

# Současné možnosti diagnostiky a léčby zánětu u aterosklerotického procesu

**Jan Piřha**

**Klinika kardiologie/Laboratoř pro výzkum aterosklerózy**

**IKEM, Praha**

**KARDIOVASKULÁRNÍ PREVENCE A ZÁNĚT**

**Symposium společnosti Servier**

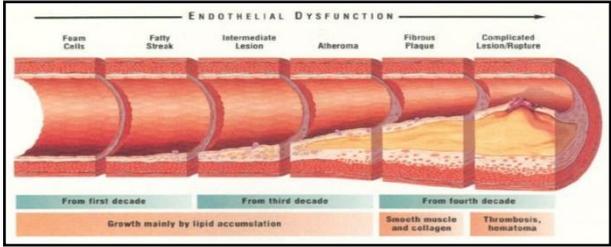
**XXXIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti**



# OBSAH

- **Ateroskleróza – proč je tak úspěšná?**
- **Současný pohled na úlohu zánětu diagnostika i terapie**
- **Význam načasování terapie**
- **Shrnutí**

# ATEROSKLEROTICKÉ ZMĚNY A FATÁLNÍ KLINICKÉ PŘÍHODY



Genová dispozice

RIZIKA ZVENČÍ

Kardiovaskulární příhoda

33 %

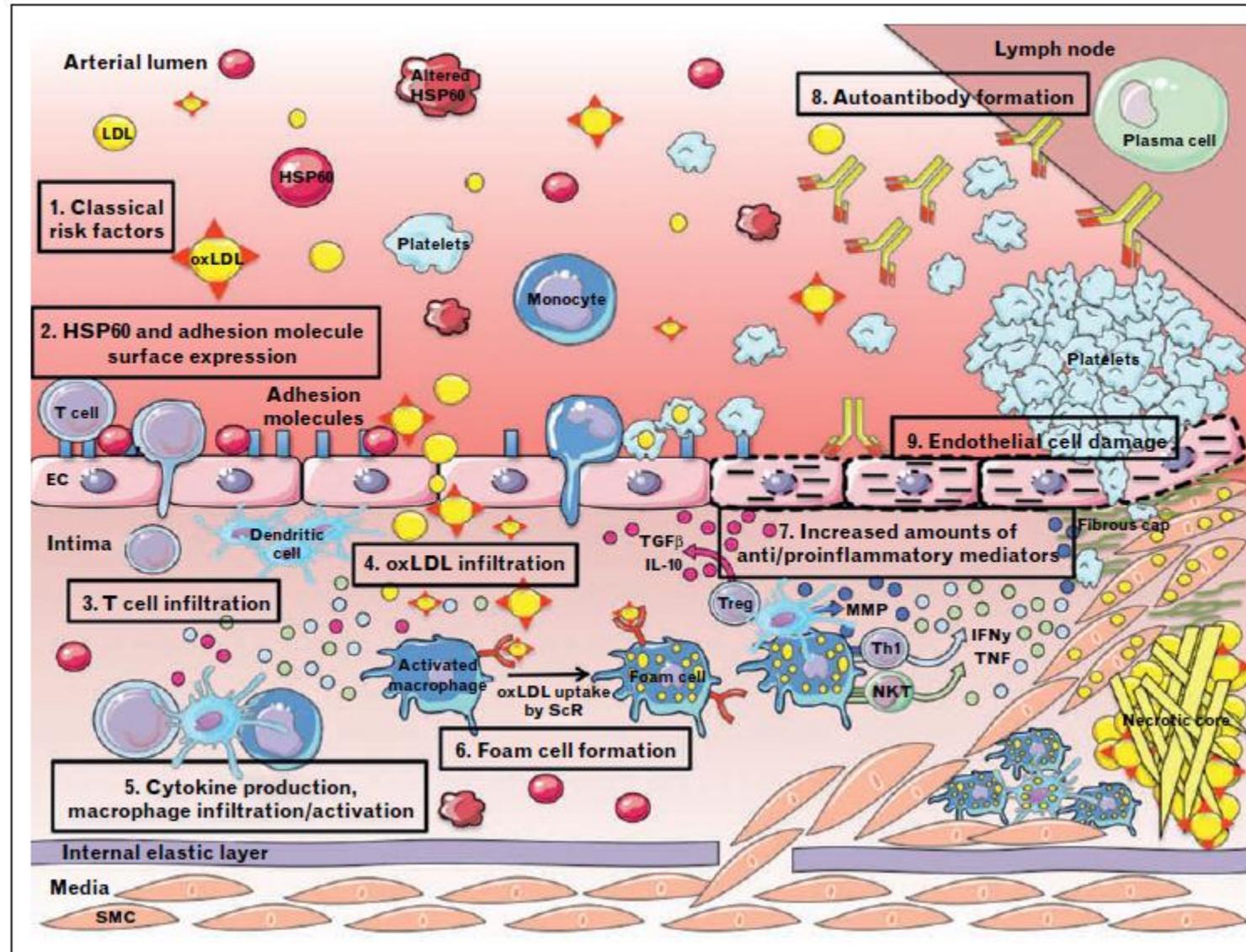


66 % - †

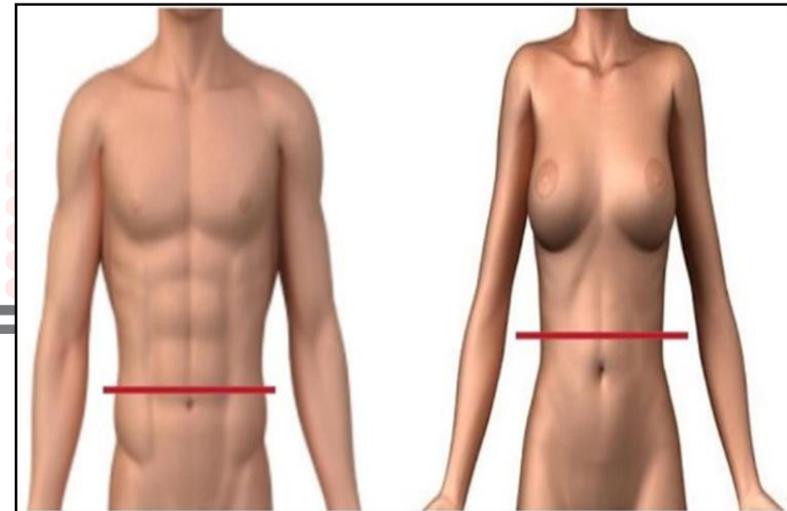
Chambless L, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Circulation. 1997;96(11):3849-59.



**Figure 3** Compared with venous endothelial cells, arterial endothelial cells are exposed to higher mechanical stress because of the arterial blood pressure and flow conditions



