

Který rizikový faktor je nakonec nejdůležitější ?

prof. Michal Vrablík

III. interní klinika – klinika endokrinologie a
metabolismu 1. LF UK a VFN

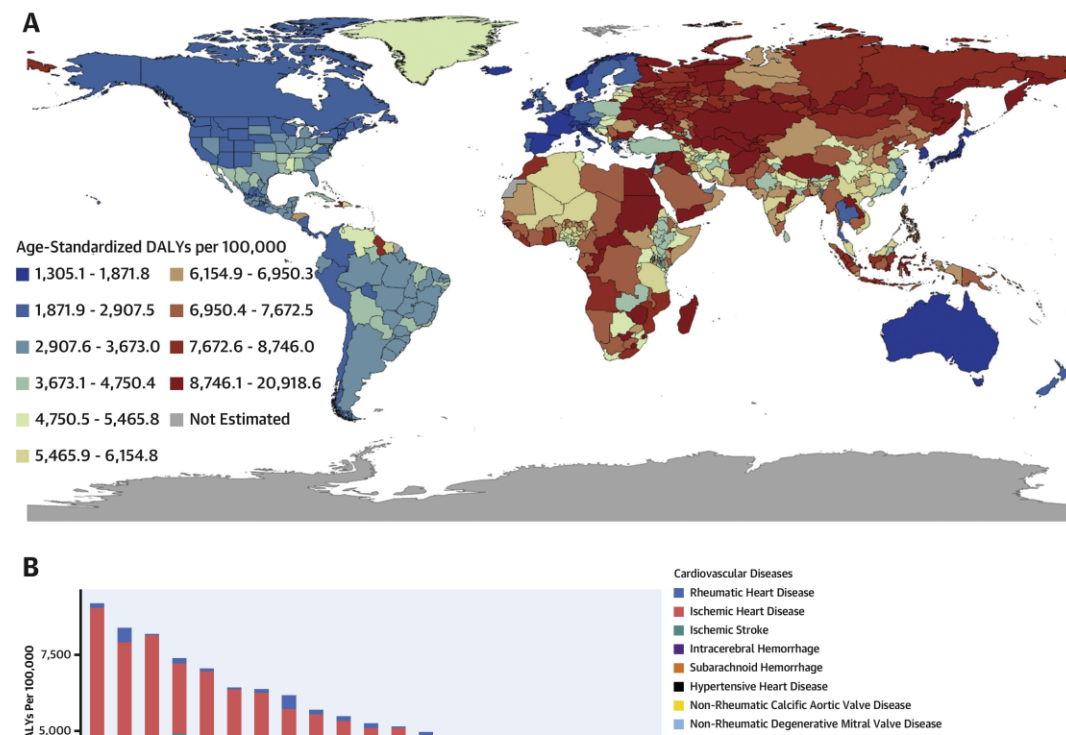




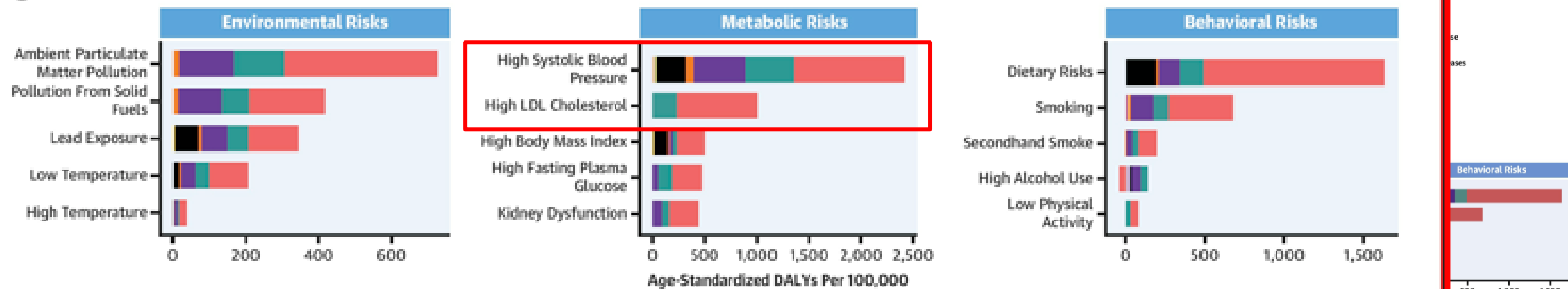
ASKVO jsou multifaktoriální

- Intervence LDL-C a HT je
 - nejsnazší
 - nejúčinnější
