Score publikaci. Celková výtěžnost genetického vyšetření činila pouhých 21 % [40]. Tuto nízkou výtěžnost si vysvětlujeme použitím přísných ACMG kritérií [26], která v době publikace Mayo Score práce nebyla k dispozici. V roce 2016 autoři Mayo Score publikovali validační studii své původní práce [42]. Ve validační studii byl genetický test považován za pozitivní (G+), pokud byla genetická varianta klasifikována jako patogenní, pravděpodobně patogenní nebo VUS [42]. Pokud bychom stejný postup (tj. zahrnutí VUS do pozitivního vyšetření) použili i v našem souboru HCM-pacientů, výtěžnost genetického vyšetření by stoupla na 42 % [40]. Ve všech zmiňovaných případech Mayo Score konzistentně predikuje genetickou výtěžnost. Jeho použití se jeví v klinické praxi, v níž je patrna limitace finančními prostředky, jako racionální. Vzhledem k časové náročnosti molekulárně-genetického vyšetření (obvykle měsíce) tak lze pečlivou selekcí pacientů

zamezit velkému množství negativních výsledků a nadužívání metody NGS.

Vztah fenotypu a genotypu

Genetická heterogenita HCM je obrovská [8–10]. Většina dosud publikovaných genů asociovaných s HCM kóduje sarkomerické proteiny [13,43]. Pouze relativně malá část identifikovaných mutací je klasifikována jako patogenní či pravděpodobně patogenní, některé z nich jsou tzv. privátní mutace a tedy není možná korelace genotyp-fenotyp na větším souboru pacientů [9,10,26]. S dostupností NGS můžeme vyšetřovat stále větší množství genů. Výsledkem těchto vyšetření pravděpodobně není větší záchyt patogenních mutací, ale záchyt většího množství VUS, jejichž interpretace je na základě dostupných dat často svízelná a k jejich definitivnímu zařazení bude potřeba více korelovaných genotypů s fenotypy a provedení segregačních analýz [19,20]. Užitečnou veřejně dostupnou databází pro reportování mutací a jejich vztahu k fenotypu je např. ClinVar [24].

Data pro vztahy genotyp-fenotyp jsou zatím nedostatečná. Některé práce ukazují, že nález patogenní mutace (G+) u HCM pacientů zhoršuje kardiovaskulární mortalitu, zvyšuje riziko cévní mozkové příhody a progresi symptomatologie ve třídě NYHA ve srovnání s genotyp-negativními (G-) pacienty [31]. Většina publikovaných dat o vztahu konkrétních mutovaných genů a závažnosti fenotypu je na relativně malém počtu pacientů z jednoho centra. V dětském věku byla popsána asociace mutace MYH7 s časným nástupem onemocnění a rizikem kardiovaskulárních příhod (Major Adverse Cardiac Events – MACE) [44]. Recentně (prosinec roku 2018) publikovaná data z portugalského registru dospělých HCM-pacientů naznačují asociaci mutace ve stejném genu se systolickou dysfunkcí LK [45]. V tomto relativně rozsáhlém registru nemocných s HCM (528 pacientů bylo geneticky vyšetřeno) byl nález jakékoli patogenní mutace (G+) asociován s vyšším rizikem náhlé srdeční smrti [45].

Dalším důležitým faktorem v interpretaci nálezů je neúplná penetrance a variabilní expresivita, která je pro HCM typická. Není výjimkou, že naprosto identické mutace stejných genů i ve stejné rodině vedou ke zcela odlišnému fenotypu. To naznačuje, že roli v dlouhodobém klinickém průběhu onemocnění mají i jiné faktory než pouze mutace na úrovni sarkomerických proteinů. Tyto další genetické a epigenetické faktory, stejně jako modifikace environmentální, pravděpodobně hrají důležitou roli, kterou zatím neumíme uspokojivě charakterizovat. Pokud tedy hovoříme o HCM jako onemocnění s autosomálně dominantní mendelovskou dědičností, jedná se o výraznou (a nejspíše nepravdivou) simplifikaci [46–48]. Mezi genetické modifikátory se řadí obvykle metylace a acetylce DNA, v poslední době se diskutuje význam miRNA [11]. Je možné, že nově objevené varianty nesarkomerických genů, např. pro iontové kanály, desmosomy či titin, nejsou primární příčinou HCM, nýbrž právě zmiňovanými modifikátory [14,49].

V klinické praxi, vzhledem k její prevalenci, je častá ko-incidence HCM s arteriální hypertenzí. Hemodynamický stav při arteriální hypertenzi nutně modifikuje fenotyp HCM. Setkáme se též s pacienty s těžkou aortální stenózou, konkomitantní arteriální hypertenzí a HCM. Fyzická zátěž, životní styl, a kromě arteriální hypertenze i další komorbidity jako např. diabetes mellitus, obezita a chronická renální insuficience vedou nutně též k modifikaci výsledného fenotypu HCM. Obezita a arteriální hypertenze jsou asociovány s větším objemem myokardu LK. Obezita je dále asociována s arteriální hypertenzí a rovněž i diabetes mellitus, tedy je v klinické praxi často nemožné rozlišit, co je skutečnou příčinou či hlavním modifikátorem hypertrofie LK. V současné době je velmi zkoumaným onemocněním tzv. senilní (wild-type transtyrelinová) amyloidóza, u které se předpokládá relativně vysoká prevalence a poddiagnostikování choroby v běžné populaci [50]. V terénu všech výše uvedených komorbidit je stanovení etiologie hypertrofie LK svízelné. Nález VUS při genetickém vyšetření, do kterého jsme předtestově vkládali neadekvátní očekávání, nás v diagnostice příliš neposune. Hlavním klinickým přínosem genetického vyšetření tedy nadále zůstává možnost kaskádovitě vyšetřování příbuzných (v případě VUS) a provedení segregačních analýz, nikoli „přesňování“ diagnostiky probanda. Výsledek genetického vyšetření v populaci příbuzných má zásadní vliv na další sledování, méně často vede k diagnostice před klinickou manifestací choroby. Znovu je třeba zopakovat, že nález patogenní mutace nutně nemusí znamenat rozvoj HCM. V populaci mladých sportovců zůstává zásadním klinickým nástrojem pro odlišení sportovního srdce od HCM echokardiografické a EKG vyšetření [51].