# Hypertriglyceridemický pas (EWET)



## Muži:

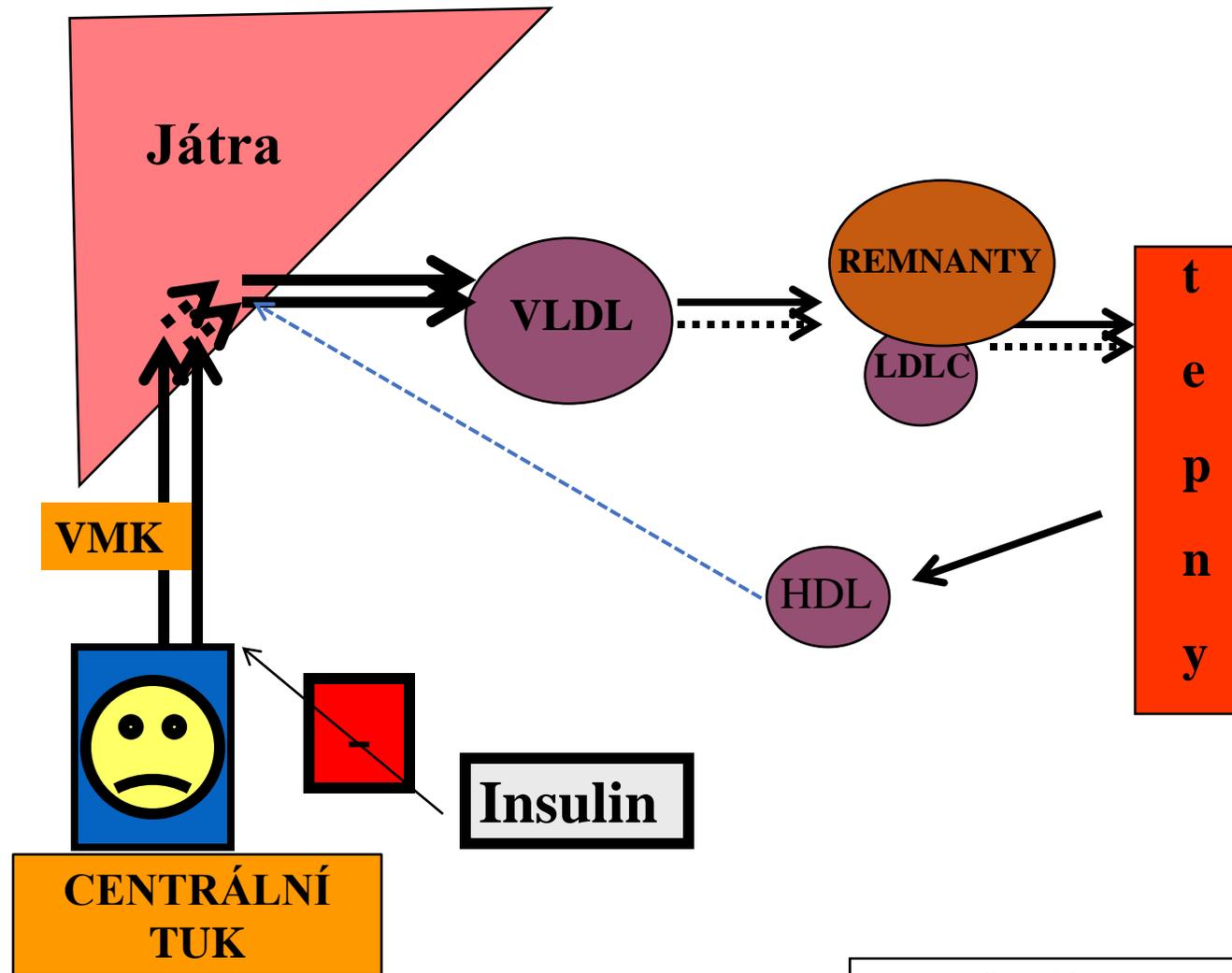
Triglyceridy nad 1,7  
mmol/l

Obvod pasu nad 102  
(94) cm

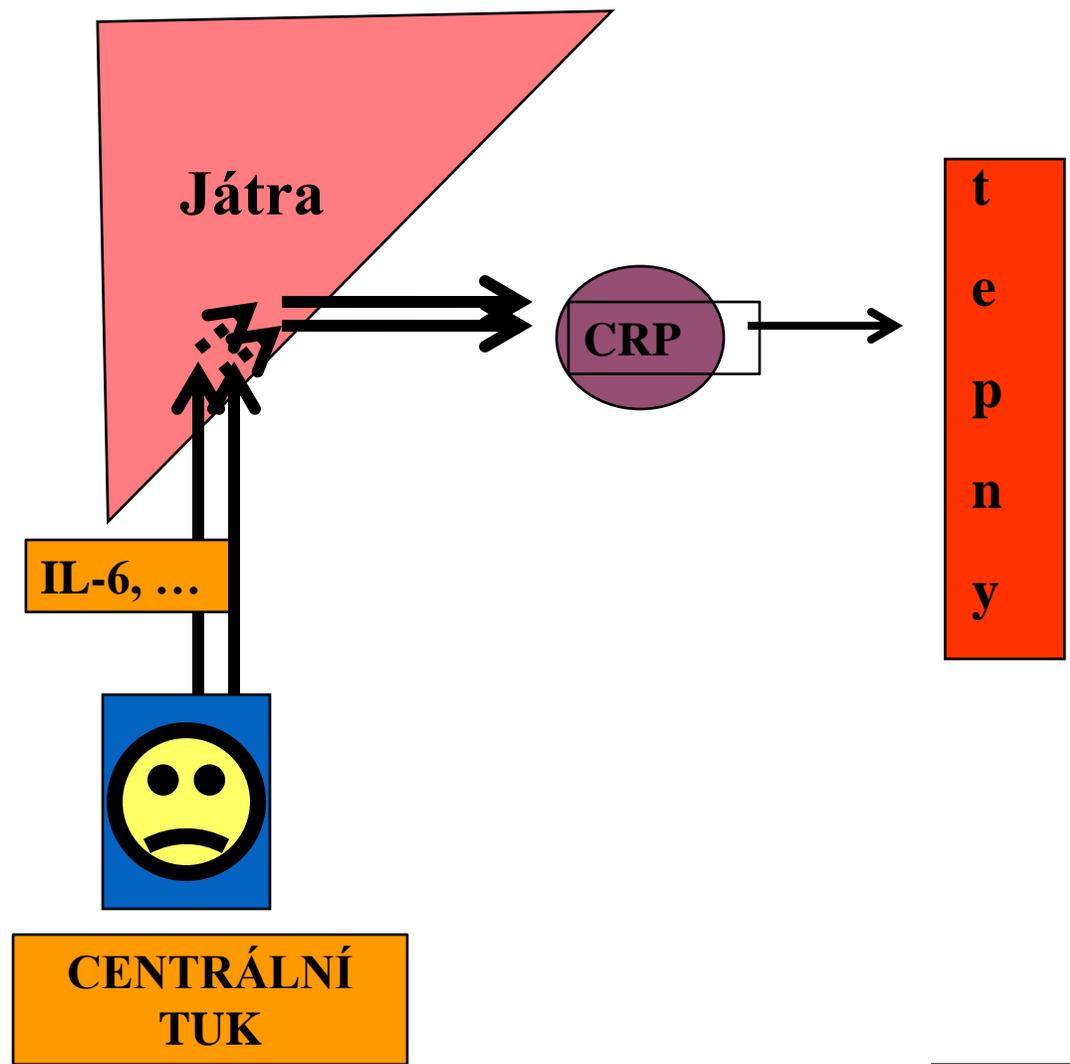
## Ženy:

Triglyceridy nad 1,7  
mmol/l

Obvod pasu nad  
88 (80) cm

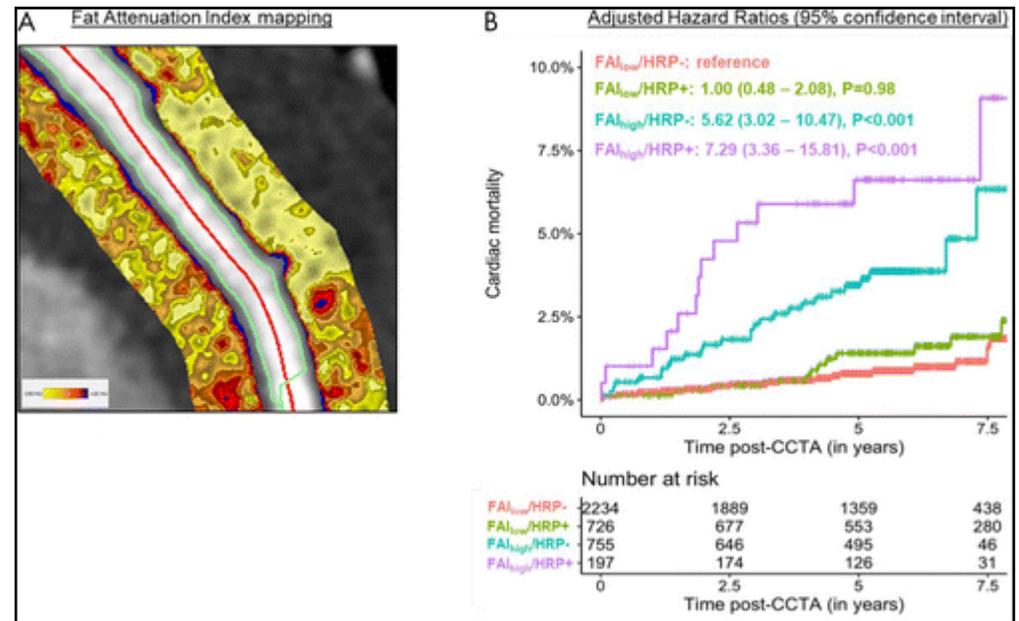
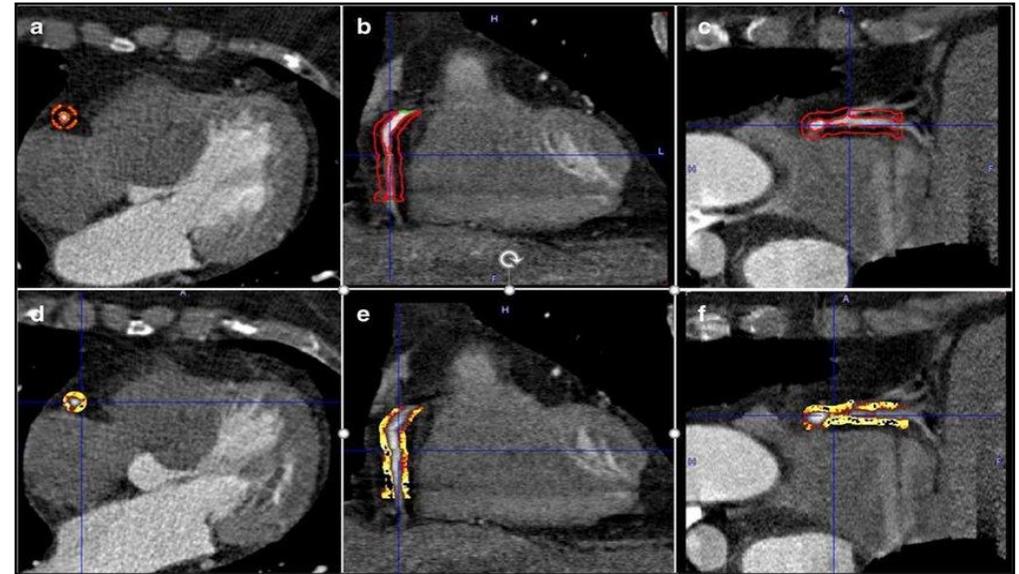
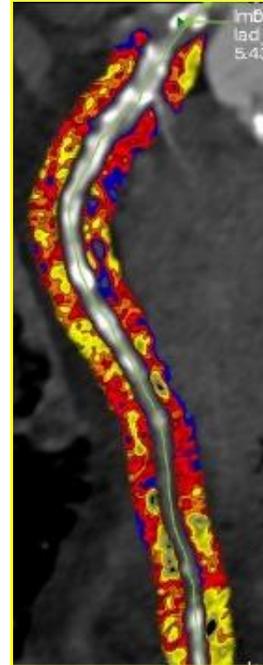
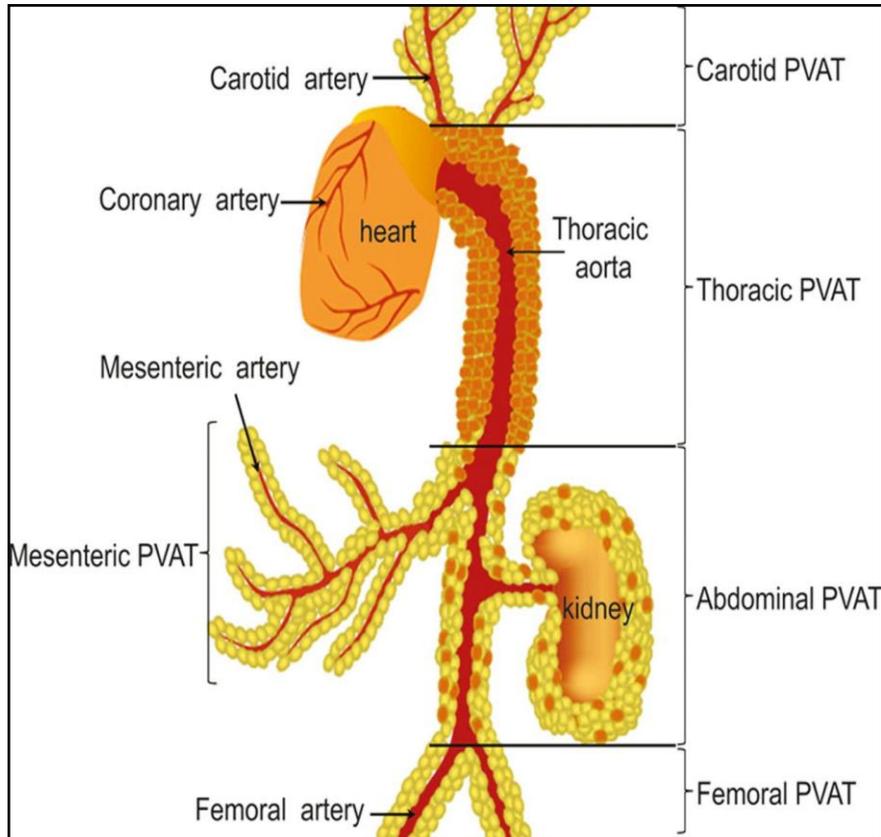