 - nejbezpečnější

CENTRAL ILLUSTRATION: Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks



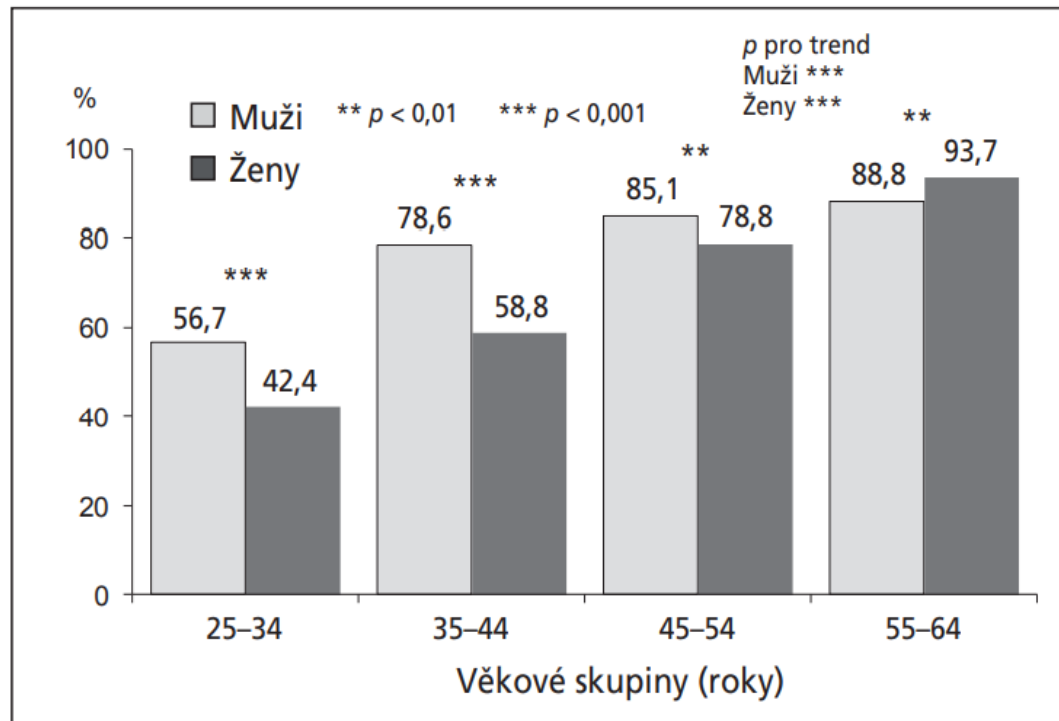
C



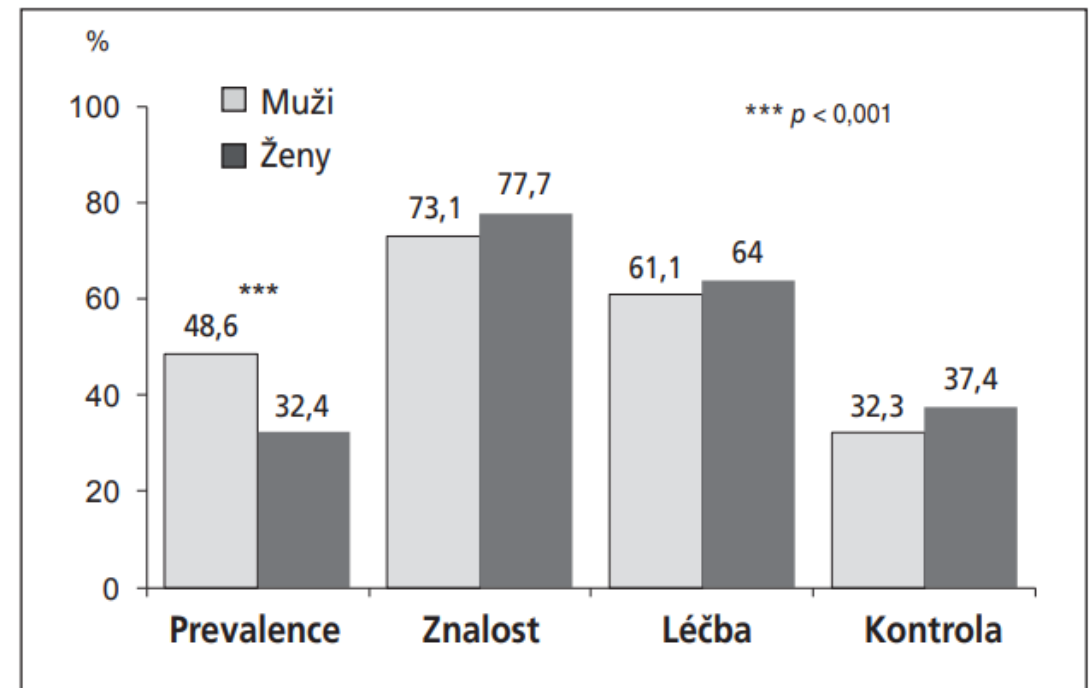


Nejdůležitější RF jsou ty nejčastější...

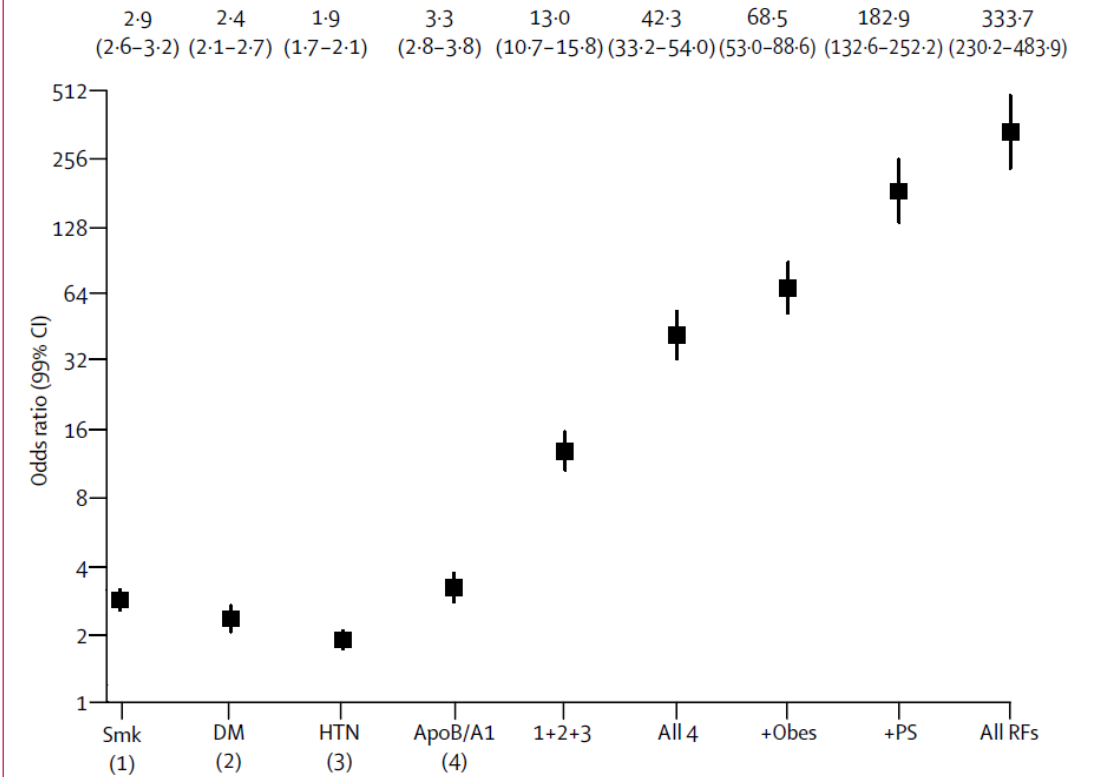
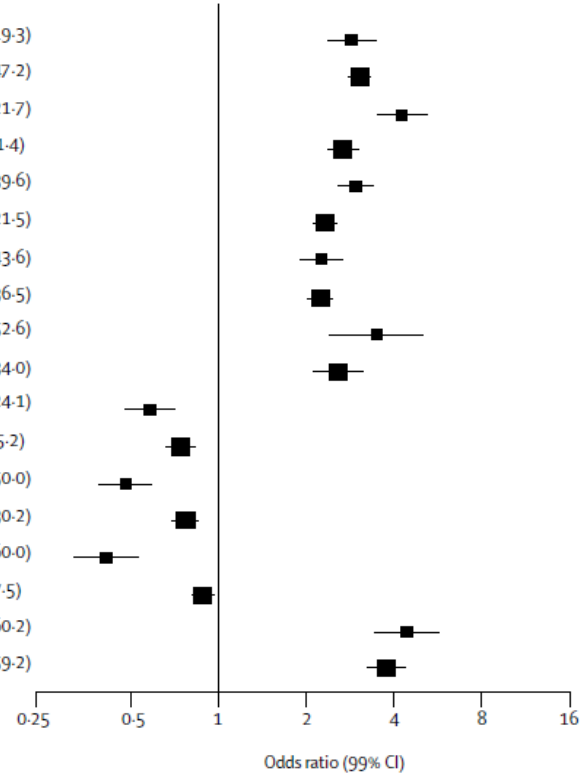
Prevalence dyslipidemie



