

# svět praktické MEDICÍNY



ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

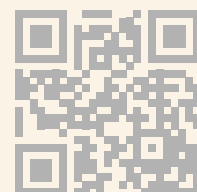
e-REPRINT

Piřha J.

Svět praktické medicíny 2021;1:24-27.

ISSN 2694-8516

**Jak je důležité mít  
při diabetes mellitus  
všech pět pohromadě  
a v normě,  
tedy pět hlavních  
kardiovaskulárních  
rizikových faktorů**



**AXONITE** s.r.o.  
nakladatelství  
lékařské literatury

# Jak je důležité mít při diabetes mellitus všech pět pohromadě a v normě, tedy pět hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů

prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.

Klinika kardiologie,  
Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Článek je komentářem rozsáhlé švédské studie<sup>1</sup> zabývající se vlivem kontroly kardiovaskulárních rizikových faktorů na úmrtnost a nemocnost rozsáhlé ne-selektované populace pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Pokud bylo pět hlavních sledovaných rizikových faktorů (kouření, LDL-cholesterol, glykovaný hemoglobin, krevní tlak a albuminurie) u těchto pacientů pod kontrolou, tedy v cílových mezích, nebyl rozdíl v úmrtnosti ve srovnání s běžnou populací. Čas strávený v nemocnici však u pacientů i přes kontrolu rizikových faktorů velmi významně narůstal, především u mladších věkových skupin. Jedním z hlavních poselství této studie je, že kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů by měla začít včas a měla by být co nejučinnější.

Pacienti s diabetes mellitus mají výrazně vyšší riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí než běžná populace. V uvedené studii<sup>1</sup> autoři zkoumali, zda lze významně snížit nebo zcela eliminovat zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod, včetně fatálních, u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2). Jednalo se o studii typu kohorty, tedy sledování a hodnocení stavu 271 174 pacientů s DM2, během 5,7 let, kteří byli registrováni ve švédském národním diabetickém registru. Osud pacientů během sledování byl porovnán s 1 355 870 kontrolními osobami z registru běžné populace s korekcí na věk, pohlaví a místo bydliště. Pacienti s DM2 byli hodnoceni podle věkových kategorií a podle přítomnosti **pěti rizikových faktorů**:

- zvýšené hladiny glykovaného hemoglobinu,
- zvýšené hladiny LDL-cholesterolu,
- albuminurie,
- kouření,
- zvýšeného krevního tlaku.

K analýze rizika klinických příhod (úmrtí na jakoukoli příčinu, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a hospitalizace pro srdeční selhání) spojeného s kouřením a abnormálními hodnotami ostatních sledovaných rizikových faktorů byla použita multivariantní analýza sledující nezávislý vliv několika sledovaných faktorů. Autoři současně vyhodnotili vztah mezi jednotlivými kardiovaskulárními rizikovými faktory a kardiovaskulárními příhodami. Během mediánu sledování (5,7 roku) došlo k 175 345 úmrtím. U pacientů s DM2 zvýšené kardiovaskulární riziko postupně klesalo u každého rizikového faktoru v závislosti na dosažení nebo přítomnosti cílových hodnot. U pacientů s DM2, u nichž všech pět rizikových faktorů cílových hodnot dosahovalo, bylo riziko úmrtí (hazard ratio) z jakékoli příčiny ve srovnání s kontrolami 1,06 (95% interval spolehlivosti [CI]: 1,00–1,12), tedy o 6 % vyšší a na hranici význam-

nosti. Riziko akutního infarktu myokardu bylo dokonce 0,84 (95% CI: 0,75–0,93), tedy významně nižší o 16 %, a riziko cévní mozkové příhody 0,95 (95% CI: 0,84–1,07), tedy nevýznamně nižší o 5 %. Riziko hospitalizace pro srdeční selhání však bylo výrazně vyšší u pacientů s DM2 1,45 (95% CI: 1,34–1,57), tedy o 45 % a významně. Hladina glykovaného hemoglobinu mimo cílové hodnoty byla u pacientů s DM2 nejsilnějším prediktorem cévní mozkové příhody a akutního infarktu myokardu; kouření bylo nejsilnějším prediktorem úmrtí. **Ze studie vyplývají následující závěry:** Pacienti s DM2, kteří měli všech pět sledovaných rizikových faktorů v oblasti cílových hodnot, měli s velkou pravděpodobností pouze mírně zvýšené nebo téměř nezvýšené riziko úmrtí na infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu ve srovnání s běžnou populací. Na druhé straně měli výrazně vyšší riziko hospitalizace, které bylo dále výrazně zvýšené u pacientů mladších 55 let.