Upraveno dle: Keith N Frayn, Metabolic Regulation – A Human Perspective, WILEY Blackwell, 2005

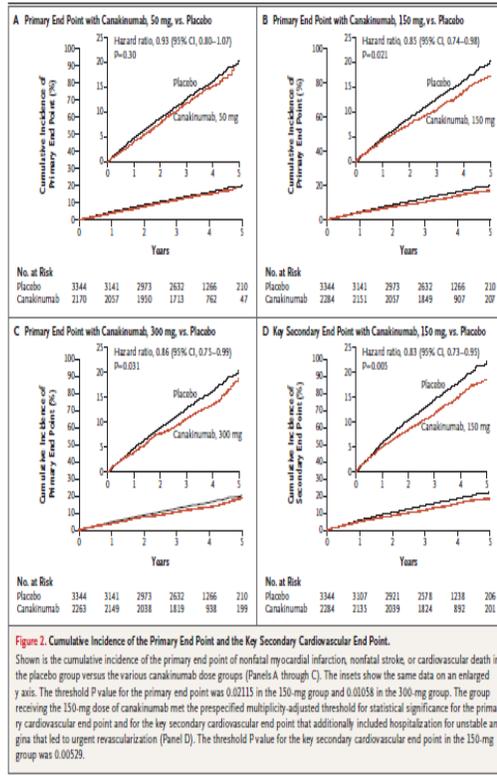


Upraveno dle: Keith N Frayn, Metabolic Regulation – A Human Perspective, WILEY Blackwell, 2005

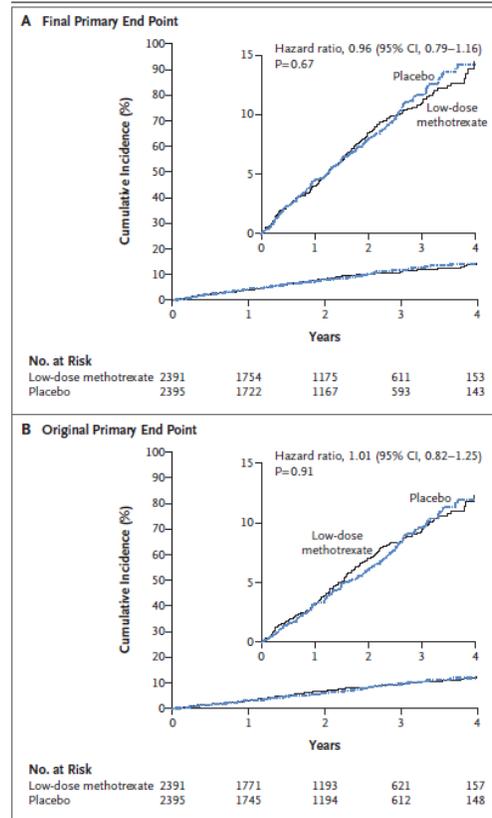
# PERIVASKULÁRNÍ TUK



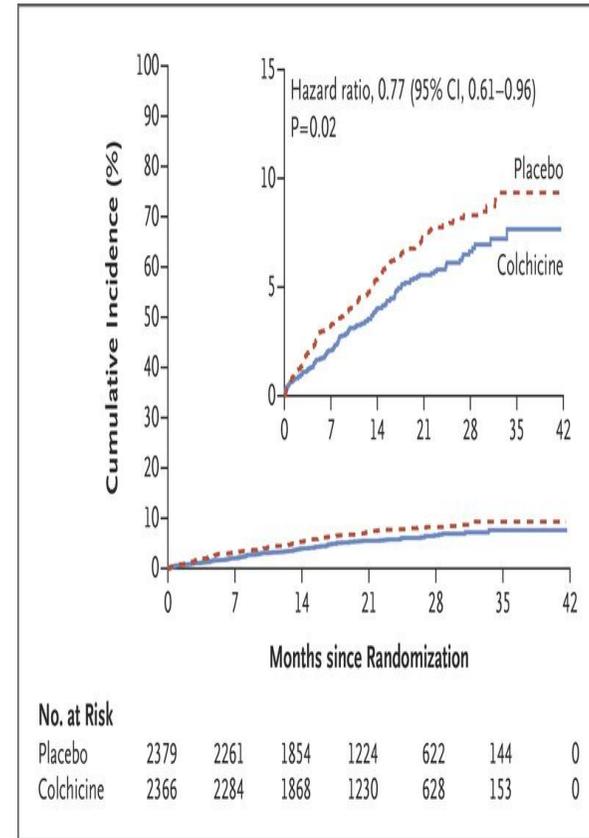
# BOJ SE ZÁNĚTEM/INTERLEUKINY: CANAKINUMAB ANO (?), METOTREXÁT NE, COLCHICIN ANO/NE ?