Prevalence a kontrola hypertenze



Risk factor	Sex	Control (%)	Case (%)	Odds ratio (99% CI)	PAR (99% CI)
Current smoking	F	9.3	20.1	2.86 (2.36-3.48)	15.8% (12.9-19.3)
	M	33.0	53.1	3.05 (2.78-3.33)	44.0% (40.9-47.2)
Diabetes	F	7.9	25.5	4.26 (3.51-5.18)	19.1% (16.8-21.7)
	M	7.4	16.2	2.67 (2.36-3.02)	10.1% (8.9-11.4)
Hypertension	F	28.3	53.0	2.95 (2.57-3.39)	35.8% (32.1-39.6)
	M	19.7	34.6	2.32 (2.12-2.53)	19.5% (17.7-21.5)
Abdominal obesity	F	33.3	45.6	2.26 (1.90-2.68)	35.9% (28.9-43.6)
	M	33.3	46.5	2.24 (2.03-2.47)	32.1% (28.0-36.5)
Psychosocial index	F	-	-	3.49 (2.41-5.04)	40.0% (28.6-52.6)
	M	-	-	2.58 (2.11-3.14)	25.3% (18.2-34.0)
Fruits/veg	F	50.3	39.4	0.58 (0.48-0.71)	17.8% (12.9-24.1)
	M	39.6	34.7	0.74 (0.66-0.83)	10.3% (6.9-15.2)
Exercise	F	16.5	9.3	0.48 (0.39-0.59)	37.3% (26.1-50.0)
	M	20.3	15.8	0.77 (0.69-0.85)	22.9% (16.9-30.2)
Alcohol	F	11.2	6.3	0.41 (0.32-0.53)	46.9% (34.3-60.0)
	M	29.1	29.6	0.88 (0.81-0.96)	10.5% (6.1-17.5)
ApoB/ApoA1 ratio	F	14.1	27.0	4.42 (3.43-5.70)	52.1% (44.0-60.2)
	M	21.9	35.5	3.76 (3.23-4.38)	53.8% (48.3-59.2)



Nejdůležitější RF (AIM) je každý další...



Nejdůležitější RF je ten, kterého si nevšimneme

Pro celoživotní prognózu je důležitá konstelace RF v nízkém věku..

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2020 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk

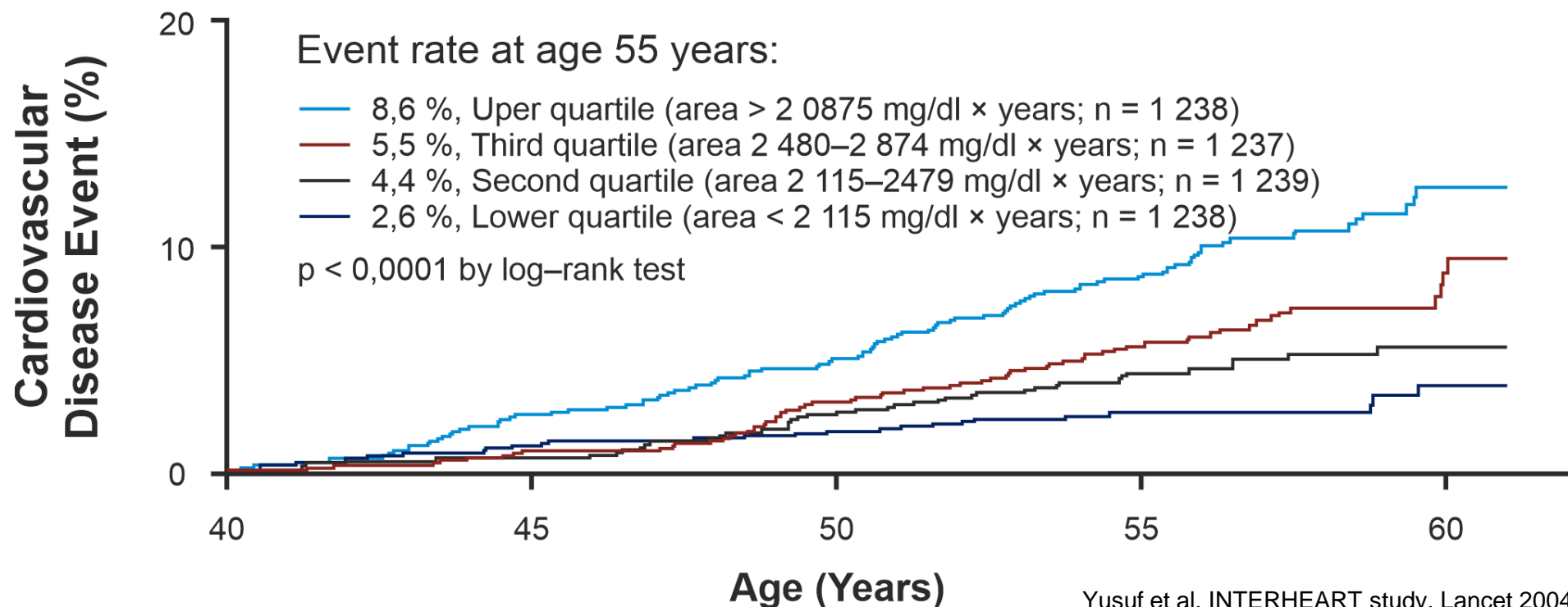


VOL. 76, NO. 13, 2020

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Michael J. Domanski, MD,^a Xin Tian, PhD,^b Colin O. Wu, PhD,^b Jared P. Reis, PhD,^c Amit K. Dey, MD,^d Yuan Gu, PhD,^e Lihui Zhao, PhD,^f Sejong Bae, PhD,^g Kiang Liu, PhD,^f Ahmed A. Hasan, MD, PhD,^c David Zimrin, MD,^a Michael E. Farkouh, MD, MSc,^h Charles C. Hong, MD,^a Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM,^f Valentin Fuster, MD, PhDⁱ

Risk According to LDL-C AUC Only Subgroups



Yusuf et al. INTERHEART study, Lancet 2004



Co můžeš udělati hned, neodkládej ...