## Podrobnější komentář studie

Jsem-li praktickým lékařem, internistou, ale i jiným ambulantním specialistou téměř jakékoli specializace, není téměř možné, abychom se nesetkali s pacienty trpícími diabetes mellitus typu 2 (DM2). Také se téměř nelze vyhnout pacientům s DM2 středního a vyššího věku (50 až 55 let), kteří již prodělali nějakou cévní či kardiální komplikaci. V této populaci platí parafráze charakterizující moderní medicínu: neexistují cévně zdraví diabetici, jsou pouze nedostatečně vyšetřeni. Komentovaný článek však ukazuje, že i při vyšší glykemii a DM2 je možné se přiblížit šťastnějším spoluobčanům, kteří diabetes mellitus nemají, a to alespoň v úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění. **Rozsáhlá studie ze Švédska totiž analyzovala osud a stav rizikových faktorů doslova statisíců diabetiků 2. typu z běžného registru po dobu přibližně šesti let.** Zaznamenala desetitisíce úmrtí v této skupině a snažila se zjistit, které rizikové faktory jsou zodpovědné za fatální kardiovaskulární příhody a zda, pokud jsou pod kontrolou či zcela eliminovány, je osud této extrémně rizikové populace změněn. Současně, a to je jedna z dalších předností této studie, sledovala i hospitalizace pro srdeční selhání – opět jednu z obávaných komplikací u pacientů s poruchami kardiovaskulárního systému včetně diabetiků. Za hlavní nepřátele životů, zdraví a pobytu mimo nemocniční zařízení označila pět tradičních důležitých škůdců: glykovaný hemoglobin, LDL-cholesterol, kouření, hypertenzi a albuminurii. Nicméně sledovala i další faktory, jako byly nadváha, fyzická aktivita, sociální faktory a další.

Studie konkrétně sledovala, jak hodnoty jednotlivých rizikových faktorů souvisí s výskytem kardiovaskulárních příhod a s nutností hospitalizace, a především jak kontrola jednotlivých rizikových faktorů i všech dohromady ovlivní osudy pacientů s DM2 ve srovnání s běžnou nediabetickou populací. Autoři sledovali úmrtí z jakýchkoliv příčin, výskyt fatálních nebo nefatálních akutních infarktů myokardu, výskyt fatálních nebo nefatálních cévních mozkových příhod a výskyt hospitalizací pro srdeční selhání. Pacienti byli sledováni do výskytu příhody nebo do 31. prosince 2013, a to u všech sledovaných parametrů s výjimkou úmrtí z jakýchkoliv příčin, kdy sledování skončilo 31. prosince 2014.

Velmi dobrá, až vynikající zpráva byla, že pokud měli pacienti s DM2 pod

kontrolou všech pět sledovaných rizikových faktorů (glykovaný hemoglobin, LDL-cholesterol, kouření, hypertenzi a albuminurii), byla prognóza jejich života zcela srovnatelná s kontrolní populací a v některých oblastech ji dokonce předčila. Méně dobrá, až velmi špatná zpráva byla, že o polovinu více pacientů s DM2 potřebovalo během sledování pobyt v nemocnici pro srdeční selhání, a to bez ohledu na dobrou kontrolu zmíněných rizikových faktorů. Ještě horší zpráva byla u osob mladších 55 let, kdy riziko hospitalizace pro srdeční selhání stoupl 11násobně (poměr rizik vs. kontroly 11,35; 95% CI: 7,16–18,01).