X

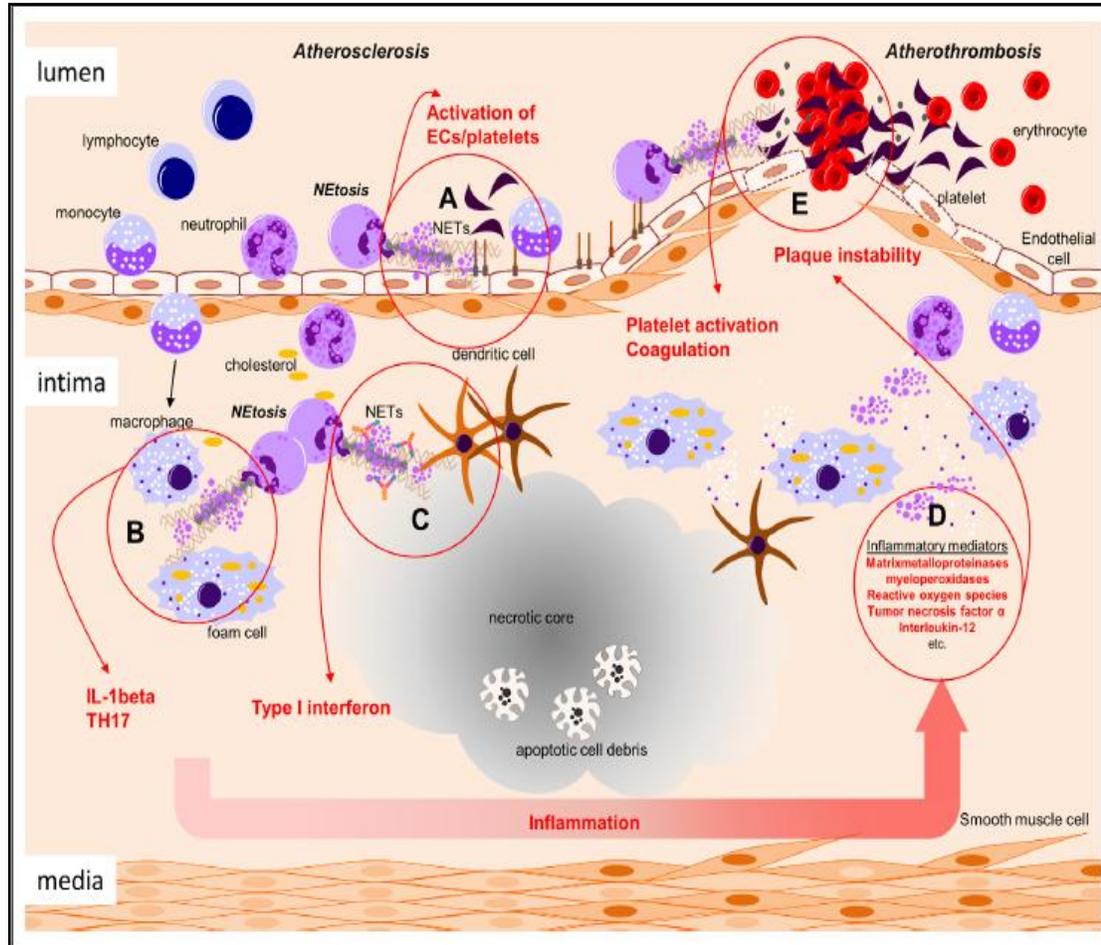


X

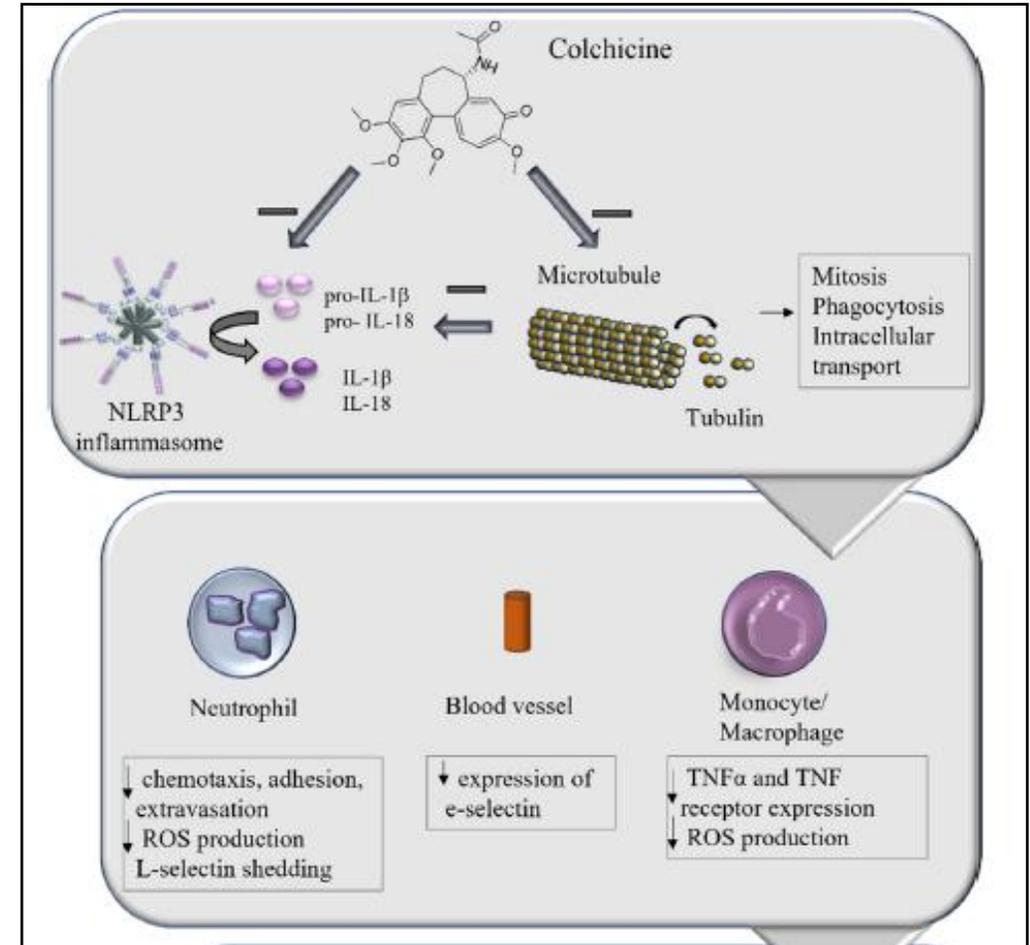


Ridker PM, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-1131. Ridker PM, CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med. 2018 [Epub ahead of print], Colcot N Engl J Med 2019; 381:2497-2505

# BIOLOGICKÝ EFEKT *NETÓZA* a její ovlivnění?



Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res.* 2017 Feb 17;120(4):736-743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692. PMID: 28209798.

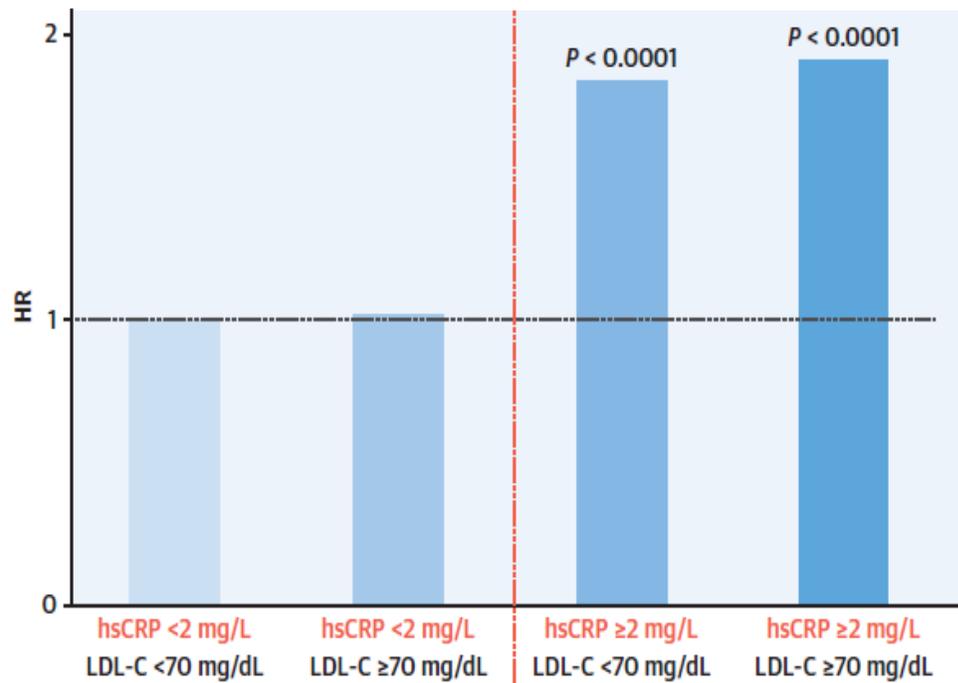


González L, et al. The Role of Colchicine in Atherosclerosis: From Bench to Bedside. *Pharmaceutics.* 2022 Jul 1;14(7):1395. doi: 10.3390/pharmaceutics14071395.

# ZÁNĚTLIVÝ STAV A JEHO LÉČBA

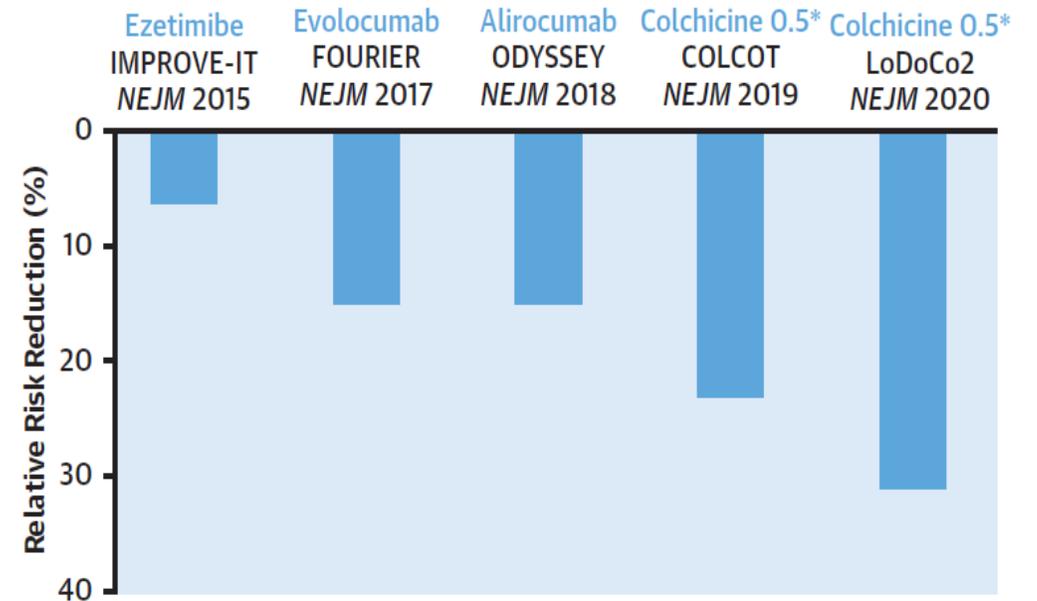
## LDL: 70 mg/dL = 1,8 mmol/L

**FIGURE 2** Elevated hsCRP Predicts Cardiovascular Death Regardless of On-Treatment LDL-C



Among 31,245 statin-treated atherosclerosis patients participating in the PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH trials, risks of cardiovascular death were high for those with hsCRP >2 mg/L, regardless of LDL-C level. Adapted from Ridker et al.<sup>4</sup> Abbreviations as in Figure 1.

Relative Risk Reductions for Major Adverse Cardiovascular Events Following the Addition of Ezetimibe, PCSK9 Inhibition, or Colchicine 0.5 mg to Statin Therapy

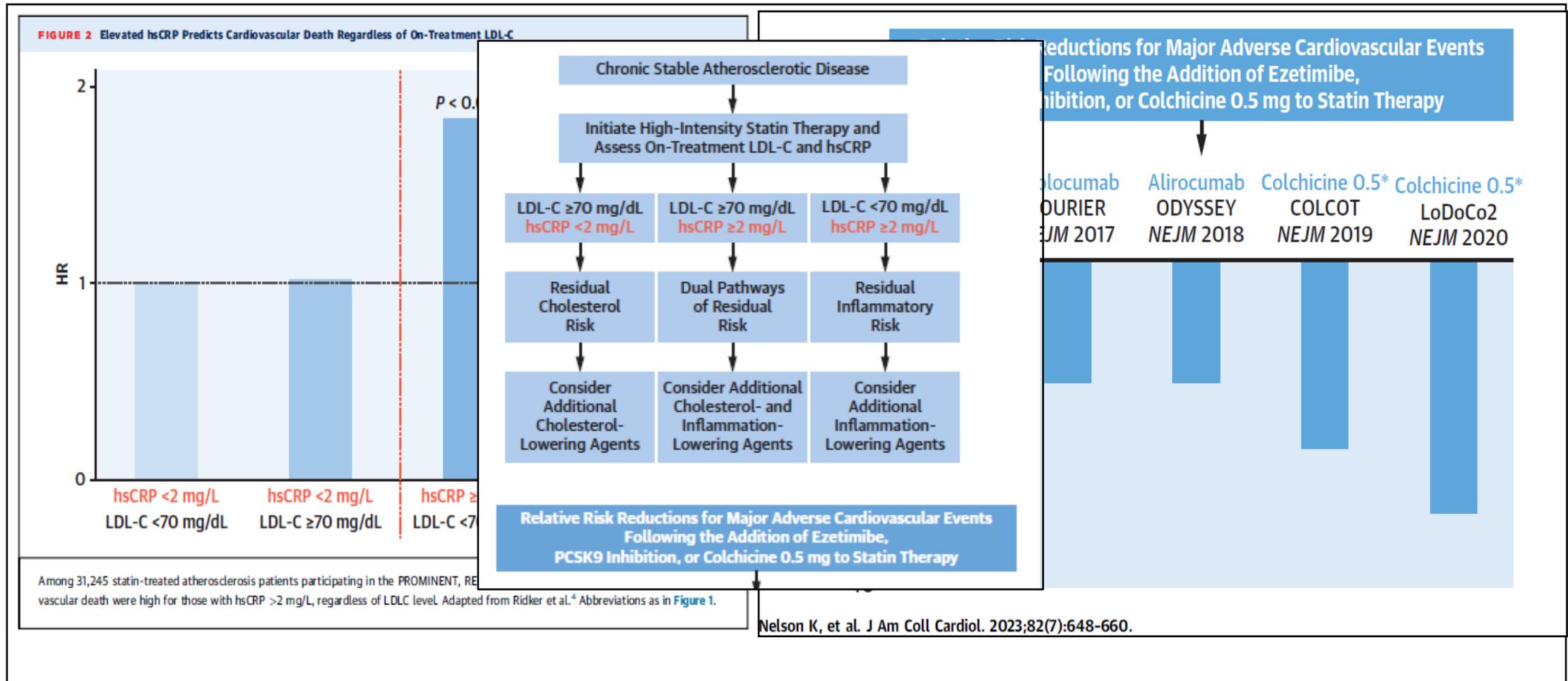


Nelson K, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;82(7):648-660.

Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2023;82(7):648-660. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.055. PMID: 37558377.

# ZÁNĚTLIVÝ STAV A JEHO LÉČBA

## LDL: 70 mg/dL = 1,8 mmol/L



Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2023;82(7):648-660. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.055. PMID: 37558377.

# FDA Approves Colchicine Tablets for Reducing

## Cardiovascular Risk

June 20, 2023 [Patrick Campbell](#)

Announced by AGEPHA Pharma US on June 20, 2023, the US FDA approval of colchicine 0.5 mg tablets (Lodoco) for reducing cardiovascular event risk marks the first approval in agency history for an anti-inflammatory atheroprotective cardiovascular treatment

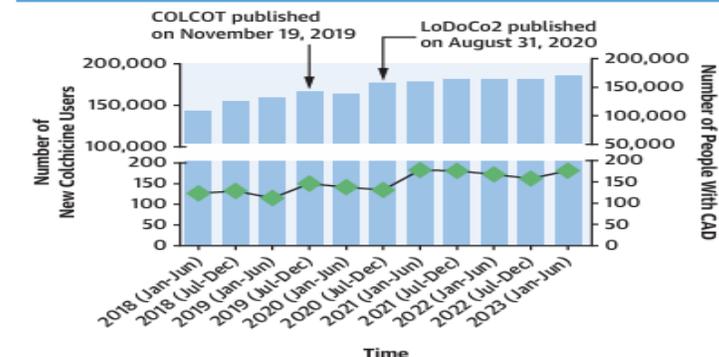
- The US Food and Drug Administration had awarded approval to colchicine 0.5 mg tablets (Lodoco) for reducing the risk of myocardial infarction (MI), stroke, coronary revascularization, and cardiovascular death in adult patients with established atherosclerotic disease or with multiple risk factors for [cardiovascular disease](#).
- Announced by parent company AGEPHA Pharma USA on June 20, 2023, the approval, which is supported by data from a 5522-person trial purporting a 31% relative reduction in risk of cardiovascular events, marks the first indication in FDA history for an anti-inflammatory atheroprotective cardiovascular treatment, according to a statement from AGEPHA.
- "For the first time, patients with residual inflammatory risk, as measured by hsCRP, will have an FDA-approved treatment option demonstrated to reduce the risk of cardiovascular disease by targeting the inflammatory pathways that influence major cardiac events," said Michael J. Blaha, MD, MPH, director of Clinical Research at the Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease and professor of Medicine with Johns Hopkins Medicine.
- A long-time staple in the management of rheumatic disease, colchicine has seen its role in the management of multiple diseases reexamined in recent years as the medical community learns more about associations between systemic inflammation and adverse event risk. In their statement announcing the approval, AGEPHA pointed to the LoDoCo2 trial as supporting evidence for the approval of colchicine 0.5 mg tablets.
- A randomized, controlled, double-blind trial of patients with chronic coronary disease, LoDoCo2 enrolled and randomized 5522 patients to colchicine 0.5 mg tablets or placebo therapy. Designed with a composite primary endpoint consisting of cardiovascular death, spontaneous MI, ischemic stroke, or ischemia-driven coronary revascularization, results of the trial indicated such an event occurred among 6.4% of the colchicine group compared to 9.6% of the placebo group 2.5 vs. 3.6 events per 100 person-years; hazard ratio [HR], 0.69; 95% confidence interval [CI], 0.57-0.83;  $P < .001$ .
- The growing recognition of the role of inflammation as a driver of risk among the cardiology community was on full display earlier this year at the American College of Cardiology 2023 annual scientific session where an analysis of 3 landmark trials brought further clarity to the discussion surrounding the role of inflammation in driving atherosclerotic cardiovascular risk.
- In the study, which was presented by Paul Ridker, MD, director of the Center for Cardiovascular Disease Prevention at Brigham and Women's Hospital, investigators pooled data from the PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH trials to compare quartiles of increasing baseline hsCRP and LDL-C as predictors of major adverse cardiovascular events (MACE), cardiovascular mortality, and all-cause mortality.<sup>3</sup>
- Results of the 31,245-patient study suggested there was a significantly greater residual inflammatory risk among those in the highest quartile for hsCRP, with these patients experiencing significantly greater risk for incident MACE (HR, 1.31; 95% CI, 1.20-1.43;  $P < .0001$ ), cardiovascular mortality (HR, 2.68; 95% CI, 2.22-3.23;  $P < .0001$ ), and all-cause mortality (HR, 2.42; 95% CI, 2.12-2.77;  $P < .0001$ ) relative to those in the lowest quartile. When comparing the highest quartile of LDL-C against the lowest quartile of LDL-C, results indicated the relationship of residual cholesterol risk was neutral for MACE and of low magnitude for cardiovascular death (HR, 1.27; 95% CI, 1.07-1.50;  $P = .0086$ ) and all-cause mortality (HR, 1.16; 95% CI, 1.03-1.32;  $P = .025$ ).
- "Approval by the FDA of the first drug to target cardiovascular inflammation is an important step forward for the care of our patients," said Ridker, in the aforementioned statement from AGEPHA Pharma. "To treat coronary disease effectively, cardiologists must aggressively reduce inflammation and cholesterol. For appropriate patients already taking a statin, adding the anti-inflammatory drug colchicine at a dose of 0.5 mg daily has been proven to significantly lower risks of recurrent heart attack and stroke."
- In their statement, AGEPHA Pharma pointed out colchicine 0.5 mg tablets should be contraindicated in patients with kidney failure or severe liver disease and patients taking colchicine 0.5 mg tablets should temporarily discontinue use if prescribed agent like azithromycin or ketoconazole.
- References:
  - AGEPHA Pharma US. U.S. FDA approves first anti-inflammatory drug for cardiovascular disease. Agepha Pharma US. June 20, 2023. Accessed June 20, 2023. <https://us.agephapharma.com/blog/2023/06/20/us-fda-approves-first-anti-inflammatory-drug-for-cardiovascular-disease/>.
  - Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(10):1838-1847.

FDA Approves Colchicine Tablets for Reducing Cardiovascular Risk ([hcplive.com](https://hcplive.com))

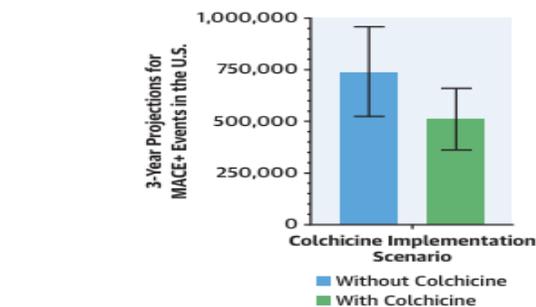
# Potential Impact of Colchicine on Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States

**CENTRAL ILLUSTRATION** Potential Impact of Colchicine on Coronary Artery Disease in the United States

**<1% of Patients With Coronary Artery Disease at an Academic Health System**



**Routine Colchicine Use May Prevent 226,000 Major Adverse Cardiovascular Events in the United States Over a 3-Year Period**



Buckley LF, et al. *JACC Adv*. 2025;4(3):101622.

Colchicine lowers the risk of major adverse cardiovascular events in stable coronary artery disease by 23% to 31% beyond standard of care, including statin therapy. At a Northeastern academic health system, publication of landmark colchicine clinical trials led to minimal increases in colchicine use for coronary artery disease. Routine colchicine use may prevent 226,000 major adverse cardiovascular events in the United States over a 3-year period. CAD – coronary artery disease; MACE – major adverse cardiovascular event.

# ALE ?

## Colchicine in Acute Myocardial Infarction

A Research Summary based on Jolly SS et al. | 10.1056/NEJMoa2405922 | Published on November 17, 2024

### WHY WAS THE TRIAL DONE?

Inflammation is believed to be an important mechanism for atherosclerosis in both the acute and the chronic phases. Given its antiinflammatory properties, colchicine may reduce the risk of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction (MI); however, findings from clinical trials are mixed.

### HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

In a trial with a 2-by-2 factorial design, patients with acute MI were assigned to receive either colchicine or placebo and either spironolactone or placebo after percutaneous coronary intervention (PCI). The current analysis examined the effect of colchicine as compared with placebo. The primary efficacy outcome was a composite of death from cardiovascular causes, recurrent MI, stroke, or unplanned ischemia-driven coronary revascularization.

### TRIAL DESIGN

- Randomized
- Placebo-controlled
- 2-by-2 factorial design
- Location: 104 centers in 14 countries

### RESULTS

During a median follow-up of 3 years, the incidence of a primary-outcome event was similar in the colchicine and placebo groups. The incidence of the individual components of the primary outcome also appeared to be similar in the two groups. Diarrhea occurred in a higher percentage of patients receiving colchicine, but the incidence of serious infection was similar in the two groups.

### LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Women and members of some racial and ethnic groups were underrepresented.
- The percentage of patients who discontinued either trial regimen (26%) was higher than anticipated.
- The trial was not designed to evaluate the effect of twice-daily colchicine, which will need to be tested in future trials.

### CONCLUSIONS

Among patients with acute MI, treatment with colchicine over a median of 3 years did not result in a lower incidence of a composite of death from cardiovascular causes, recurrent MI, stroke, or unplanned ischemia-driven coronary revascularization than placebo.

NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

### Patients

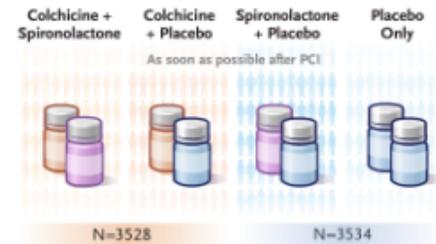
- 7062 adults
- Mean age, 61 years
- Men: 80%; Women: 20%



Inflammation leads to atherosclerosis

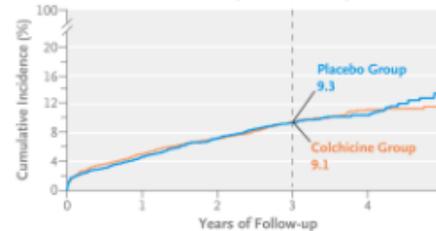


Atherosclerosis leads to MI

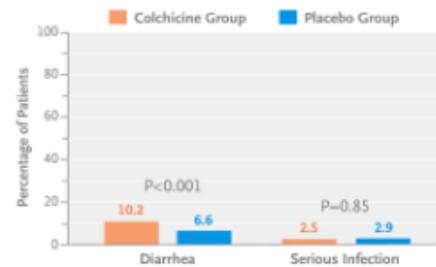


### Death, MI, Stroke, or Revascularization

Hazard ratio, 0.99 [95% CI, 0.85–1.16]; P=0.93



### Adverse Events

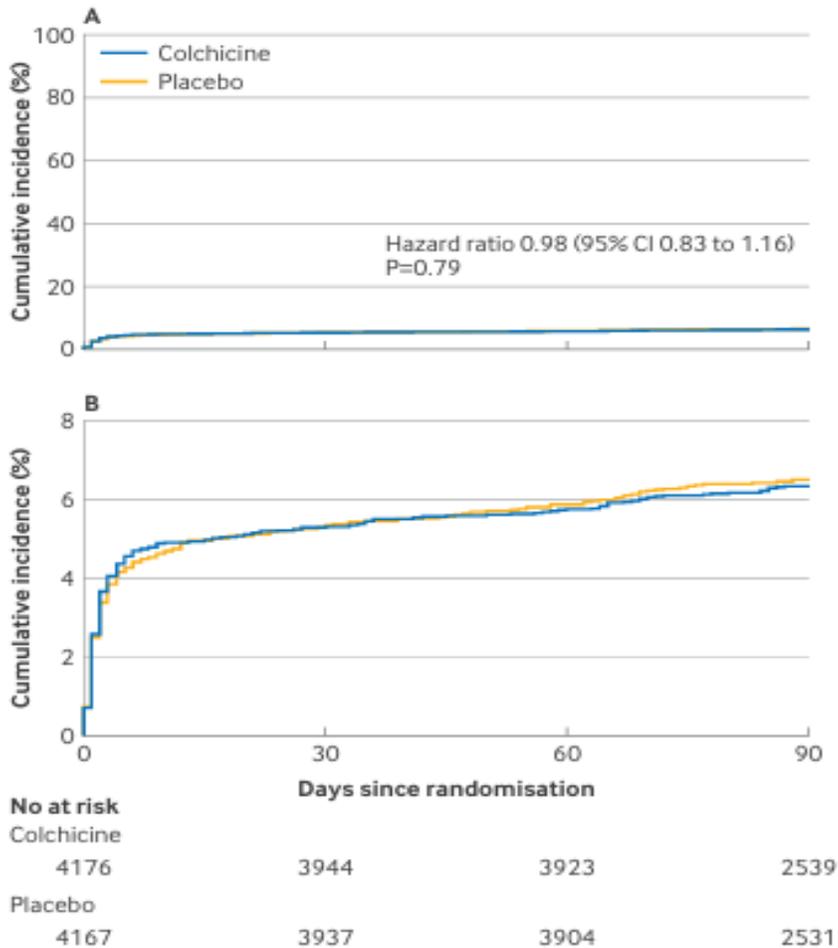


Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society.

Jolly SS, et al.; CLEAR Investigators. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2025;392(7):633-642. doi: 10.1056/NEJMoa2405922.

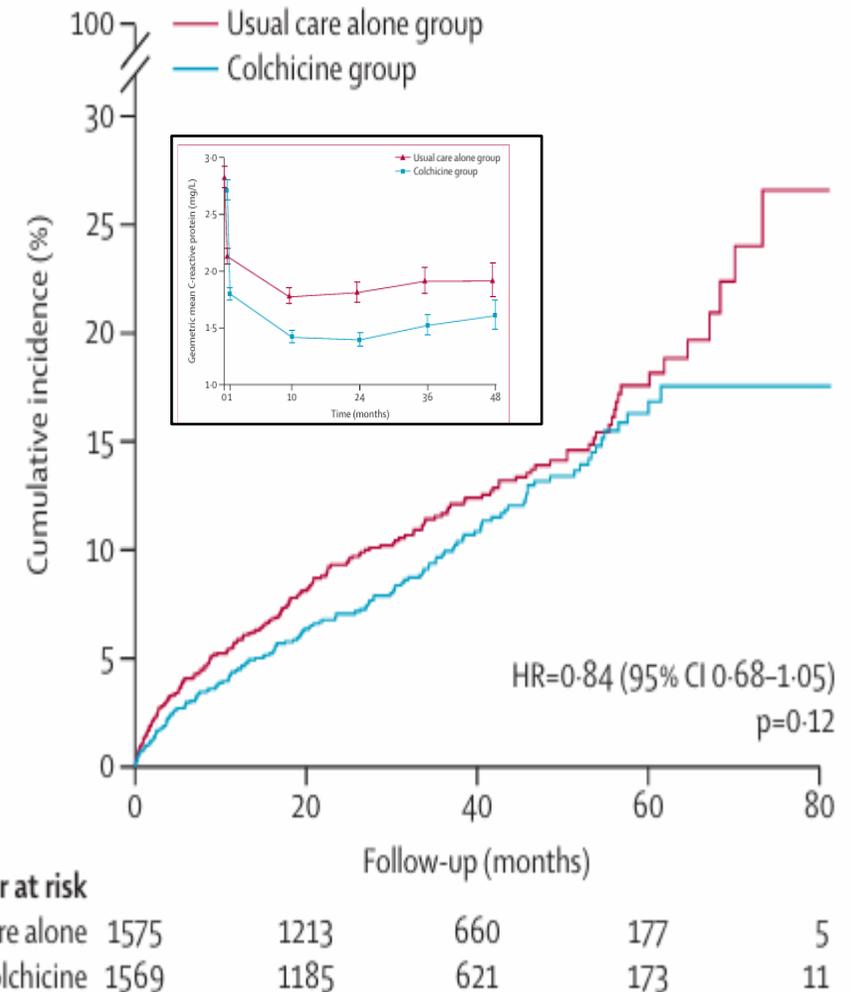
**Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo**

**controlled trial**



Li J, et al. CHANCE-3 Investigators. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2024;385:e079061. doi: 10.1136/bmj-2023-079061.

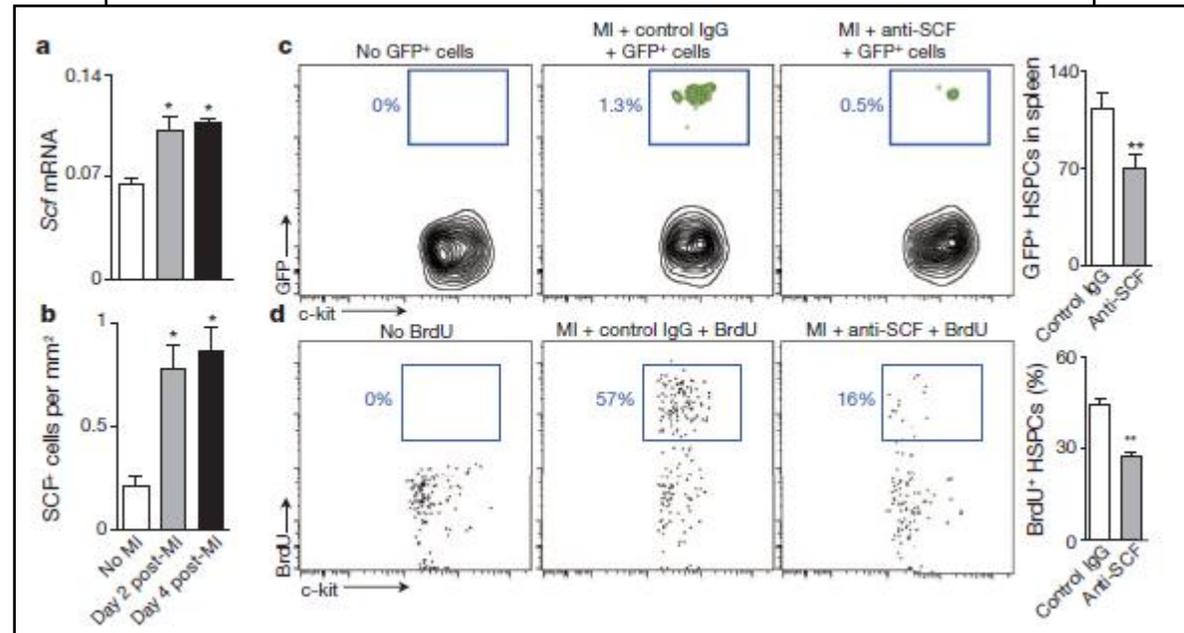
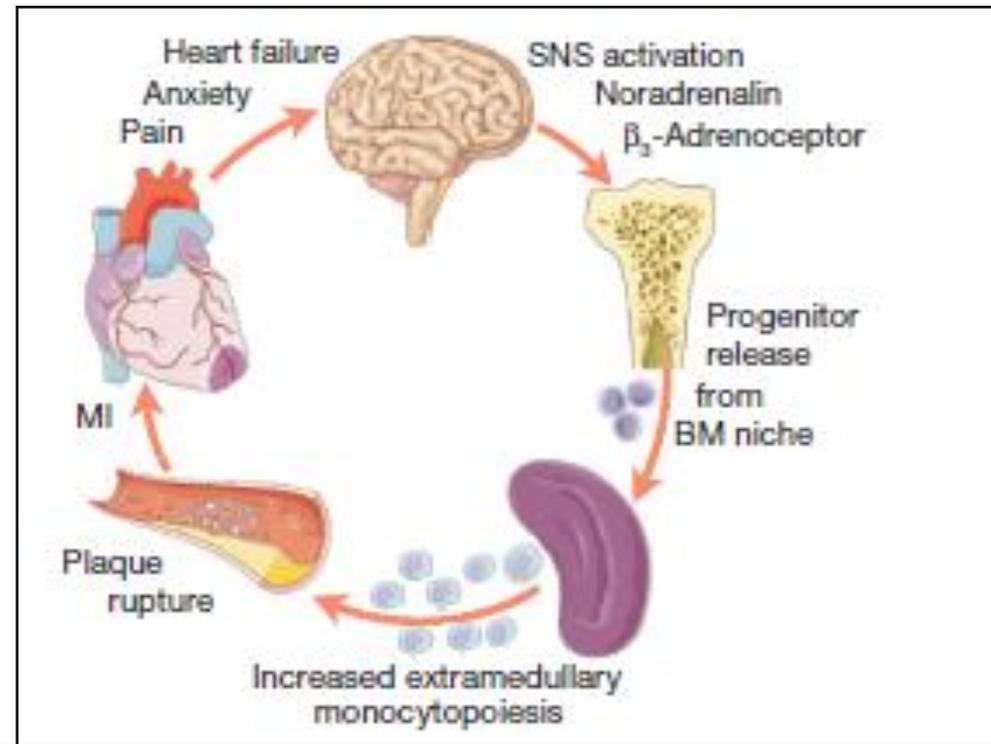
**Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial**