Budoucnost

Objasnění genetické příčiny srdečních onemocnění otevírá příležitost plně pochopit patogenезi onemocnění a v budoucnu i uvažovat o jeho specifické léčbě. Dlouhodobým cílem genetického vyšetřování je identifikace rizikových jedinců ještě před klinickou manifestací choroby. Pokud budeme schopni charakterizovat jasnou příčinu na úrovni molekulárně-genetické, kromě pochopení patogenезe budeme moci uvažovat o cílené modifikaci těchto příčin. V experimentálních studiích na myších již byly některé mutantní alely „utlumeny“ pomocí interferující RNA [52]. Tyto „mutation-silencing therapies“ pravděpodobně nejsou efektivní v regresi již rozvinuté hypertrofie a k zamezení rozvoje onemocnění by bylo potřeba je aplikovat ve velmi časných stadiích života jedince [53].

Recentní rychlý rozvoj technik tzv. editace genomu a jejich aplikace na animálních modelech slibuje nadějně možnosti modifikace i humánních zárodečných mutací. Nejvíce diskutovaný je v současnosti (i z etického pohledu) systém CRISPR-Cas9. Jedná se o užitečný nástroj pro rozpoznávání specifických sekvencí genomu s následnou indukcí tzv. double-strand breaks (DSBs) [54]. V srpnu

roku 2017 byla v časopisu Nature publikována „oprava“ zárodečné mutace v genu *MYBPC3* u lidského embrya pomocí systému CRISPR-Cas9 s následnou indukcí endogenní DNA reparace v preimplantační diagnostice [55]. Z etického hlediska je možnost editace lidské zárodečné linie přinejmenším kontroverzní. Zvláště u HCM, s přihlédnutím k neúplné penetranci a variabilní expresivitě, bude od preimplantační či jiné prenatální diagnostiky např. k umělému přerušení těhotenství jistě komplikovaná cesta. Nález patogenní mutace i jinak zdravého embrya či plodu totiž nemusí znamenat rozvoj onemocnění během života a i v případech rozvoje HCM je klinický průběh variabilní a prognóza je u většiny pacientů téměř srovnatelná s běžnou populací [36].

Závěr

Pro HCM je charakteristická výrazná nejen fenotypová, ale i genotypová variabilita. Při genetickém vyšetření současnými metodami NGS u více než poloviny pacientů nezachytíme žádnou významnou mutaci [40]. S moderními metodami přichází možnost vyšetření velkého množství genů, včetně WES i WGS. Objem těchto dat, zejména interpretace VUS, si vyžaduje úzkou spolupráci kardiologa, molekulárního biologa a klinického genetika. Faktory ovlivňující rozvoj HCM u genotyp negativních pacientů (G-/F+) i asymptomatických nosičů mutací (G+/F-) dosud nejsou uspokojivě vysvětleny. K plnému porozumění vztahu genotyp-fenotyp, vlivu genetického pozadí a komorbidit na rozvoj a průběh onemocnění by bylo potřeba rozsáhlých genetických studií na velkých souborech příbuzných pacientů. I přes relativně vysokou prevalenci onemocnění toho bude možno dosáhnout pouze mezinárodní spoluprací velkých center, standardizace podrobného genetického vyšetřování a mezioborovou spoluprací kardiologů, klinických genetiků a molekulárních biologů.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–34904A.

Literatura

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger M et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014; 35(39): 2733–2779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>>.
2. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 2017; 389(10075): 1253–1267. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31321-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31321-6)>.
3. Richard P, Charron P, Carrier L et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107(17): 2227–2232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>>. Erratum in *Circulation* 2004;109(25):3258.
4. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS et al. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119(8): 1085–1092. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>>.
5. Semsarian C, Ingles J, Maron MS et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(12): 1249–1254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>>.
6. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62(5): 999–1006. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-i](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-i)>.
7. Ho CY, Charron P, Richard P et al. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: State of the art. *Cardiovasc Res* 2015; 105(4): 397–408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvv025>>.
8. Ingles J, Burns C, Barratt A et al. Application of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy for Preclinical Disease Detection. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(6): 852–859. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001093>>.
9. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015; 17(11): 880–888. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.205>>.
10. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years: Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(8): 705–715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.068>>.
11. Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández del Rincón JP et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: A review of current state. *Clin Genet* 2018; 93(1): 3–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cge.13027>>.
12. Online Mendelian Inheritance in Man®. Dostupné z WWW: <<https://www.omim.org/>>.
13. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124(24): e783–e831. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e318223e2bd>>.
14. Lopes LR, Syrris P, Guttman OP et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2015; 101(4): 294–301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306387>>.
15. Walsh R, Buchan R, Wilk A et al. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes. *Eur Heart J* 2017; 38(46): 3461–3468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw603>>.
16. McNally E, Dellefave L. Sarcomere mutations in cardiogenesis and ventricular noncompaction. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19(1): 17–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2009.03.003>>.
17. Mogensen J, Kubo T, Duque M et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003; 111(2): 209–216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI16336>>. Erratum in *J Clin Invest* 2003; 111(6): 925.
18. Bortot B, Athanasakis E, Brun F et al. High-throughput Genotyping Robot-assisted Method for Mutation Detection in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Diagnostic Mol Pathol* 2011; 20(3): 175–179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/PDM.0b013e31820b34fb>>.
19. Fokstuen S, Munoz A, Melacini P et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet* 2011; 48(8): 572–576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2010.083345>>.
20. Meder B, Haas J, Keller A et al. Targeted Next-Generation Sequencing for the Molecular Genetic Diagnostics of Cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4(2): 110–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958322>>.
21. IGSR and the 1000 Genomes Project. Dostupné z WWW: <<http://www.internationalgenome.org/>>.
22. NHLBI Exome Sequencing Project (ESP). Dostupné z WWW: <<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>>.
23. Exome Aggregation Consortium. Dostupné z WWW: <<http://exac.broadinstitute.org/>>.
24. ClinVar. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>>.
25. Human Gene Mutation Database. Dostupné z WWW: <<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>>.

26. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.30>>.
27. Jensen MK, Havndrup O, Christiansen M et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing. *Circulation* 2013; 127(1): 48–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090514>>.
28. Cardoso B, Gomes I, Loureiro P et al. Clinical and genetic diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy: Results in pediatric cardiology. *Rev Port Cardiol* 2017; 36(3): 155–165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.09.009>>.
29. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy – A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail* 2018; 24(5): 281–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004>>.
30. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2015; 17(11): 1601–87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv319>>.
31. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(6): 630–638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4065/83.6.630>>.
32. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C et al. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104(12): 1380–1384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/hc3701.095952>>.
33. Ho CY. Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122(23): 2430–2340; discussion 2440. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978924>>.
34. Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+) phenotype negative (–) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 107(4): 604–608. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.022>>.
35. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(8): 705–715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.068>>.
36. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379(7): 655–668. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1710575>>.
37. Charron P, Carrier L, Dubourg O et al. Penetrance of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Couns* 1997; 8(2): 107–114.
38. Richard P, Charron P, Carrier L et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107(17): 2227–2232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>>. Erratum in *Circulation* 2004; 109(25): 3258.
39. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet* 2016; 98(6): 1067–1076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.024>>.
40. Bonaventura J, Norambuena P, Tomašev P et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci* 2019; 15(3): 641–649. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2018.78767>>.
41. Bos JM, Will ML, Gersh BJ et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(6): 727–737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.025>>.
42. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD et al. Evaluation of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score in Patients with Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016; 9(2): 153–161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12265-016-9681-5>>.
43. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(1): 104–110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00965.x>>.
44. Mathew J, Zahavich L, Lafreniere-Roula M et al. Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet* 2017; 93(2): 310–319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cge.13157>>.
45. Lopes LR, Brito D, Belo A et al. Genetic characterization and genotype-phenotype associations in a large cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy – An ancillary study of the Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019; 278: 173–179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.012>>.
46. Blankenburg R, Hackert K, Wurster S et al. β -Myosin heavy chain variant Val606Met causes very mild hypertrophic cardiomyopathy in mice, but exacerbates HCM phenotypes in mice carrying other HCM mutations. *Circ Res* 2014; 115(2): 227–237. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303178>>.
47. Dorn GW, McNally E. Two strikes and you're out: gene-gene mutation interactions in HCM. *Circ Res* 2014; 115(2): 208–210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.304383>>.
48. Ingles J, Doolan A, Chiu C et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet* 2005; 42(10): e59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.033886>>.
49. Whiffin N, Minikel E, Walsh R et al. Using high-resolution variant frequencies to empower clinical genome interpretation. *Genet Med* 2017; 19(10): 1151–1158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.26>>.
50. Rigopoulos AG, Ali M, Abate E et al. Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart Fail Rev* 2019; 24(4): 521–533. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10741-019-09776-3>>.
51. Brosnan MJ, Rakhit D. Differentiating Athlete's Heart From Cardiomyopathies – The Left Side. *Hear Lung Circ* 2018; 27(9): 1052–1062. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.297>>.
52. Jiang J, Wakimoto H, Seidman JG et al. Allele-specific silencing of mutant Myh6 transcripts in mice suppresses hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 2013; 342(6154): 111–114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1236921>>.
53. Cannon L, Yu ZY, Marciniak T et al. Irreversible Triggers for Hypertrophic Cardiomyopathy Are Established in the Early Postnatal Period. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(6): 560–569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.069>>.
54. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell* 2014; 157(6): 1262–1278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>>.
55. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017; 548(7668): 413–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature23305>>.

MUDr. Jiří Bonaventura

✉ jiri.bonaventura@fnmotol.cz

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 29. 3. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019

Tako-tsubo syndrom

Karolína Poledníková, Petr Toušek

III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Tako-tsubo syndrom (TTS) je v současné době považován za zvláštní typ akutního koronárního syndromu (AKS). Spouštěčem TTS může být emoční stresová situace, ale častěji vzniká TTS v kontextu závažného nekoronárního onemocnění. Dlouhodobý osud nemocných je podobný jako u pacientů s typickým akutním koronárním syndromem. Přesný patofyziologický mechanismus není doposud znám, ale předpokládá se, že hlavní roli ve vzniku TTS hraje náhlá vysoká hladina katecholaminů. Přechodná dysfunkce levé komory je pak vyvolána kombinací několika patofyziologických mechanismů. Zatím existuje poměrně málo dat a důkazů o optimální léčbě TTS. Současná léčba se zaměřuje na léčbu a prevenci srdečního selhání a rekurenci onemocnění. Tento přehledový článek si klade za cíl přinést aktuální informace o tomto onemocnění.