Příklad: osoby ve věku 45 let s optimálním profilem rizikových faktorů mají šanci žít o 14 let déle bez KVO ve srovnání s těmi, kteří mají 2 a více rizikových faktorů !

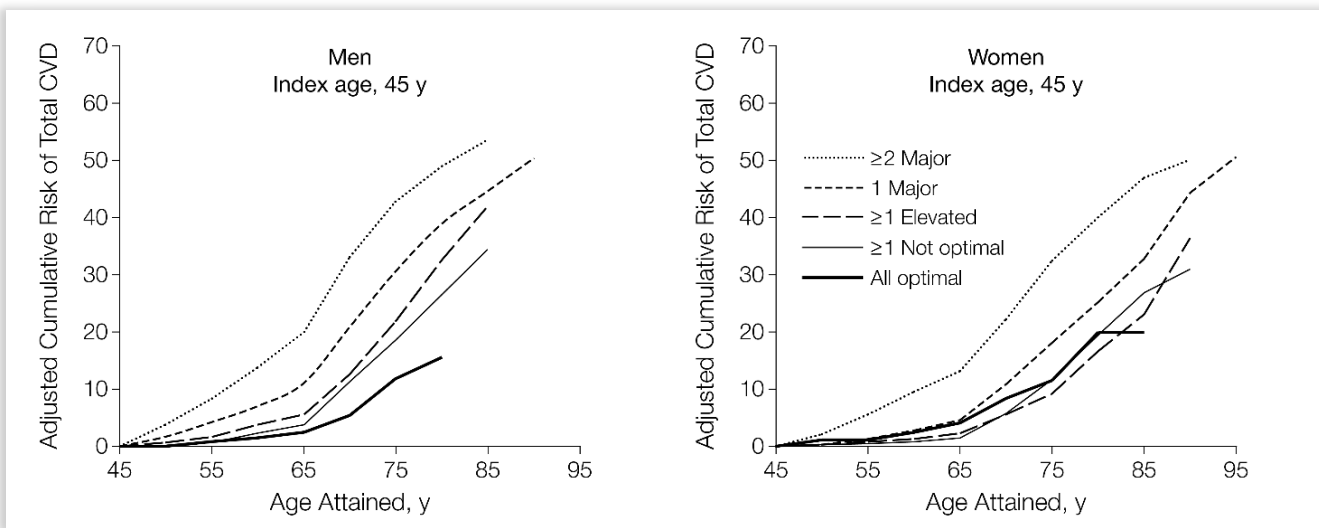


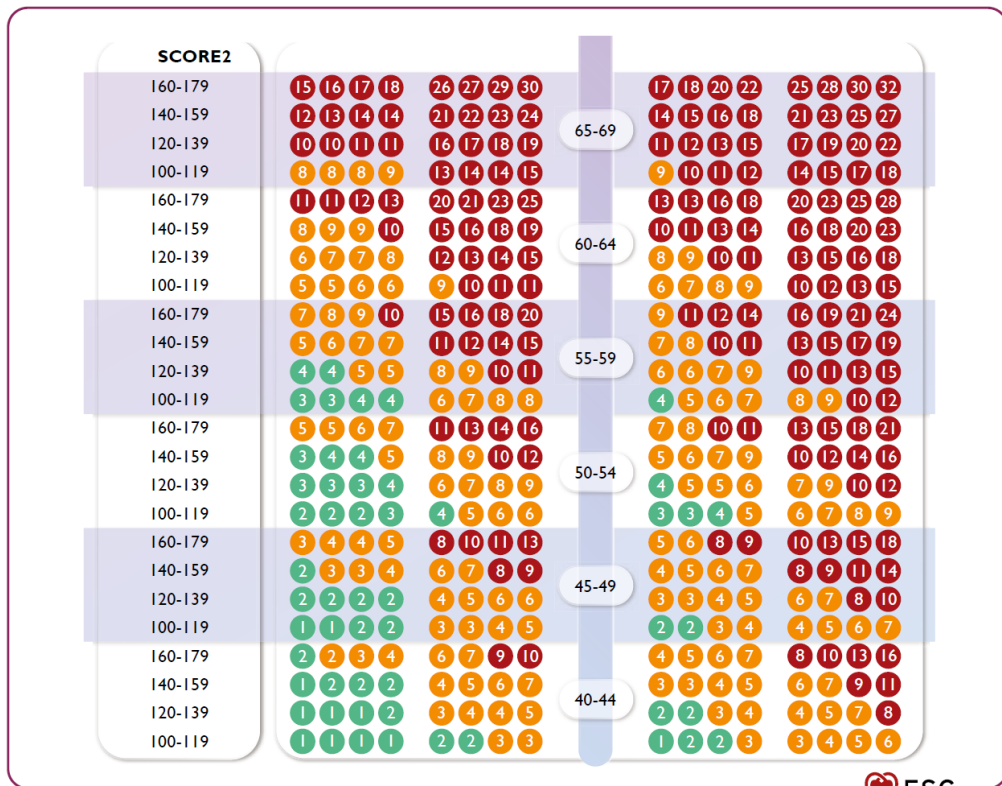
Table 1. Definitions of Risk Factor Strata^a

	Systolic and Diastolic Blood Pressure, mm Hg	Total Cholesterol, mg/dL	Diabetes	Tobacco Smoking
All optimal	<120 and <80 and	<180 and	No and	No
≥ 1 Not optimal	120-139 or 80-89 or	180-199 and	No and	No
≥ 1 Elevated	140-159 or 90-99 or	200-239 and	No and	No
1 Major	≥ 160 or ≥ 100 or treated or	≥ 240 or treated or	Yes or	Yes
≥ 2 Major	≥ 160 or ≥ 100 or treated and/or	≥ 240 or treated and/or	Yes and/or	Yes