Pokud bylo **komplexně hodnoceno riziko úmrtí**, pět nejsilnějších pozitivních či negativních prediktorů zahrnovalo kouření, nízkou fyzickou aktivitu, manželský stav, hladinu glykovaného hemoglobinu a užívání statinů. Nejsilnějšími **prediktory rizika akutního infarktu myokardu** byly hladina glykovaného hemoglobinu, systolický tlak krve, hladina LDL-cholesterolu, fyzická aktivita a kouření. Nejsilnějšími **prediktory rizika cévní mozkové příhody** byly hladina glykovaného hemoglobinu, systolický tlak krve, délka trvání diabetu, fyzická aktivita a fibrilace síní, s nejnižším rizikem pak byla spojena hladina glykovaného hemoglobinu a hodnota systolického krevního tlaku nižší než cílové hodnoty.

**Riziko hospitalizace pro srdeční selhání** předpovídaly fibrilace síní a body mass index (BMI) mimo cílové hodnoty. Silnými prediktory hospitalizace byly také snížená funkce ledvin (nízká odhadnutá glomerulární filtrace) a vysoká hladina glykovaného hemoglobinu. Riziko hospitalizace pro srdeční selhání bylo naopak hraničně nižší při hladině glykovaného hemoglobinu nižší než 53 mmol/mol.

Především **hladina glykovaného hemoglobinu** byla nejsilnějším nebo druhým nejsilnějším prediktorem rizika výskytu sledovaných parametrů v pěti z osmi modelů a glykovaný hemoglobin mimo cílové rozmezí byl současně silným prediktorem všech sledovaných parametrů, zejména aterotrombotických příhod, což ukazuje význam déletrvající poruchy glykemie. **Kouření** bylo nejsilnějším prediktorem úmrtí. V této analýze byl glykovaný hemoglobin mimo cílové rozmezí silným prediktorem všech sledovaných parametrů, zejména aterotrombotických příhod, což ukazuje význam déletrvající poruchy glykemie. Silným prediktorem výskytu sledovaných kardiovaskulárních parametrů byla také nízká **pohybová ak-**

**tivita**. U této observační studie je vhodné zmínit, že randomizované studie neprokázaly u pacientů s diabetem dlouhodobý přínos zvýšené fyzické aktivity. Zřejmě zde platí podobné pravidlo jako u ischemické choroby dolních končetin, že výrazný efekt má zejména plánovaná a kontrolovaná fyzická aktivita, optimálně sledovaná profesionálním cvičitelem, nikoli samostatně prováděná nestandardní cvičení.

Nižší **systolický krevní tlak** byl spojen s nižším rizikem výskytu sledovaných kardiovaskulárních příhod i smrti. Z analýzy vyplynulo, že systolický krevní tlak byl u pacientů s diabetem zásadním rizikovým faktorem téměř pro všechny sledované klinické parametry a že nižší hodnoty systolického tlaku krve byly u pacientů s diabetem spojeny s významně nižším rizikem akutního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Hodnocení vztahu systolického krevního tlaku k mortalitě a srdečnímu selhání je však složitější z důvodu potenciálně reverzní kauzality.

Co se týká **hospitalizací pro srdeční selhání**, byly podle této analýzy nejsilnějšími prediktory přítomnost fibrilace síní, vysoký BMI, hladina glykovaného hemoglobinu a renální funkce mimo optimální rozmezí. Vysoký BMI byl silnějším prediktorem srdečního selhání než výskytu jiných sledovaných parametrů, což by mohlo vysvětlovat, proč je riziko tohoto sledovaného parametru u pacientů s DM2 oproti kontrolním jedincům trvale zvýšené; pacienti s DM2 mají v průměru větší nadváhu než kontroly.