Klíčová slova: léčba tako-tsubo syndromu – osud nemocných – patofyziologický mechanismus – tako-tsubo syndrom (TTS)

Takotsubo syndrome

Summary

Takotsubo syndrome (TTS) is currently regarded as a special type of acute coronary syndrome. The syndrome can be triggered by emotional stress factors and more often by some severe non-cardiac conditions. The long-term outcome of TTS patients is similar to those with myocardial infarction. The exact pathophysiological mechanism is not yet fully explained. Excessive amount of catecholamines released into bloodstream after stress attack plays a crucial role. The transient left ventricle dysfunction is probably caused by combination of several pathophysiological mechanism. There is little data concerning the treatment of TTS. It is important to focus on therapeutic strategies in order to eliminate risk of heart failure or TTS recurrence. The aim of the present review is to bring last known information about this disease.

Key words: outcome – pathophysiological mechanism – takotsubo syndrome (TTS) – treatment

Úvod

Tako-tsubo syndrom (TTS) poprvé popsal v Japonsku v 90. letech minulého století Sato et al [1] jako kardiomyopatii s přechodnou dysfunkcí levé komory srdeční (LKS) prezentující se jako akutní koronární syndrom. Koronarograficky byl však zjištěn normální nálezn na koronárních tepnách. Původně se předpokládalo, že TTS postihuje zejména ženy v postmenopauzálním období po silném negativním emočním zážitku a že u těchto žen dojde do několika týdnů ke zlepšení funkce LKS a normalizaci klinického stavu. Dle posledního konsenzu mezinárodních odborníků se onemocnění řadí nově mezi akutní koronární syndromy (AKS) a bývá častěji vyvoláno jiným závažným nekoronárním onemocněním [2].

Vzhledem ke zlepšující se diagnostice TTS a zvýšenému zájmu odborné veřejnosti o toto onemocnění vzniklo několik registrů shromažďujících data z celého světa. Nejnovější studie a výsledky posledních výzkumů jsme shrnuli do přehledového článku.

Pojmenování a zařazení mezi akutní koronární syndromy

V literatuře i praxi se můžeme setkat s pojmenováním Broken Heart Syndrom, Apical Ballooning nebo stresem indukovaná kardiomyopatie [3]. Vzhledem k symptomům i dalším klinickým známkám podobným akutnímu koronárnímu syndromu, přechodné systolické dysfunkci levé komory srdeční a průkazu poruchy mikrocirkulace se doporučuje používat označení tako-tsubo syndrom [2].

Incidence

Se zlepšující se diagnostikou a širším celkovým povědomím odborné veřejnosti roste incidence toho onemocnění, zejména u pacientů s primárně nekoronárním postižením, u nichž je TTS vyvolán fyzickým stresovým faktorem. Prevalence se pohybuje mezi 1–3 % ze všech AKS. Prevalence TTS u žen s podezřením na akutní infarkt myokardu s elevacemi ST (STEMI) může být až 5–6%. [3].

I když byl TTS popsán u všech věkových skupin (nejmladším pacientem bylo předčasně narozené dítě ve 28. týdnu), naprostou převahu tvoří ženy (90 %) v průměrném věku 70 let [3]. Téměř všechny postižené ženy jsou v postmenopauzálním období. Ženy ve věku nad 55 let mají 5krát větší riziko rozvoje TTS než mladší ženy a 10krát větší riziko než muži [3]. O vlivu příslušnosti k určité rase nejsou přesná data, ale předpokládá se, že TTS je vzácnější u afroamerické rasy. Tato skupina je však postižena závažnějšími komplikacemi.

Spouštěcí faktory

Původně se předpokládalo, že TTS vzniká na podkladě negativních emocionálních zážitků, jako smrt v rodině, rozvod, úzkostné poruchy atd. Ukazuje se však, že i šťastné události mohou mít vliv na rozvoj TTS. Proto se také v literatuře použil termín Happy Heart Syndrome [4]. Vedle silných emocionálních zážitků je druhým spouštěcím mechanismem fyzický stresový faktor u pacientů s primárně nekardiálním onemocněním, kteří jsou hospitalizováni na ARO nebo JIP s těžkým traumatem, po operaci, s neurologickým onemocněním, při alteraci plicního onemocnění, s infekčním onemocněním nebo po popáleninovém traumatu. Nemocných této skupiny přibývá se zlepšující se diagnostikou, mají však horší prognózu [5]. Podle mezinárodního registru InterTAK Registry se u 28 % pacientů nezjistí žádný zjevný spouštěč [3].

Patofyziologický mechanismus

Přesný patofyziologický mechanismus není zatím objasněn. Klíčovou roli hraje aktivace sympatiku, při níž dochází k excesivnímu vyplavení katecholaminů a jsou aktivovány specifické části mozku. Vysoká hladina katecholaminů má podíl na vzniku endoteliální dysfunkce mikrocirkulace, spazmech koronárních arterií nebo přímé toxicitě na kardiomyocyty [6,7].