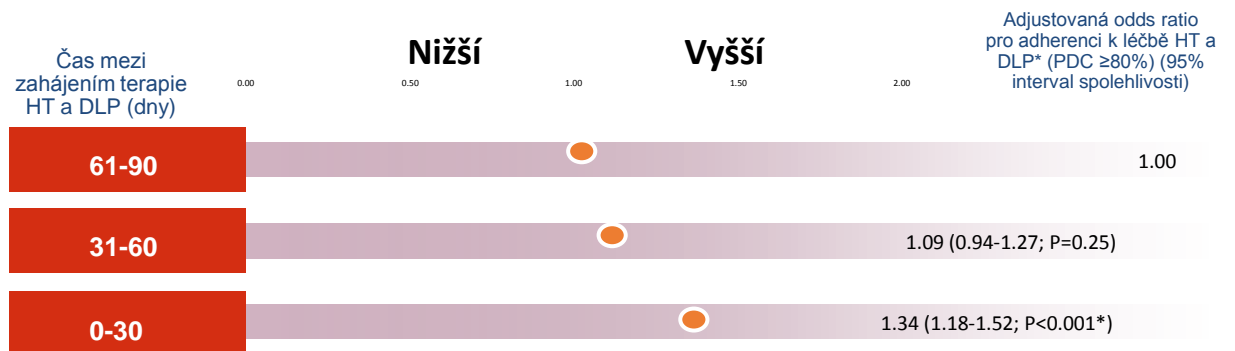
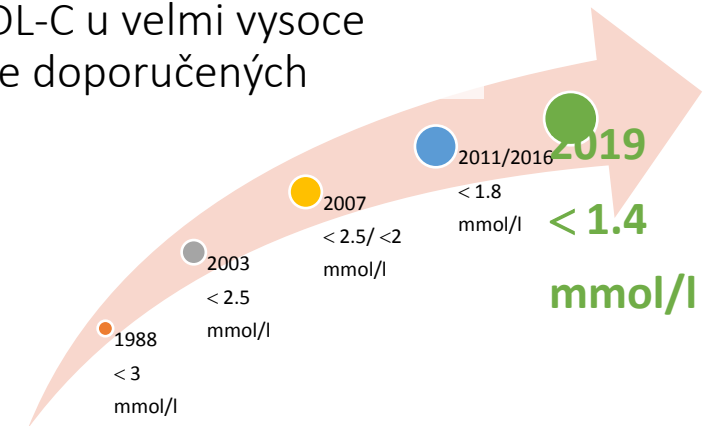
SI conversion: To convert total cholesterol to mmol/L, multiply by 0.0259.

^aRisk factors are additive. Table must be interpreted left to right.

Každý pacient s nově zjištěnou hypertenzí má dostat statin ?



Vývoj cílových hodnot LDL-C u velmi vysoce rizikových pacientů podle doporučených postupů



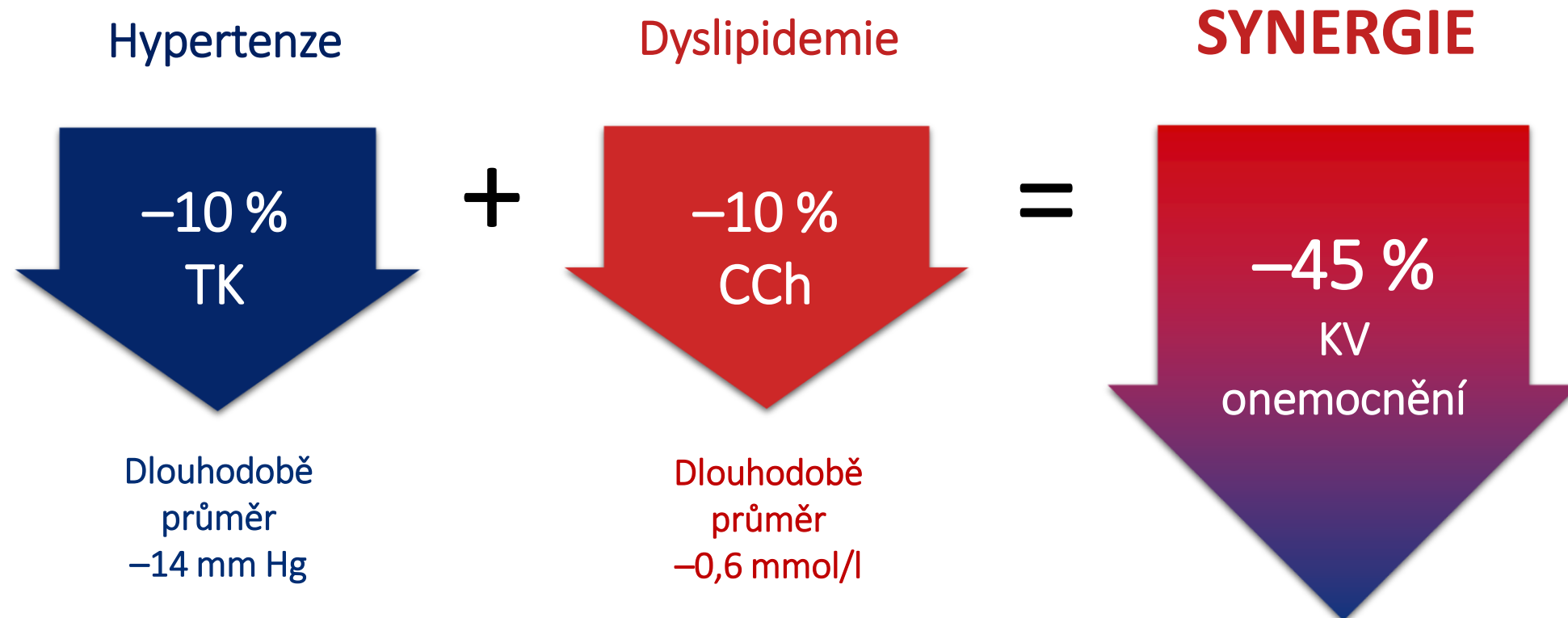
Wood D et al. Atherosclerosis 140 (1998) 199–270
 De Backer et al. European Heart Journal (2003) 24, 1601–1610
 Graham I et al. European Heart Journal (2007) 28, 2375–2414
 Reiner Z et al. European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
 Mach F et al. European Heart Journal (2020) 41, 111188
 Catapano AL. European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058
 *Statistically significant versus reference group.
 Retrospective cohort study in a large managed care population (N=8406).
 Chapman RH, et al. Arch Intern Med. 2005. 165:1147-1152.