**Lesk a menší lesk studie jsou následující:** Zařazení byli téměř všichni dostupní pacienti s diabetem 2. typu podle standardních epidemiologických i klinických kritérií; jednalo se tedy o zcela neselektovanou populaci. Právě tito pacienti jsou totiž spolehlivými reprezentanty těch, kteří vstupují do našich ambulancí, na rozdíl od určité elitní skupiny pacientů vstupujících do randomizovaných klinických studií. Nicméně o určité selekci se jednalo, průměrný věk pacientů byl 62 let, doba trvání diabetu byla v průměru 5 ± 5 let, což zřejmě vplývalo ze zařazení do registru v rozmezí let 1998–2012 a ze standardizace s kontrolní populací (kde doba byla určena na 0). Nebyly také brány v potaz změny rizikových faktorů během sledování, a i když riziko reverzní kauzality (záměna příčiny a následku) bylo statisticky minimalizováno, nebylo především v případě krevního tlaku vyloučeno. Dále nebylo

Tab. 1 – Cílové hodnoty pěti hlavních rizikových faktorů sledovaných ve studii

Rizikový faktor	Cílové hodnoty ve studii	Doporučené hodnoty podle komentátora	Komentář
Kouření	0	0	Úplná abstinence kouření
Krevní tlak	< 140/80 mmHg	120–130/75–80 mmHg	U pacientů s diabetes mellitus vhodné dosahovat nižších krevních tlaků, než byly cílové hodnoty ve studii
Glykovaný hemoglobin HbA <sub>1c</sub>	< 53 mmol/mol	< 53 mmol/mol	Ve vyšším věku není nutné dosahovat cílových hodnot za každou cenu, cenu má začít korigovat co nejdříve
LDL-cholesterol	< 2,5 mmol/l	< 1,8–1,4 mmol/l	Podle současných doporučení <sup>8</sup> jsou u pacientů s diabetes mellitus doporučovány hodnoty LDL-cholesterolu nižší, než byly definovány ve studii
Albuminurie	Nepřítomna (mikroskopická nebo masivnější)	< 30 mg/den	Cílem je právě nízká hodnota, nicméně přítomnost mikroskopické či masivnější albuminurie je již známkou orgánového poškození

rozlišováno, zda cílové hodnoty byly dosaženy léčbou či jinak. U dosažených cílových hodnot sledovaných faktorů se tedy mohlo jednat o dobrou léčbu, genetické štěstí či extrémně disciplinované dodržování režimových opatření. Pravděpodobnost nabízených vysvětlení výrazně klesá od začátku ke konci předchozí věty. Autor komentáře by podle vlastní zkušenosti spíše pochválil přístup lékařů starajících se o tyto pacienty než vzorný životní styl pacientů; průměrný BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> k tomuto závěru opravňuje.

Další poznámky k výsledkům studie v kontextu dalších studií jsou následující. Právě u pacientů s diabetes mellitus hraje velmi důležitou až extrémní úlohu takzvaná **metabolická paměť**.<sup>2</sup> To má za následek, že příliš agresivní kontrola diabetes mellitus u starších osob s dlouhodobou historií jeho přítomnosti může mít i nežádoucí účinky, například těžkou hypoglykémii s rizikem poškození kognitivních i kardiovaskulárních funkcí. Proto se intenzivně diskutuje **léčba již ve stadiu tzv. prediabetu**.<sup>3</sup> Nicméně zcela stejná pravidla platí pro korekci vyššího krevního tlaku, a zejména poruch látkové výměny lipidů. Ve všech případech jsou jistě vhodná režimová opatření zaměřená na zdravý životní styl. Nicméně v našich ambulancích často vidíme pacienty s již déletrvajících poruchami – jistě i déle než s 5letou historií, a je proto vhodné, ne-li nutné, **nasadit farmakologickou léčbu již při první návštěvě pacienta, zejména jedná-li se o diabetika**. V komentované studii kontrola sledovaných rizikových faktorů pacientů s DM2 za-

chraňovala život, ale nezabránila častější hospitalizaci. Z tohoto pohledu je zajímavá studie sledující **preferenci výsledků léčby u pacientů v čekárnách kardiologických ambulancí podle věkových kategorií**. Zatímco mladší pacienti preferovali především prevenci úmrtí, starší pacienti preferovali vyhnout se kardiovaskulárním příhodám, včetně mozkových,<sup>4</sup> tedy volně přeloženo, starší osoby se spíše obávají pobytu v nemocnici než úmrtí, kterému v komentované studii ani kontrola všech pěti rizikových faktorů dohromady nezabránila. Také by bylo vhodné u kardiovaskulárních příhod vědět více o celoživotní expozici hlavnímu rizikovému faktoru – LDL-cholesterolu. Je velký rozdíl, zda je zvýšený od dětství, či pouze několik let, a vzhledem k dlouhodobému působení poruch látkové výměny lipidů u této populace je možné, že v době hodnocení již byla statisticky zastíněna dalšími rizikovými faktory včetně glykovaného hemoglobinu a krevního tlaku.