Nejnovější poznatky ukazují, že základní patofyziologie TTS není omezena pouze na samotný kardiovaskulární systém, ale velmi pravděpodobně na interakci

mozek – srdce, jak dokládá poslední studie autorů z kardiocentra v Curychu (Zürichu) [8]. Podle této studie dochází u pacientů s TTS k narušení spojení autonomního a limbického systému nejen v akutní fázi, ale přetrvává i několik měsíců po infarktu. Tato zjištění naznačují, že osa „mozek – srdce“, která byla poprvé popsána v roce 1984 Burrowem, by mohla hrát důležitou roli v patofyziologii a přispět k pochopení TTS [8].

Diagnostická kritéria

Vzhledem k obtížné diagnostice TTS bylo vytvořeno v průběhu let několik diagnostických strategií z různých kardiologických skupin – Mayo kritéria, japonské postupy, Göthenburská kritéria a jiné. Z největšího mezinárodního registru TTS byla vytvořena švýcarskou skupinou InterTAK diagnostická kritéria, v nichž již nejsou vylučovací faktorem feochromocytom nebo současné postižení koronárních tepen [3]. Tab. 1 ukazuje InterTAK diagnostická kritéria. Z laboratorních hodnot jsou pro onemocnění typické méně výrazně zvýšené hodnoty troponinu a více zvýšené hodnoty natriuretických peptidů (NT-proBNP). Jsou však popsány případy, které dokládaly postižení koronárních tepen, ale lokalitou neodpovídaly echokardiografické lokalizaci poruchy kinetiky [2,3,9].

Postižení myokardu

Dle poruchy kinetiky se rozlišují 4 základní typy TTS na základě lokalizace poruchy kinetiky [10,11] (obr). Nejčastějším typem (zhruba v 80 %) je apikální forma s rozsáhlým postižením hrotu a přilehlých oblastí. Druhou nejčastější je forma midventrikulární (asi 15 %), jejíž incidence narůstá. Zbýlé 2 typy jsou vzácnější – forma fokální a bazální. S odstupem několika dní až týdnů, dle závažnosti postižení, dochází k reverzibilitě systolické funkce LKS. Nejnovější studie ukazují, že přes zachovalou systolickou funkci LKS přetrvává diastolické postižení levé komory srdeční [10]. Pacienti s TTS mohou i s odstupem několika měsíců vykazovat známky srdečního selhání, a dochází tak k rozvoji dlouhodobého fenotypu srdečního selhání.

Tab. Mezinárodní diagnostická kritéria (InterTAK Diagnostic Criteria)

echokardiografický náález	Pacienti vykazují přechodnou dysfunkci levé komory srdeční (hypokineze, akineze nebo dyskineze) prezentující se jako apikální „ballooning“ nebo midventrikulární, bazální nebo fokální porucha kinetiky. Současné může být postižení pravé komory srdeční.
spouštěcí faktor	Tako-tsubo syndromu (TTS) může předcházet emoční, fyzický nebo kombinovaný spouštěcí faktor, ale není to podmínka.
nové spouštěcí mechanismy	Neurologické postižení (např. subarachnoidální krvácení, cévní mozková příhoda nebo epilepsie) stejně jako feochromocytom můžou sloužit jako spouštěcí faktor pro TTS.
EKG změny	Většinou jsou přítomny nové EKG nálezy (elevace ST-segmentu, deprese ST segmentu, inverze T vlny, prodloužení QTc), ale je popsáno několik vzácných případů bez EKG změn.
laboratorní hodnoty	Hladina kardiálních biomarkerů (troponin, kreatinkináza) je ve většině případů středně zvýšená, významná elevace je typická u natriuretických peptidů.
současné postižení koronárních tepen	Významné postižení koronárních tepen není kontraindikace u TTS.
vyloučení infekční myokarditidy	Pacienti s TTS nesmí mít žádný průkaz infekční myokarditidy.
epidemiologie	Ovlivněny jsou především ženy po menopauze.

Vyvrací to původní představu, že se jedná o plně reverzibilní onemocnění. Kromě akutních závažných komplikací dochází tedy k dlouhodobému symptomatickému a funkčnímu poškození spojenému s přetrvávající subklinickou srdeční dysfunkcí [10,11].

Léčba

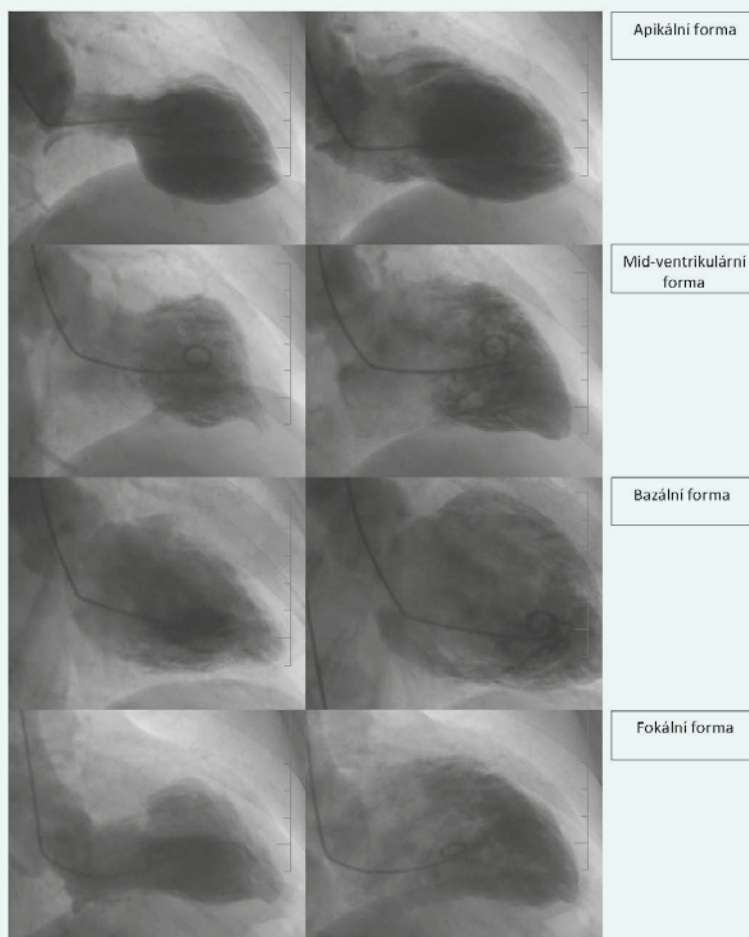
Zatím neexistují žádná doporučení jak terapeuticky postupovat u pacientů s TTS. Nyní vycházíme z klinických zkušeností a symptomatické léčby. V akutní fázi u hemodynamicky nestabilních pacientů je podávání kardiotropní léčby, které ještě zvyšuje hladinu katecholaminů, kontroverzní, byť se u 20–40 % kritických pacientů s TTS podávají [12]. S příznivým efektem na hemodynamiku u TTS by mohlo být podávání levosimendanu s jeho inotropním účinkem, jak ukazují poslední data [12,13]. U stabilních pacientů je základem terapie srdečního selhání zahrnující diuretika, ACEI/ARB