Kelly P, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2024 Jul 13;404(10448):125-133. doi: 10.1016/S0140-

# CO SE DĚJE ČASNĚ PO INFARKTU MYOKARDU ?

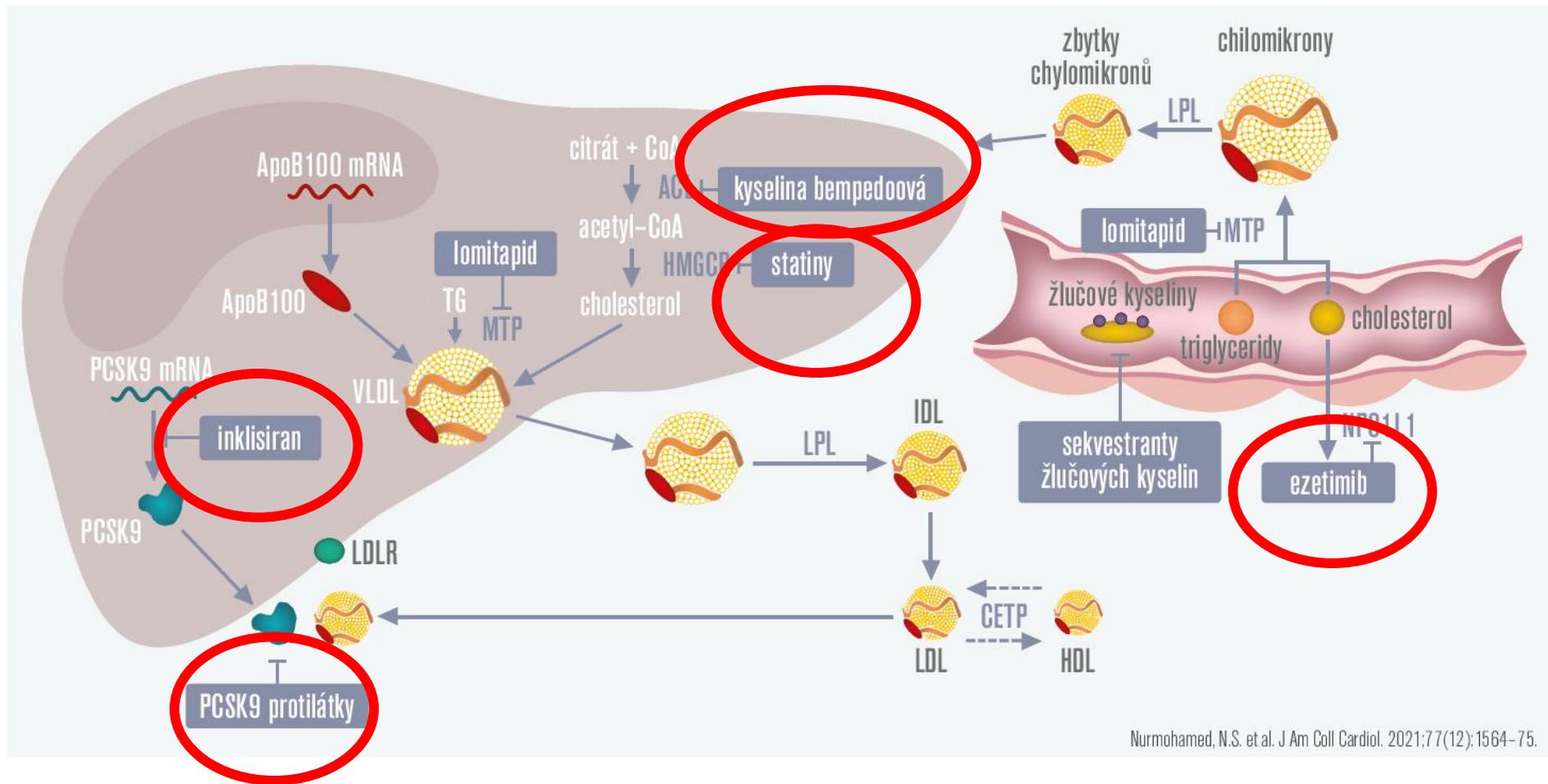
Dutta P, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. Nature. 2012 19;487(7407):325-9.



## OPTIMÁLNÍ STAV RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

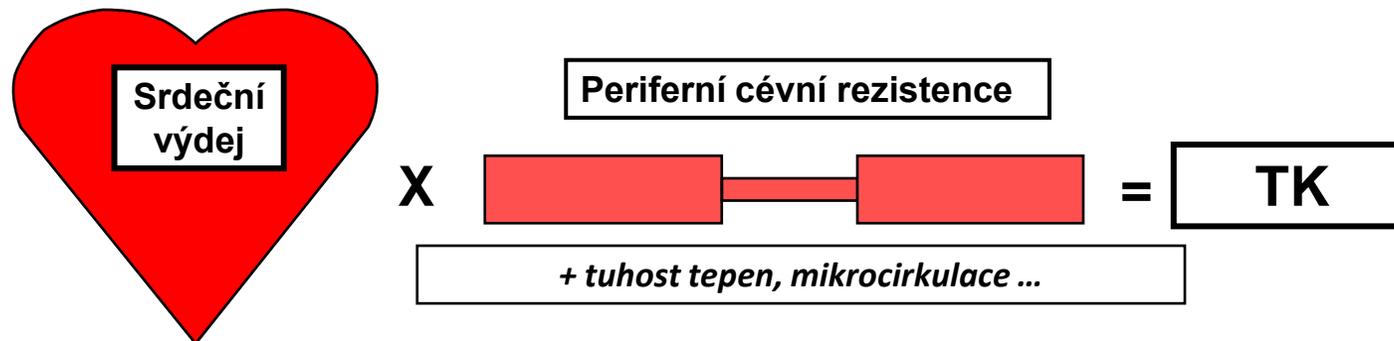
- *Nekuřák*
- *30 minut denně přiměřená fyzická aktivita*
- *BMI méně než 26 kg/m<sup>2</sup>*
- *Obvod pasu méně než 102 cm u mužů, 88 cm u žen.*
- *Krevní tlak 130-140/80-90 mm Hg*
- *LDL/non-HDL cholesterol méně než 3,0/3,8 ... 1,0/1,8 ... ? mmol/L*
- *Triglyceridy méně než 1,7 mmol/L*
- *HDL více než 1,1 mmol/L u mužů, 1,2 mmol/L u žen*
- ***Lačná glykemie pod 5,6 mmol/L***

Soška V, et al. Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011]. Vnitr Lek. 2013;59(2):120-6. Authors/Task Force Members:, Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016; 253:281-344.



Nurmohamed, N.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1564-75.

# HYPERTENZE + ...



Betablokátory

Ca antagonisté

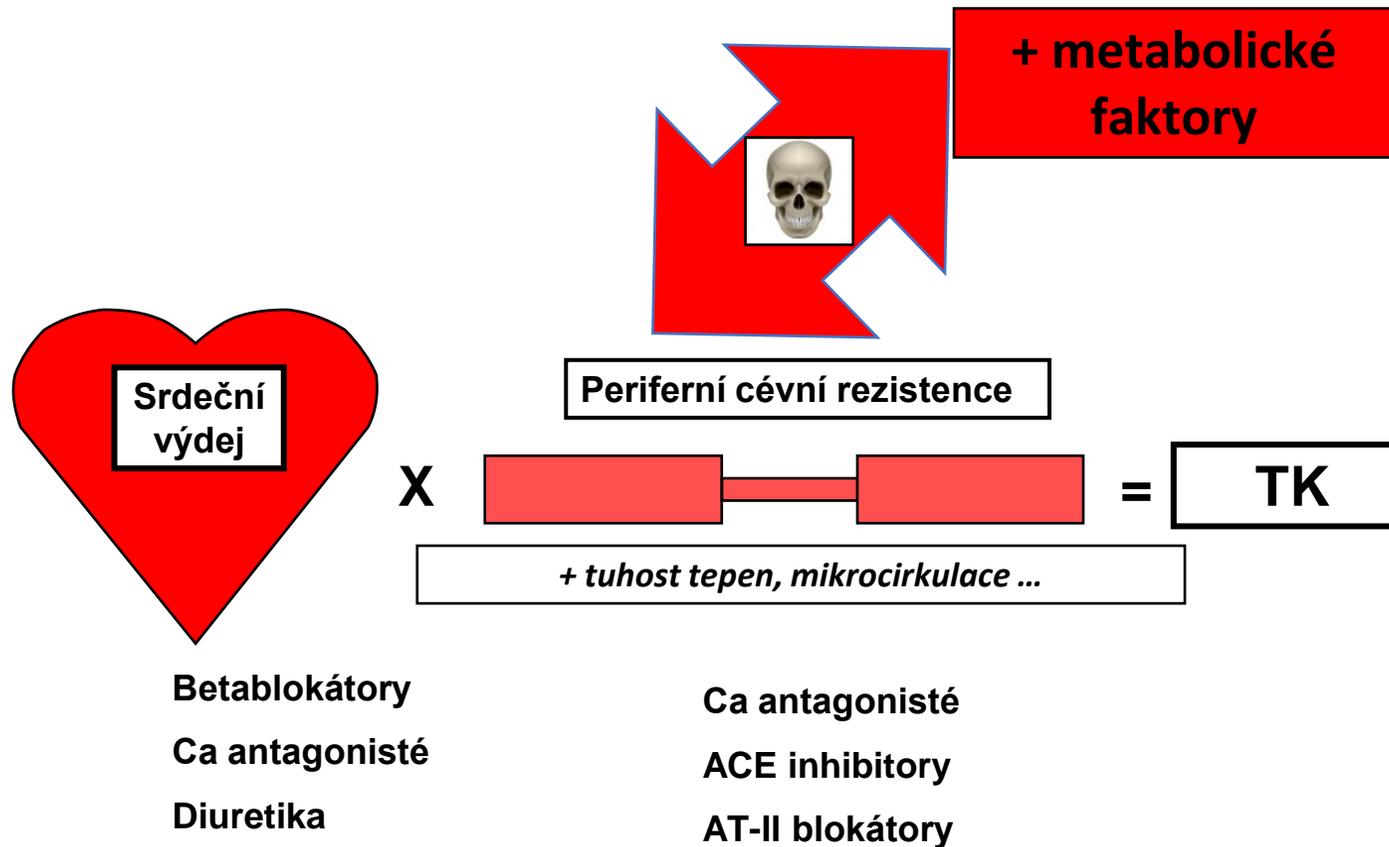
Diuretika

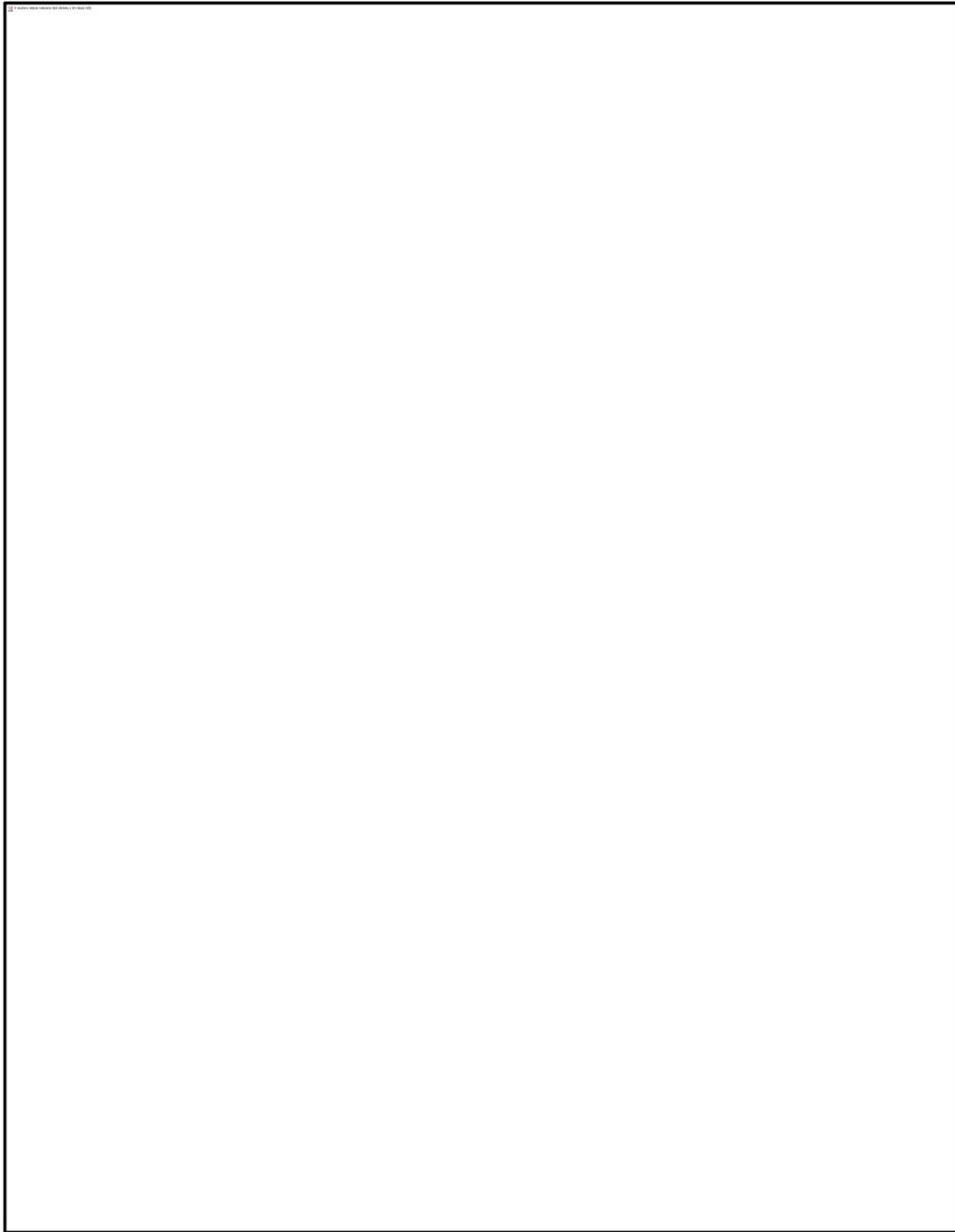
Ca antagonisté

ACE inhibitory

AT-II blokátory

# HYPERTENZE + METABOLICKÁ CÉVNÍ RIZIKA



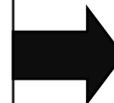


## KREVNÍ TLAK/LIPIDOVÉ SPEKTRUM (DLOUHODOBĚ) POD KONTROLOU:

**Co nejúčinnější léky**

**Co nejlépe tolerované léky**

**Co nejméně tablet**



**Statiny: atorvastatin, ...**

**ACE inhibitory: perindopril, ...**

**Ca antagonisté: amlodipin, ...**

# JAK ZABRÁNIT CÉVÁM V ZÁNĚTU

- Časná detekce všech rizik, které vedou k cévnímu zánětu
- Včasná intervence všech rizik, které vedou ...
- Dlouhodobá intervence všech rizik, ...
- Protizánětlivá terapie – načasování ??



# 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 potažované tablety obsahují 10 mg atorvastatinu (ator) 5 mg perindopril-argininu (peri)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/5 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 hypercholesterolemii 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, ale jako samostatný přípravek. **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 letmoviru jako projevů 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:** lze 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 dihydropryridinu, 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\*\*), současně užívání s antivirotyk glekaprevirem/pibrentasivem 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, současně užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR<60ml/min/1,73m<sup>2</sup>), současně 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. Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipertance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Isou-lli hladiny CK na začátku léčby významně zvýšeny (> 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, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir, letermovir atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/ grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru\*\*), 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 inzulinem je nutné v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Pacienti se srdečním selháním:** mají být léčeni s opatrností. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíků je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se srdečnickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenze odpovídá 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 ury 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 vysoké 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 racekadotriem, mTOR inhibitory (např. inagilipin, 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 racekadotriinu, mTOR inhibitorů a gliptinu. **Anafylaktoidní reakce během aferéz y 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 blankofidých): reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objeví po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytenie/anémie:** 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 černoských 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 současně užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad soli 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 a funkce ledvin. Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současně 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-angiotenzin. 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:** V několika případech 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/pibrentasiv. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, heparin, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící diuretika (např. triamterem, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** inductory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportéřů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, nesteroidní antiinflostika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové  $\geq$  3 g/den), racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/ 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 byl zaznamenán reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoi. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje\*:** Schopnost reagovat může být narušena při závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauzeu. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky\*:** **Velmi časté:** edém. **Časté:** nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, somnolence, závrat, bolest hlavy, dysgeuzie, parastezie, vertigo, postižení zraku, dipopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zčervenání, faryngolaryngéální 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, únavu, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** rinitida, ezoinfolie, hyperglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hyperstezie, amnezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmanité vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, suchu v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest krku, svalová únavu, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekostmie, bolest na hrudi, bolest, malátnost, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina ury a kreatininu v krvi, zvýšené tělesné hmotnosti, pozitivní nálezk 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 rupturou), vzestup hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, syndrom nepřímé sekrece antiidiuretického hormonu (SIADH)\*\*, akutní renální selhání\*\*, anurie/oligurie\*\*. **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, sekundární ušní infekce 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, 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 nepřímé sekrece antiidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Předávkování\*:** Nekardiovaskální 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 selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. 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. **Uchovávaní:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Krabička obsahuje 30 nebo90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) potažovaných 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:** 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://sukl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leciv-a-pluz-hrazenych-ze-zdravotního-pojištění>. 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 přečtete celý Souhrn údajů o přípravku**  
**\*\* všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lipertance**