Pravděpodobnost dosažení dobré adherence



Současná léčba hypertenze a dyslipidemie

Čím déle níže (v cíli), tím lépe...

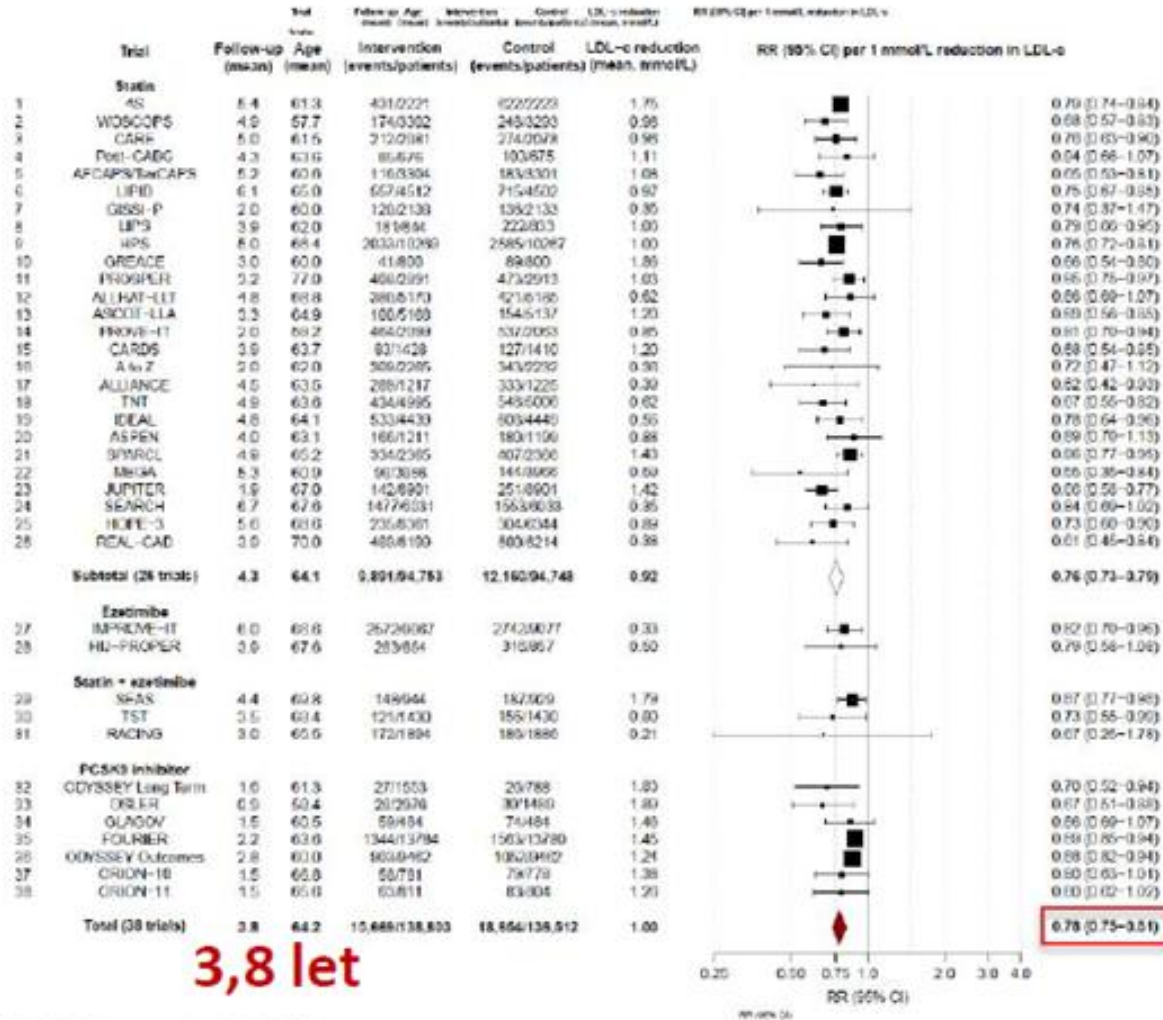


Based on cohort/RCT
evidence of 7 735 men



Moderní evidence potvrzuje známá data

Results – Meta-analysis: RR per 1 mmol/L LDL-c reduction



3,8 let

38 RCTs of guideline-recommended therapies:

- 26 statin
- 2 ezetimibe
- 3 statin/ezetimibe
- 7 PCSK9i

275,315 participants

34,323 CVD events

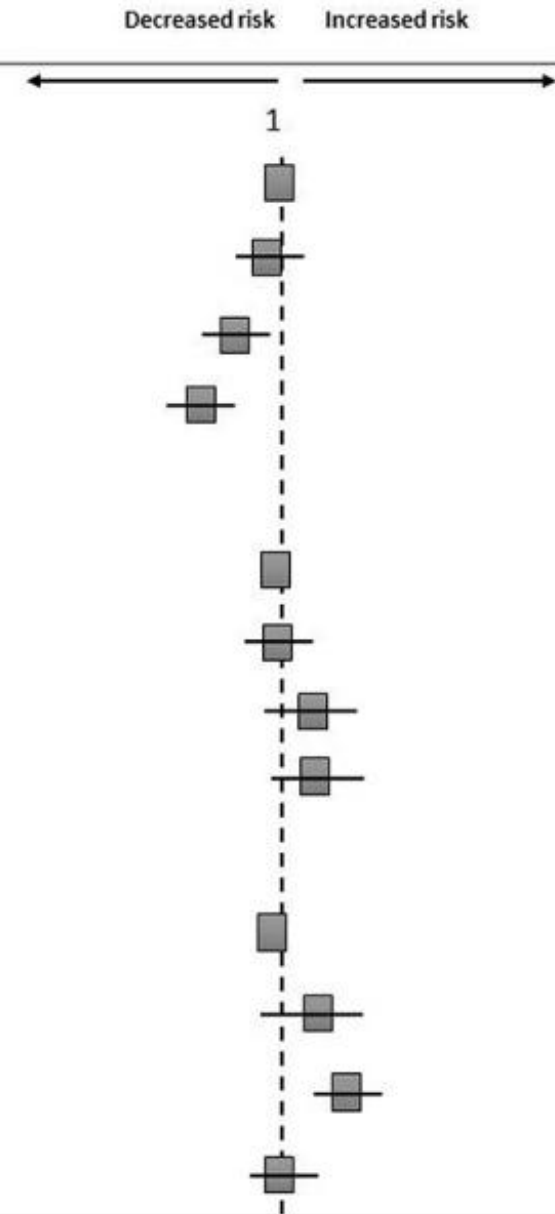
RR per 1 mmol/L LDL-c reduction =
0.78 (0.75-0.81)

-22%



Nová data
8 let sledování,
vliv terapie
ACEi/BKK/statin

Treatments	HR	95% CI	Decreased risk	Increased risk	P-value
<u>MACE</u>					
ACE inhibitor ≠ perindopril (± CCBs) without statin therapy	1				
Perindopril ± amlodipine without statin treatment	0.99	0.94 ; 1.08			0.071
ACE inhibitor ≠ perindopril (± CCBs) and statin therapy	0.91	0.84; 0.99			0.019
Perindopril ± amlodipine and atorvastatin	0.82	0.75 ; 0.91			0.008
<u>Type 2 Diabetes</u>					
ACE inhibitor ≠ perindopril (± CCBs) without statin therapy	1				
Perindopril ± amlodipine without statin treatment	1.01	0.84 ; 1.1			0.842
ACE inhibitor ≠ perindopril (± CCBs) and statin therapy	1.18	0.93 ; 1.23			0.121
Perindopril ± amlodipine and atorvastatin	1.19	0.92 ; 1.24			0.123
<u>Hyperuricemia</u>					
ACE inhibitor ≠ perindopril (± CCBs) without statin therapy	1				
Perindopril ± amlodipine without statin treatment	1.17	0.94 ; 1.18			0.098
ACE inhibitor ≠ perindopril (± CCBs) and statin therapy	1.21	1.12 ; 1.29			0.038
Perindopril ± amlodipine and atorvastatin	0.99	0.91 ; 1.09			0.888

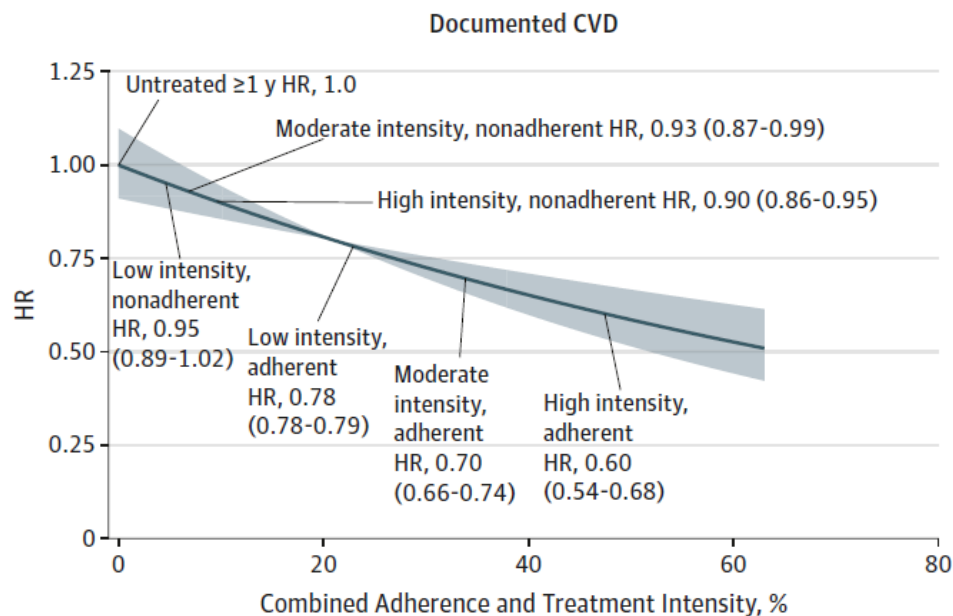


Nezáleží pouze na předepsané léčbě. Nakonec rozhoduje pacientova adherence...

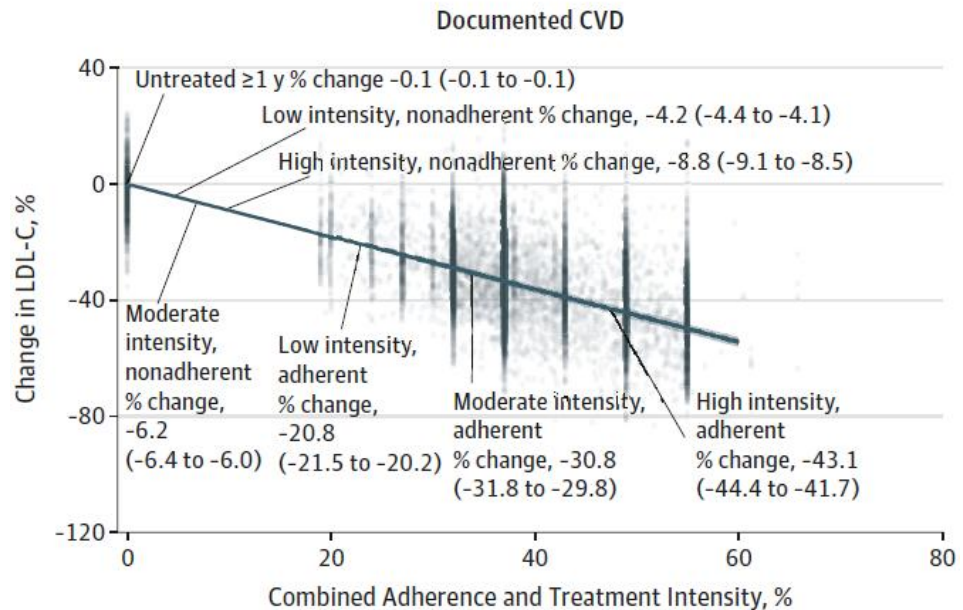


Snížení kardiovaskulárního rizika a snížení LDL-C v závislosti na kombinované míře adherence a intenzity léčby

A Cardiovascular risk



B LDL-C reduction



Intenzita léčby byla klasifikována podle guidelines na základě očekávaného procentuálního snížení LDL-C, snížení nízké (<30% snížení), střední (30% až <50% snížení) nebo vysoké (50% snížení)

Khunti K et al JAMA Network Open. 2018;1(8):e185554. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5554



Nejnovější guidelines podporují použití fixních kombinací (SPC)

Guidelines ESH 2023 ¹

- Posílená doporučení pro **SPC** (IB)
- Důležitost **sledování a dodržování**
- Zesílená pozice **ACEi před ARB (CAD, HFrEF)**, **BB posílení postavení**
- **SPC** doporučené pro **PRIMÁRNÍ prevenci** (IIA)

Guidelines ESC 2023 ACS ²

- **Priorita ACEi** (AKS, HF) / **BB** v AKS
- **SPC pro lepší adherenci a prevenci KV** (IIa B)



Seznam esenciálních léčiv WHO ⁴: Perindopril/Amlodipin/Atorvastatin FDC

Připravovaná guidelines

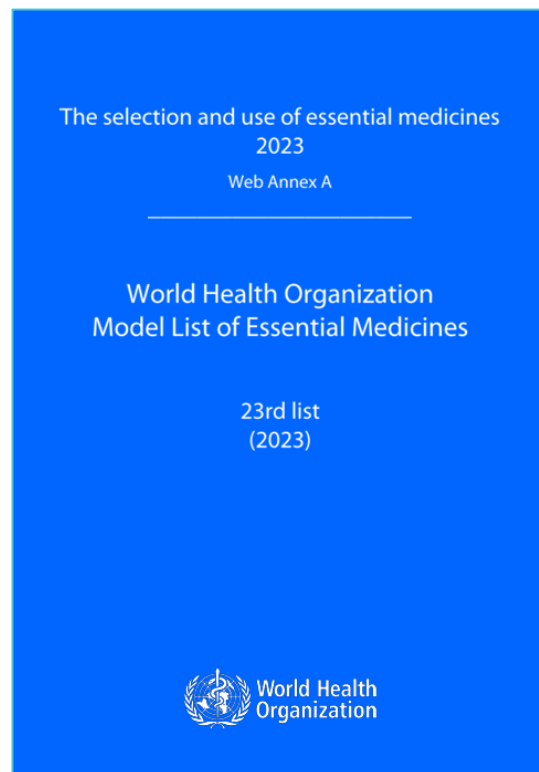
- **Praktická gdlns ESH** (souhrn pokynů pro HT 2023) květen 2024
- **Guidelines ESC pro HT** - Srpen 2024

- **Empower pacientů ISH** (pokyny pro pacienty) září 2024
- **Guidelines EAS pro dyslipidémii** – 2025

1. Mancia et al, Journal of Hypertension 2023, 41:000–000 2. Byrne et al, European Heart Journal (2023) 00, 1–107;
3. 2023 ESC Guideline for management CVD in DM European Heart Journal (2023) 44, 4043–4140;
4. Výběr a použití základních léků 2023: Shrnutí zprávy 24. expertního výboru WHO



Světová zdravotnická organizace (WHO) zveřejnila aktualizaci seznamu esenciálních léčiv¹



WHO se rozhodla zařadit tyto léky ze **4 hlavních důvodů**:

- 1** **Klinická data**
- 2** Ukázalo se, že SPC **zlepšují adhezenci k léčbě a kvalitu života**
- 3** **Ceny** jsou obdobné jako celková částka za jednotlivé komponenty
- 4** Přítomnost společností **garantujících dostupnost a kvalitu produkce** (pro WHO stále důležitější aspekt).

V kapitole Kardiovaskulární systém je poprvé zařazena fixní kombinace na bázi perindoprilu (**LIPERTANCE®**) pro primární i sekundární prevenci aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění.



Závěr (se nemění...)

- **Prevence KVO je možná**
 - Časná identifikace a intervence modifikovatelných rizik je nezbytným předpokladem
- **Časná léčba: léčba méně agresivní, ale o to delší**
 - Režimová opatření od narození
- **Intervence arteriální hypertenze a dyslipidemie zůstává nejúčinnější možností snížení KV rizika**
 - Současná iniciace režimových i farmakologických opatření
 - Rychlé dosažení cílových hodnot
- **Adherence představuje zásadní bariéru dlouhodobé úspěšné léčby**
 - Využijme všech možností zlepšení



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-argininu (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/5 mg per/5 mg 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 ischémie choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podáváných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci, ale jako samostatné přípravky. **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 letermovir jako profylaxe infekce cytomegalovirem, souběžně s přípravkem Lipertance nesmí dávka atorvastatinu v přípravku Lipertance překročit 20 mg/den. Užívání přípravku se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir společně s cyklosporinem, Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Ize 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 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 dihydropryridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněně 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 antivirotyky glekaprevirem/pibrentasvirem 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/1,73m²), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Lipertance nesmí být nasazena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu, 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:** Porucha funkce jater: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipertance mají být pravidelně prováděny jaterní testy.

Pacientům, u kterých se zjistí jakékoli 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 ($> 5x$ ULN), léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10x$ 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, letermovir atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antivirotyk k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/ grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru**), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibiu. Přípravek Lipertance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou 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 inzulinem 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 (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischémickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přečhodná 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/hypertrofická kardiomyopatie:** Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti levého ventrikulárního výtokového traktu. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, 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:** okamžitě vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racakadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimisu, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racakadotrilu, mTOR inhibitorů a gliptinů. **Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby** (např. jedem blankofidých): 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 alopurinolem 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 acidózy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. **U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru u funkce ledvin. Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systémové 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. Pacienti s **primárním hyperaldosteronismem** obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Hladina sodíku:** bez sodíku. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy:** přípravek nemá být užíván. **Myasthenia gravis, oční forma myastenie:** U několika případů bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie. Přípravek Lipertance musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.**

Interakce*: **Kontraindikace:** Aliskiren (u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící 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, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, steroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), racakadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimisu, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricyclická antidepressiva/ antipsychotika/ anestetika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, letermovir, antihypertenziva a vasodilatancia. **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 spermatozoí. **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, závrat, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zčervenání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, závrať, 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 kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** rinittida, 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) rozmanité vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytotolytická 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, gynecomastie, bolest na hrudi, bolest, malátnost, 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, cholestáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalu tendonopatie (někdy komplikovaný rupturou), vzestup hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)**: akutní renální selhání**, anurie/oligurie**. **Velmi vzácné:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s zroveným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hypertonie, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundární k nadměrné k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, lupus-like syndrom. **Není známo:** imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův fenomén, myasthenia gravis**, oční forma myastenie**. 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*:** Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory**. **Farmakologické vlastnosti*:** Atorvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitorem HMG-CoA reductázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Amlodipin, derivát dihydropryridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor 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 30 nebo 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) 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, 5 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:** 6. 4. 2023. 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: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-poistenj>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

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

** všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku Lipertance