a betablokátory. Původní myšlenka, že betablokátory budou pilířem chronické terapie TTS, se ukázala jako mylná. Poslední studie ukazují, že podávání betablokátorů v chronické terapii nemá žádný prognostický význam, dokonce u pacientů užívajících betablokátory došlo k rekurenci onemocnění [11]. Příznivé výsledky z hlediska dlouhodobé prognózy jsou u terapie ACEI nebo ARB [3,11]. U pacientů s TTS by měla být v akutní fázi zvážena antikoagulační terapie. U dysfunkční levé komory srdeční s akinezi až aneurymatickým vyklenu- tím hrotu je spojené vysoké riziko vzniku trombů.

Komplikace a prognóza

V akutní fázi onemocnění může dojít k závažným komplikacím, které mohou být až život ohrožující, a to hlavně u pacientů s fyzickým stresovým faktorem. Asi u 5 % pacientů dochází k recidivě onemocnění [3]. V závažných případech může dojít k oběhovému i respiračnímu se-

Obr. Na přístrojovém záznamu je zobrazena ventrikulografie: v levé části obrázků levé komory v systolické fázi s patrnou poruchou regionální funkce (celkem 4 typy poruch regionální funkce) a v pravé části levé komory v diastolické fázi. Přístrojový záznam je uveřejněn s laskavým svolením III. interní-kardiologické kliniky 3. LF UK a FN KV, Praha



lhání s nutností katecholaminové podpory, invazivní ventilace, dále se mohou rozvinout maligní arytmie. Tyto komplikace mohou vést až ke smrti.

Z dat InterTAK registru byla vybrána skupina pacientů s TTS, u kterých se zkoumala jak krátkodobá, tak dlouhodobá prognóza ve srovnání s pacienty s AKS [5]. Z provedené analýzy nebyly zjištěny významné rozdíly v samotné skupině pacientů s TTS podle typu spouštěcího faktoru.

Pacient s fyzickým stresovým faktorem má vstupně vyšší tepovou frekvenci, to může souviset s větším vyplavením katecholaminů. Mají také vyšší hodnoty zánětlivých parametrů – C-reaktivního proteinu a leukocytózu, je tedy velmi pravděpodobné, že korelace těžké srdeční dysfunkce a zvýšené zánětlivé odpovědi vede k horším výsledkům. Tito pacienti mají tedy výrazně horší prognózu než „typický“ TTS pacient – žena v postmenopauzálním období s psychickým spouštěcím faktorem [5]. Nejvíce je to vyjádřeno u pacientů s neurologickým onemocněním. Jisté je to ovlivněno základním onemocněním, na druhou stranu zvýšená mortalita u těchto pacientů je nejspíše daná kombinací neurologického postižení a vlivu TTS.

Výsledky srovnávací studie ukázaly, že obecně prognóza pacientů s TTS je srovnatelná s pacienty s akutním koronárním syndromem. Pacienti, jejichž spouštěcí faktor bylo závažné nekardiální postižení, měli dokonce vyšší mortalitu, než byla u akutních koronárních syndromů [5,9,11]. Celkově nejhorší prognózu měli pacienti, jejichž fyzický stresový faktor vznikl na základě neurologického onemocnění [5].

Závěr

Tako-tsubo syndrom je onemocnění, se kterým se mohou setkávat kardiologové, ale i lékaři jiných odborností pečující o závažně nemocné pacienty. Jedná se o onemocnění, které může mít závažnou prognózu a často vyžaduje multidisciplinární přístup v diagnostice i léčbě. Jisté bude ještě věnováno hodně úsilí, aby byly poznány přesné patofyziologické mechanismy vzniku tohoto onemocnění a tomu přizpůsobená adekvátní léčba.

Práce podpořena programem Univerzitní výzkumná centra Univerzity Karlovy č. UNCE/MED/002 a z OP VVV projektem Intervenční léčba život ohrožujících kardiovaskulárních onemocnění – INTERCARDIS, reg. č. CZ.02.1.01/0./0.0/16_026/0008388.