### Shrnutí

V této rozsáhlé studii si každý odpůrce rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění může najít důležité a zajímavé informace. Pro zanícené „časovače“ léčby rizikových faktorů je důležité zjištění, že agresivnější léčba by mohla mít větší přínos již u mladších pacientů s diabetem. Komentovaná studie totiž ukázala **možnost oklamat diabetes mellitus kontrolou hlavních rizikových faktorů z hlediska závažných kardiovaskulárních příhod**, ale

právě s výjimkou hospitalizace, která nastávala právě u osob mladších 55 let. Korekce konkrétně pěti rizikových faktorů současně sice staví pacienty s DM2 na roveň běžné populaci z hlediska úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění, selhává však z hlediska zabránění pobytu v nemocnici. Jedním z vysvětlení je, že i když se jednalo o relativně mladou populaci s nikoli extrémní délkou anamnézy přítomnosti DM2, byla tato populace vystavena již dlouhodobému působení dalších metabolických a hemodynamických faktorů, jako je LDL-cholesterol a hypertenze. Tedy „vlak aterosklerotického procesu“ jel zřejmě již před objevením se diabetes mellitus. Dosažení doporučovaných kouzelných čísel všech pěti rizikových faktorů (**Tab. 1**) tento pomyslný vlak sice zpomalilo, ale zdaleka nezastavilo. K tomu, aby daný vlak vůbec nevyjel, je nutné korigovat dyslipidemie, zejména vyšší LDL-cholesterol a vyšší krevní tlak co nejdříve. Z tohoto hlediska máme velmi kvalitní data z genetických humanálních i experimentálních studií.<sup>5-7</sup>

Staré vojenské přísloví – kde nepomůže síla, pomůže ještě větší síla – lze transformovat do preventivního hesla u pacientů s diabetes mellitus, především 2. typu: kde nepomůže časná důrazná prevence, pomůže prevence ještě časnější a ještě důraznější. Je tedy skvělé dosáhnout cílových hodnot všech rizikových faktorů. Ještě lepší je mít je v pořádku po co nejdéle dobu. Je zcela kritické je mít v pořádku a co nejdéle dobu, pokud máme diabetes mellitus. Objevili-li se tedy **relativně mladý pacient** s diabetes mellitus v našich



ambulancích a má i mírně **vyšší cholesterol a/nebo krevní tlak**, jistě není chybou zvážit kromě režimových opatření i **časnou farmakologickou terapii obou rizikových faktorů** již při prvních návštěvách. Nicméně právě u mladších

pacientů léčených farmakologicky pro dyslipidemii a hypertenzi současně je častým problémem horší spolupráce; tu může kromě dobré komunikace s pacientem příznivě ovlivnit nasazení **fixní kombinace antihypertenziv a statinů**,

tedy užívání 1 tablety denně na oba rizikové faktory.

**Tato práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-01-00083.**

## Literatura

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633–644.
2. Bheda P. Metabolic transcriptional memory. *Mol Metab.* 2020;38:100955.
3. Carris NW, Magness RR, Labovitz AJ. Prevention of diabetes mellitus in patients with prediabetes. *Am J Cardiol* 2019;123(3):507–512.
4. Stolker JM, Spertus JA, Cohen DJ, Jones PG, Jain KK, Bamberger E, Lonergan BB, Chan PS. Rethinking composite end points in clinical trials: insights from patients and trialists. *Circulation* 2014;130:1254–61.
5. Robinson JG, Williams KJ, Gidding S, Borén J, Tabas I, Fisher EA, Packard C, Pencina M, Fayad ZA, Mani V, Rye KA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Douglas PS, Nicholls SJ, Pagidipati N, Sniderman A. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009778.
6. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: A 2 × 2 factorial mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1552–1561.
7. Ference BA, Julius S, Mahajan N, Levy PD, Williams KA Sr, Flack JM. Clinical effect of naturally random allocation to lower systolic blood pressure beginning before the development of hypertension. *Hypertension* 2014;63:1182–8.
8. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019; 290:140–205.



# LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

## DVA RIZIKOVÉ FAKTORY – JEDNO ŘEŠENÍ



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

Zkrácenou informaci o přípravku naleznete na následující straně



**1× DENNĚ**





# LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

**Zkrácená informace o přípravku LIPERTANCE®** 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg: **Složení:** Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindopril arginine (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky:** U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letemovir jako profylaxe infekce cytomegalovirem, souběžně s přípravkem Lipertance nesmí dávat atorvastatinu v přípravku Lipertance překročit 20 mg/den. Užívání přípravku se nedoporučuje u pacientů užívajících letemovir společně s cyklosporinem. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Ize podávat pacientům s clearance kreatininu  $\geq 60$  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 se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropridinu, nebo na 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), současné užívání s antiviroty glekaprevirem/pibrentasivirem proti hepatitidě C\*\*, závažná hypotenze, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioedému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioedém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce\*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění\*). **Upozornění: Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Vliv na játra:** Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipertance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipertance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK na začátku léčby významně zvýšené ( $> 5 \times$  ULN), 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. Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipertance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir, letemovir\*\* atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/ grazopreviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. **Přípravek Lipertance 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. Intersticiální plicní onemocnění: Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipertance přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Pacienti se srdečním selháním:** mají být léčeni s opatrností. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumové 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 je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti levého ventrikulárního výtokového traktu. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávnou prodělanou transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný. **U pacientů na hemodialýze:** dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. **Hypersenzitivita/angioedém:** okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtnu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. 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 perindoprilem 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. Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivě zhodnotit přínos a rizika. **Anafylaktoidní reakce během aferézny nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby (např. jedem blančíků):** reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** Přípravek Lipertance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu aluporinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku ( $> 70$  let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik setřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku. **Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současné užívání ACE inhibitorů, blokátů 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. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Hladina sodíku: Lipertance obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy, vrozené nedostatky laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy:** přípravek nemá být užíván. **Interakce: Kontraindikace:** Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasivir\*\*. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-Setřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antiidiabetika (inzuliny), perorální antidiabetika, baklofen, nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové  $\geq 3$  g/den), racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsrolimus). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, cyklosporin, letemovir\*\*, takrolimus, antihypertenziva a vasodilanciata. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Lipertance je kontraindikován během těhotenství a kojení. Fertilita: U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozojů. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Schopnost reagovat může být narušena při závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauze. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** edém. **Časté:** nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, dysgezie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpitate, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zrudnutí, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, změny způsobu ve vyprazdňování stolice, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, únava, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinofosfokinázy v krvi. **Méně časté:** rinítida, eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hypestezie, amnezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmazané vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest krku, svalová únava, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekostázie, bolest na hrudi, bolest, malokluzer, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, snížení tělesné hmotnosti, pád. **Vzácné:** trombocytopenie, stavy zmatenosti, periferní neuropatie, cholelitiáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů\*\*, tendonopatie (někdy komplikovaný rupturo), vzestup hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hypertonie, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, akutní renální selhání, lupus-like syndrom\*\*. **Není známo:** imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův jev\*\*. 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. **Předávkování: Farmakologické vlastnosti:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Amlodipin, derivát dihydropridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Krabička obsahuje 10 (pouze pro silu 10/5/5 mg), 20, 30, 84 (3 obaly na tablety po 28 tabletách), 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) nebo 100 potahovaných tablet Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci: LABORATOIRES SERVIER**, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Registrační číslo: Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 5. 2020. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, [www.servier.cz](http://www.servier.cz)****

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

\*\* všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lipertance