Literatura

1. Sato H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M (eds). Clinical Aspect of Myocardial Injury: from Ischemia to Heart Failure. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing 1990: 56–64.
2. Pelliccia F, Sinagra G, Elliott P et al. Takotsubo is not a cardiomyopathy. Int J Cardiol 2018; 254: 250–253. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.009>.
3. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part i): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. Eur Heart J 2018; 39(22): 2032–2046. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehy076>.
4. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. Eur Heart J 2016; 37(37): 2823–2829. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehv757>.
5. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL et al. Long-Term Prognosis of Patients with Takotsubo Syndrome. J Am Coll Cardiol 2018; 72(8): 874–882. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.016>.
6. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005; 352(6): 539–548. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa043046>.
7. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. Circulation 2017; 135(24): 2426–2441. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121>.
8. Templin C, Hägggi J, Klein C et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. Eur Heart J 2019; 40(15): 1183–1187. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehz068>.
9. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med 2015; 373(10): 929–938. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1406761>.
10. Scally C, Rudd A, Mezincescu A et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes after Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. Circulation 2017; 137(10): 1039–1048. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841>.
11. Ghadri JR, Cammann VL, Templin C et al. International Takotsubo (InterTAK) Registry. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data from the International Takotsubo Registry. JAMA Cardiol 2016; 1(3): 335–340. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/jamacardio.2016.0225>.
12. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T et al. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. World J Cardiol 2014; 6(7): 602–609. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.4330/wjc.v6.i7.602>.
13. Padayachee L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? Heart Lung Circ 2007; 16(Suppl 3): S65–S70. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.hlc.2007.03.018>.

prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D., FESC

✉ petr.tousek@fnkv.cz

III. interní-kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 28. 3. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019

Odešel profesor Marek, velký internista, endokrinolog, ale především velký člověk



Uprostřed podzimu, přímo v rozpuhu krásného babího léta nás zasáhla zpráva o úmrtí emeritního přednosty „Charvátovy“ III. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze pana profesora Josefa Marka. Pan profesor zemřel po dlouhých letech těžkého a náročného stonání, které zvládal

s jemu vlastní grácií, elegancí, ale i pokorou. Nikdy se nepoddával těžkým okolnostem, a ještě několik dní před svým skolem učil naplno mediky na svém mateřském endokrinologickém oddělení naší kliniky.

Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., se narodil 23. 1. 1936 v Praze. Základní a střední školu absolvoval v Berouně. Tam také maturoval v roce 1954. Jeho cesta k tomu, aby se stal jednou z nejvýznamnějších osobností české medicíny, oboru vnitřního lékařství a oboru endokrinologie, začala studiem na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni, na níž studoval v letech 1954–1960.

První čtyři roky po promoci působil pan profesor v klatovské nemocnici a posléze na Interní klinice fakultní nemocnice v Plzni. I když na své začátky vzpo-

mínal s láskou, zásadní byl jeho příchod na III. interní kliniku Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a do Všeobecné fakultní nemocnice v Praze na Karlově náměstí v roce 1965. S klinikou potom spojil prakticky celý svůj profesní život. Pracoval zde jako sekundář, odborný asistent, docent a posléze profesor. V letech 1990–2001 zastával funkci přednosty kliniky. Na III. interní klinice se stal profesor Marek jedním z nejvýznamnějších žáků zakladatele české endokrinologie profesora Charvátů. Charvátův duch pak provázel celý profesní život pana profesora, který se rovněž snažil tento duch uchovat i na jemu svěřeném pracovišti. Jako žák profesora Charvátů byl samozřejmě velkým klinickým endokrinologem, nicméně se současně stále snažil udržovat na klinice i velmi širokou a komplexně pojímanou interní medicínu. Mohl tak činit zejména proto, že sám měl znalosti skutečně encyklopedické. Jsem přesvědčen, že jsem se ani doma, ani v zahraničí nesetkal s podobně vzdělaným a znalostmi vybaveným lékařem. O publikační činnosti se zmiňuji dále, přesto je ale třeba zmínit jeden, neuvěřitelně významný, úspěšný a také přínosný a velice ceněný titul, a tím je Farmakoterapie vnitřních nemocí.

Hovořit o vědecké práci profesora Marka by zabralo více prostoru, než máme k dispozici, a proto jen uvedeme dvě





čísla, která o ní výmluvně vypovídají: H-index je 27, počet prací, které citovaly jeho výsledky, se blíží 3 000. Kromě vědecké, léčebně preventivní a pedagogické činnosti zastával pan profesor celou řadu funkcí, z nichž jmenujme alespoň: funkci předsedy vědecké rady Ministerstva zdravotnictví ČR, viceprezidenta České lékařské komory, předsedy České endokrinologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně, předsedy oborové rady IGA Ministerstva zdravotnictví ČR a mnohé další. Po dlouhá léta pracoval ve výboru České internistické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně, jejímž je čestným členem.

Osobnost profesora Marka již před mnoha lety překročila hranice Česka a Slovenska. Stal se renomovaným od-

borníkem evropského formátu, byl známou osobností i v mezinárodním měřítku. Stal se jedním z prvních českých členů Evropské endokrinologické společnosti a byl členem výboru Evropské neuroendokrinologické asociace. Nejvýznamnějším oceněním pana profesora byl nepochybně titul Rytíř Českého lékařského stavu, který mu byl udělen v roce 1997. Ceny rektora Univerzity Karlovy a České endokrinologické a České internistické společnosti i cena Českého literárního fondu pak jen dokreslují celkový obraz významu jeho práce.

Měl jsem to privilegium, že jsem mohl s profesorem Markem pracovat na jednom pracovišti. Proto si neodpustím osobní vhléd. Nikdy jsem nebyl endokrinolog a endokrinologie jsem se jako příliš komplikované spíše obával a nesnažil jsem se proniknout do jejích hlubin. Přesto jsem několik let pracoval jako zástupce profesora Marka na jeho endokrinologickém (a samozřejmě interním) oddělení na III. interní klinice. Již v té době měl (tehdy docent) Marek mnoho povinností „mimoklinických“. Přesto se nestalo, že by neznal někdy třeba marginální výsledky u zcela „běžných a nekomplikovaných“ rajonních nemocných. Když jsme je neznali my ostatní, nikdy se nezlobil, ale jen se tak vyčítavě podíval, že jsme se příště opravdu snažili. A pacienty nejkomplikovanější z komplikovaných řešil do pozdních večerních (nebo spíše nočních) hodin sám a kolektivu pak již předkládal návrh řešení k diskusi.

Při vzpomínce na profesora Marka nesmíme zapomenout především na jeho laskavost a lidskou dimenzi jeho života. Byl příkladem skvělého lékaře, pedagoga, ale především člověka, který nikdy neváhal předradit zájmy pacientů, studentů a kolegů nad zájem svůj. Profesor Marek nikdy nedělal rozdíly mezi lidmi. Promluvil vlídně se sanitářkou stejně jako s konzultujícím profesorem neurochirurgie, byl oblíben stejně tak sestrami na oddělení, jako lékařským kolektivem. Je těžké si představit, že už na klinice pana profesora nebudeme potkávat. Bude nám všem moc chybět.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

✉ richard.ceska@vfn.cz

předseda České Internistické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Doručeno do redakce 27. 10. 2019

Jan Pirk a kolektiv. Kardiochirurgie

Maxdorf: Praha 2019. 277 stran. ISBN: 978-80-7345-568-2

Sepsání učebnice kardiochirurgie pro nekar-
diochirurgy byl zajímavý a užitečný nápad.
Díky obrovskému rozvoji tohoto oboru
v České republice (ČR) na přelomu tisíciletí
je srdeční operace dostupná v ČR každému,
kdo ji potřebuje. Takových nemocných je
v posledních 20 letech 8 000–10 000 ročně.
Drtivá většina z nich dlouhodobě přežívá
a dostává se do ordinací nejen praktic-
kých lékařů, a ale i specialistů nejrůznějších
oborů. A nejen do ordinací, ale i na oddě-
lení nebo operační sály. Proto je třeba,
aby naši nekar-
diochirurgičtí kolegové měli
k dispozici co nejvíce informací a věděli, jak
se k pacientům po srdeční operaci chovat
a jaké specifické problémy lze očekávat
a kdy je možné nebo vhodné takového pa-
cienta zpět ke kardiochirurgovi poslat.



Autorskému kolektivu pod vedením prof.
J. Pirka se podařilo velmi čtivou formou na-
plnit svoje předsevzetí a výsledné dílo po-
skytuje veškeré nezbytné informace, a navíc
ukazuje, jak úzce se kardiochirurgie pro-
líná i s dalšími obory, takže mnohdy hra-
nice úplně mizí. Tuto knihu lze plně doporu-
čit jako podařené dílo ke studiu specifických
kardiochirurgických témat.

doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

✉ petnem@cktch.cz

Centrum kardiochirurgie a transplantační
chirurgie, Brno

Doručeno do redakce 25. 10. 2019

Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

říjen 2019 | ročník 65 | číslo 10

vedoucí odborný redaktor
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
† prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP
prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

www.vnitrnilekarstvi.eu

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovac | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex
Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez supplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žadejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>
Toto číslo vychází: 31. 10. 2019

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:

Složení: 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:** Evuascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindopilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Evuascor není vhodný pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Evuascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. **Souběžná terapie:** U pacientů, kteří současně užívají tripanavir, 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), anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce*), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz bod Zvláštní upozornění* a Interakce*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **Upozornění:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Vliv na játra:** Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Evuascor 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 Evuascor 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 Evuascor 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 Evuascor 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 velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Evuascor 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 dráslíku 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 funkční 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 dráslíku, 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 ury 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:** Okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné 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 perindopilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. **Souběžné užívání s inhibitory mTOR:** Zvýšené riziko angioedému. **Anafylaktoidní reakce během aferéz y křídenních lipoproteinů (LDL):** Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** Byly zaznamenány během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých), reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie:** Přípravek Evuascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacientů 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:** Pravidelné monitorování sérových koncentrací dráslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a u současného užívání diuretik šetřících dráslík a dráslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem dráslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací dráslíku (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 aliskirenu 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 nepodávají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharoso-isomaltasy by tento přípravek neměli užívat. **Hladina sodíku:** Evuascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** **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 inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, dráslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli dráslíku, 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 dráslík, racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/antipsychotika/anestetika, zlat, antihypertenziva a vasodilatancia. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Evuascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita* Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky:** **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, 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, suchý v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzibilizující reakce, bolest šje, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina ury a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nález leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholestatická, zhoršení 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 anémie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, anafylaxe, stavy zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, akutní renální selhání, gynecomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu, Raynaudův fenomén**. **Předávkování:** **Farmakologické vlastnosti:** Atorvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávaní:** 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 Evuascor 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:** Evuascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Evuascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C, Evuascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Evuascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Evuascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Evuascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2019. **Výpřed:** 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-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florencii 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

EUVASCOR
atorvastatin / perindopril arginin



EUVASCOR®

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI

