

Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Česká společnost pro hypertenzi

01

2015

www.hypertension.cz

Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi
Spolupracující společnost:	Česká společnost pro aterosklerózu
Pracovní skupina:	Preventivní kardiologie ČKS Srdeční selhání ČKS
Šéfredaktor:	prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
Zástupce šéfredaktora:	prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
Redakční rada:	prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. MUDr. Jan Piřha, CSc. prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc. doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Poradní sbor redakční rady:	doc. MUDr. Jiří Ceral, CSc. prof. MUDr. Karel Horký, DrSc. prof. MUDr. Aleř Linhart, DrSc. prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc. prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.
Vydavatel:	TARGET – MD s.r.o. Sokolovská 899/234 190 00 Praha 9
Grafická úprava:	TARGET – MD s.r.o.
Ročník:	4.
Číslo:	1
Rok:	2015
ISSN:	1805–4129
Copyright:	TARGET – MD s.r.o.

Žádná část z obsahu tohoto časopisu, reprintu, suplementa nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího šíření v jakékoliv formě či jakýmkoli způsobem. Ať již mechanickým nebo elektronickým bez písemného souhlasu

společnosti TARGET – MD s.r.o. Ke zhotovování a zasílání kopií stránek či jednotlivých článků je oprávněn pouze vydavatel. Vydavatel nezodpovídá za obsah inzerce a reklamy.

Editorial

J. Widimský jr.	3
----------------------	---

Léčba hypertenze

• Riziko nově vzniklého diabetu při léčbě hypertenze diuretiky. Jaké je skutečné riziko? <i>J. Widimský sr.</i>	4
• Praktická doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pro ambulantní monitorování krevního tlaku <i>T. Zelinka</i>	8

Komentáře ke klinickým studiím

• Studie IMPROVE-IT - statin a ezetimib po akutním koronárním syndromu <i>J. Špinar</i>	13
• Studie ADVANCE a ADVANCE-ON <i>R. Cífková</i>	16
• Studie PIANIST – trojkombinace v léčbě hypertenze <i>J. Špinar</i>	20
• Studie PRAGUE-15 <i>J. Widimský jr.</i>	24
• Studie PEGASUS – ticagrelor v dlouhodobé léčbě po infarktu myokardu <i>J. Špinar</i>	27

Lékové profily

• Dapagliflozin - antidiabetikum, snižující nejen glykémii <i>M. Souček</i>	29
• Empagliflozin: základní klinická charakteristika <i>J. Widimský jr.</i>	33
• Ticagrelor - stručný lékový profil <i>J. Špinar</i>	36

Zprávy a aktuality z České společnosti pro hypertenzi

• Ohlédnutí za konferencí v Mariánských Lázních <i>J. Filipovský</i>	39
• ESH Hypertension Summer School <i>P. Šulc</i>	41

Významná výročí

• Významné životní jubileum profesorky Renaty Cífkové <i>J. Widimský jr.</i>	42
• Významné životní jubileum profesora Jiřího Widimského seniora <i>K. Horký.</i>	44
• Vzpomínka na doktorku Jarmilu Stříbrnou <i>O. Viklický, J. Widimský sr.</i>	46

Česká společnost pro aterosklerózu

• LDL-aferéza: indikace, kontraindikace, klinický význam a vlastní zkušenosti <i>V. Bláha</i>	47
• Rostlinné steroly a stanoly: zatím samy v doporučeních pro obohacování diety s cílem snížení hladin LDL-cholesterolu a KV rizika <i>J. Piňha</i>	52
• Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie <i>M. Vrablík</i>	54
• Vysoký cholesterol není spojen s vyšší celkovou úmrtností <i>J. Hubáček</i>	58
• Je cholesterol "good" nebo opravdu "bad and ugly"? <i>L. Vitek</i>	64

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

otevíráte první letošní číslo časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence, produkt spolupráce České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a České společnosti pro aterosklerózu s vydavatelstvím TARGET-MD. Jsme rádi, že nadále můžeme vydávat náš časopis s významnou podporou našich partnerů.

Přinášíme tradičně zajímavá klinická témata, například otázku metabolického působení diuretik ve vztahu k riziku diabetes mellitus, praktická doporučení pro 24hod. monitorování krevního tlaku, souhrn konsensu EAS k diagnostice a léčbě homozygotních familiárních hypercholesterolémií vypracované výborem ČSAT nebo vztah cholesterolu k celkové mortalitě.

Dále publikujeme stručnou charakteristiku nedávno dokončených klinických studií jako je IMPROVE-IT, ADVANCE-ON, PEGASUS, PRAGUE-15 či PIANIST.

V oddíle věnovaném lékovým profilům představujeme

stručně glifloziny (dapagliflozin a empagliflozin) - novou třídu antidiabetik s inovativním mechanismem účinku. Navíc podáváme stručnou charakteristiku ticagreloru.

Přinášíme aktuality ze života České společnosti pro hypertenzi včetně tradičního ohlédnutí za loňskou konferencí v Mariánských Lázních a Letní školou hypertenze.

Děkují všem autorům za čas strávený nad koncipováním článků. Jménem redakční rady Vám přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu. Také se budeme těšit na setkání s Vámi na akcích pořádaných nebo spolupořádaných společnostmi ČSH a/nebo ČSAT - těmi hlavními odbornými akcemi jsou letos nepochybně konference v tradičních krásných lokalitách jako je Mikulov a Špindlerův Mlýn.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

*šéfredaktor časopisu a místopředseda
České společnosti pro hypertenzi*

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Riziko nově vzniklého diabetu při léčbě hypertenze diuretiky. Jaké je skutečné riziko?

prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.

Klinika kardiologie IKEM

Souhrn

Relativní snížení kardiovaskulárních příhod je při léčbě hypertenze thiazidovými diuretiky stejně vyjádřeno u pacientů s normální glykemií nalačno, u pacientů s porušenou glykemií nalačno i u pacientů s diabetes mellitus. Panují rozpory o tom, zda diabetes vzniklý při léčbě thiazidovými diuretiky má negativní dlouhodobý účinek na kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Některé dlouhodobé studie tomu nenasvědčují. Porucha glukózové tolerance vznikající při léčbě diuretiky souvisí se vznikem hypokalémie. Meta-analýza 59 studií léčby hypertenze diuretiky prokázala významný negativní vztah mezi nižší sérovou koncentrací kalia a vyššími hodnotami glykémie. Vztah bylo možné vyjádřit zvýšením glykémie o 0,56 mmol/l při poklesu sérového kalia o 1 mmol/l. Změny kalia a glykémie byly o 50 % menší v podskupinách studií, které používaly prevenci vzniku hypokalémie. Deplece kalia vyvolaná různým způsobem zhoršuje glukózovou toleranci a náhrada kalia vede k zvrátu změn glykémie v krátké době. U pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem fixní kombinace inhibitoru ACE trandolaprilu a blokátoru kalciových kanálů verapamilu snižuje riziko nově vzniklého diabetu oproti fixní kombinaci AT1 blokátoru losartanu a hydrochlorothiazidu. Porucha glycidového metabolismu vyvolaná fixní kombinací AT1 blokátoru a hydrochlorothiazidu je však reverzibilní a mizí po přerušení této léčby a nasazení fixní kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů. Lze uzavřít citátem nových britských guidelines léčby hypertenze z roku 2011: "It is not clear that an elevated blood glucose developing as a consequence of drug treatment has the same long-term health impact as in other circumstances." (Není jasné, zda zvýšení glykémie vzniklé důsledkem farmakologické léčby [rozuměj diuretiky] má stejné dlouhodobé negativní vlivy jako zvýšení glykémie v jiných situacích.) Situace zůstává stejná i v roce 2015.

Úvod

Panují rozpory o tom, zda diabetes vzniklý při léčbě thiazidovými diuretiky má negativní dlouhodobý účinek na kardiovaskulární mortalitu a celkovou mortalitu.

Diabetes mellitus vzniká častěji i u neléčených diabetiků nežli u normotoniců. Observační studie ARIC 2000 nenalezla zvýšení výskytu nově vznikajícího diabetu u hypertoniců léčených thiazidovými diuretiky (1). Léčba beta-blokátory však ve studii ARIC zvyšovala riziko diabetu významně o 28 % (1). Studie Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (studie STOP) (2) také nezjistila významné změny glykémie a kalia ve skupině hypertoniců léčených hydrochlorothiazidem v kombinaci s kalium šetřícím diuretikem amiloridem oproti placebo.

Je třeba však také uvést, že relativní snížení kardiovaskulárních příhod je při léčbě hypertenze thiazidovými diuretiky stejně vyjádřeno u pacientů s normální glykemií nalačno, u pacientů s porušenou glykemií nalačno i u pacientů s diabetes mellitus (3).

Lze si položit několik otázek

1. Jaké jsou dlouhodobé důsledky nově vzniklého diabetu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu?
2. Jaké jsou mechanismy nově vzniklého diabetu?
3. Lze změním glycidového metabolismu při léčbě thiazidovými diuretiky zabránit a/nebo jsou reverzibilní?

Jaké je riziko nově vzniklého diabetu vzniklého při léčbě thiazidovými diuretiky?

Existují tři klinicko-epidemiologické studie (4–6), které porovnaly riziko diabetu přítomného již před zahájením antihypertenzní léčby buď samotnými diuretiky nebo thiazidovými diuretiky kombinovanými většinou s beta-blokátory. V těchto třech studiích bylo relativní riziko diabetu přítomného před zahájením léčby diuretiky větší nežli riziko diabetu vzniklého během léčby thiazidovými diuretiky. V jedné z těchto studií bylo relativní kardiovaskulární riziko diabetu přítomného před zahájením léčby diuretiky větší nežli riziko diabetu vzniklého během léčby

thiazidovými diuretiky, které bylo však také významné (4) a ve 2 studiích nebylo riziko nově vzniklého diabetu statisticky významné, zatímco riziko diabetu přítomného před zahájením léčby významné bylo (5,6).

Podle Verdecchi *et al.*, 2004 (4) je riziko nově vzniklého diabetu významné, ale nižší nežli diabetu přítomného již od počátku sledování. Jedná se o observační studii menšího vzorku nemocných sledovaných po řadu let. Relativní riziko kardiovaskulárních komplikací bylo u pacientů s diabetem přítomným již na počátku sledování významné a činilo 3,57 ($p = 0,001$) oproti pacientům bez diabetu. Relativní riziko u pacientů s nově vzniklým diabetem bylo také významné a činilo 2,92 ($p = 0,007$). Slabinou této studie byla skutečnost, že diabetes vznikl jen u několika desítek nemocných.

Pacienti, u nichž nově vznikl diabetes v uvedené studii (4), měli již na počátku studie vyšší glykémii nalačno (6,1–6,9 mmol/l), která byla přítomna u 42 % osob s nově vzniklým diabetem oproti jen 7 % u osob, u nichž diabetes mellitus nevznikl.

Významné jsou dlouhodobé studie léčby hypertenze diuretiky *Samuelssona et al.* 1996 (6) a studie SHEP-X (5), jejichž doba sledování činila 15 a 14 let resp. Ve studii *Samuelssona et al.* bylo sledováno 686 hypertoniků po dobu 15 let a 133 pacientů zemřelo na ICHS nebo dostalo infarkt myokardu během sledování. U 91 pacientů vznikl nově diabetes, což odpovídá roční incidenci 1,3 %. Diabetes přítomný na počátku studie vykazoval významné riziko vzniku ICHS a poměr šancí (OR) činil 2,12 (Confidence Interval, CI: 1,11–4,67). Naproti tomu diabetes vzniklý v průběhu studie nevykazoval významně vyšší riziko vzniku ICHS (OR = 1,46, 95% CI: 0,37–6,0) (6).

Studie SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) porovnávala ve dvojité slepé, randomizované studii vliv léčby izolované hypertenze starších osob chlorthalidonem a placebem. Studie SHEP byla zahájena v březnu 1985 a skončila v únoru 1991, průměrná doba sledování činila 4,3 roky. Vitální stav pacientů žijících na konci studie v roce 1991 byl zkoumán v roce 2000 ve studii SHEP-X (5). Medián extenze studie činil zhruba 10 let (119 měsíců). Celková doba sledování byla tedy 14,3 let.

Riziko kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem přítomným již na počátku studie bylo významné (adjustovaný poměr šancí kardiovaskulární mortality 1,658 (95% CI 1,413–1,949). Adjustovaný poměr šancí celkové mortality u pacientů s diabetem přítomným již na počátku byl zvýšený a činil 1,510 (95% CI: 1,347–1,693).

Adjustované riziko kardiovaskulární mortality bylo u pacientů s nově vzniklým diabetem v placebové skupině významně zvýšeno a činilo 1,562 (95% CI: 1,117–2,184); podobně také adjustované riziko celkové mortality bylo u pacientů s nově vzniklým diabetem léčených placebem významně zvýšeno a činilo 1,348 (95% CI: 1,051–1,727) (5).

Naproti tomu adjustované riziko kardiovaskulární mortality bylo u nově vzniklého diabetu pacientů, léčených chlorthalidonem, nevýznamné a činilo 1,042 (95% CI: 0,745–1,459). Rovněž adjustované riziko celkové mortality nebylo významně zvýšeno u pacientů s nově vzniklým diabetem léčených

chlorthalidonem a činilo 1,151 (95% CI: 0,925–1,433). Ve studii SHEP-X (5) nově vzniklý diabetes mellitus ve skupině nemocných léčených chlorthalidonem neovlivnil následné riziko kardiovaskulární ani celkové mortality na rozdíl od nově vzniklého diabetu v placebové skupině, kde zvýšení rizika kardiovaskulární i celkové mortality bylo významné (5). Studie SHEP-X (5) poskytuje nejvíce robustní data, jednalo se o velký soubor pacientů a studie vykazovala nejmenší „kontaminaci“ jinými antihypertenzivy.

Rovněž ve studii ALLHAT (7) nebylo pozorováno zvýšení kardiovaskulárních příhod u hypertoniků, u nichž nově vznikl diabetes v průběhu 4–6letého sledování.

Výsledky studie SHEP-X (5) a studie ALLHAT (7) byly komentovány výstižně *Philipsem* (8) v *Archives of Internal Medicine*: „New onset diabetes mellitus less deadly than elevated blood pressure? Following the evidence in the administration of thiazide diuretics. (Nově vzniklý diabetes mellitus je při antihypertenzní léčbě diuretiky méně smrtelný nežli zvýšený krevní tlak?).“

Existuje, ale švédská studie (9), která ukazuje, že nově vzniklý diabetes byl spojen s vyšším rizikem cévních mozkových příhod (poměr šancí 1,84), infarktu myokardu (poměr šancí 1,66) a mortality (poměr šancí 1,34). Nevýhodou této studie je menší soubor hypertoniků (n = 754) získaný však z randomizovaného populačního vzorku 7 500 mužů ve věkové skupině 47–54 let sledovaný po 25–28 let. Diabetes vznikl během 25 let u 148 pacientů. Mnohočetná regresní analýza prokázala následující faktory zodpovědné za vznik diabetu: tělesnou hmotnost, sérové triglyceridy a léčbu beta-blokátory (nikoliv však diuretiky).

Lze tedy uzavřít tuto část tím, že není vůbec jasné, zda diabetes nově vzniklý v průběhu léčby thiazidovými diuretiky je spojen s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

K mechanismu vzniku diabetu. Hlavní příčiny „přirozené“ se vyskytujícího diabetu zahrnují obezitu, sedavý způsob života a genetické faktory. O úloze draslíku se obvykle nehovoří.

Zillich et al., 2006 (10) provedli meta-analýzu vztahu mezi hypokaliemií

a glukózovou tolerancí v 59 studiích léčby hypertenze proběhlých během 38 let. Meta-analýza prokázala významný negativní vztah mezi nižší sérovou koncentrací kalia a vyššími hodnotami glykémie. Vztah bylo možné vyjádřit zvýšením glykémie o 0,56 mmol/l při poklesu sérového kalia o 1 mmol/l. Změny kalia a glykémie byly o 50 % menší v podskupinách studií, které používaly prevenci vzniku hypokaliémie.

Vztah mezi hypokaliemií a glukózovou intolerancí je ale znám po více než 40 let. Prvé zprávy se objevily v 50. letech. V roce 1964 zjistili *Rapaport a Hurd* (11), že porušenou glukózovou tolerancí lze minimalizovat normalizací hypokaliémie.

Observační studie *Murphyho et al.*, 1982 (12) trvající 14 let, ukázala, že pacienti, u nichž byly sérové koncentrace kalia trvale nad 3,6 mmol/l po 1 roce, po 6 letech a po 14 letech léčby thiazidovými diuretiky, vykazovali minimální zhoršení glukózové tolerance.

V 10leté observační studii *Andersona et al.*, 1991 (13) dostávalo 53 hypertoniků léčených thiazidovými diuretiky navíc 8–16 mikrogramů KCL. Koncentrace sérového draslíku se u těchto pacientů udržovala mezi 4,0–4,2 mmol/l, nedošlo ani ke snížení celkového obsahu draslíku v těle a glukózová tolerance se nezměnila.

V paralelní, nerandomizované studii nevedla léčba 100 mg hydrochlorothiazidu po 10 dnů, provázená plnou náhradou ztrát draslíku k poruše glukózové tolerance, zatímco u osob bez náhrad ztrát draslíku došlo k významné hypokaliemii, paralelně s poruchou glukózové tolerance a snížené reaktivitě β -buněk (14).

Byly prováděny také studie u zdravých dobrovolníků (15). Vyvolání hypokaliémie vedlo ke vzniku porušené tolerance glukózy, kterou bylo možno zvrátit suplementací kalia.

Také *Amery et al.*, 1988 (16) potvrdili v 3leté studii negativní korelaci mezi glykemií nalačno a koncentrací kalia v séru. Zvýšení glykémie nastalo ve studii *Ameryho et al.* u pacientů se sérovou koncentrací kalia <3,9 mmol/l (16).

Lze shrnout, že studie zdravých dobrovolníků uveřejněné v letech 1961–1980 ukázaly:

1. deplece kalia vyvolaná různým

způsobem zhoršuje glukózovou toleranci,

2. náhrada kalia vede k zvratu změn glykémie v krátké době,

3. mechanismus zahrnuje snížené uvolňování inzulínu pankreatickými buňkami a nikoliv sníženou inzulínovou senzitivitu (17).

Je možné, že hypokalémie je v průběhu léčby hypertenze thiazidovými diuretiky intermitentní jednak vlivem diety, jednak vlivem horší adherence pacientů k léčbě a především vlivem současného používání kalium šetřících diuretik.

Odhaduje se, že až u 50 % hypertoniků léčených diuretiky vznikne hypokalémie definovaná sérovou koncentrací kalia <3,5 mmol/l. Vznik nezávisí na délce léčby, ale závisí na dávce diuretika a na typu diuretika. Chlorthalidon vede k hypokalémii častěji nežli hydrochlorothiazid a proto se přestává v některých zemích používat.

Přítomnost hypokalémie rušila příznivý vliv léčby izolované systolické hypertenze ve studii SHEP chlorthalidonem (5). Zatímco u pacientů se sérovou koncentrací kalia $\geq 3,5$ mmol/l vedla léčba k významnému snížení cévních mozkových příhod o 49 % a k významnému snížení kardiovaskulárních příhod o 39 %, u pacientů se sérovou koncentrací kalia nižší než 3,5 mmol/l byla léčba bez účinku.

Zajímavé jsou také údaje studie ALLHAT (7), která ukazuje, že diabetes vzniká při léčbě chlorthalidonem jen

diuretics-induced and „spontaneous“ diabetes may be prognostically different appears impossible to confirm or refute" (Tvzení, že diuretika vyvolaný "spontánní" diabetes může být prognosticky rozdílný nelze ani potvrdit ani vyvrátit) (18).

Lze uzavřít citátem nových britských guidelines léčby hypertenze: It is not clear that an elevated blood glucose developing as a consequence of drug treatment has the same long-term health impact as in other circumstances." (19) (Není jasné, zda zvýšení glykémie vzniklé důsledkem farmakologické léčby (rozuměj diuretiky) má stejné dlouhodobé negativní vlivy jako zvýšení glykémie v jiných situacích.

Bohužel chybí data prospektivních randomizovaných studií, která by ověřila vliv kombinace thiazidového diuretika + různých suplementací kalia vs. diuretika + kalium šetřící diuretika. Neznáme, zda indapamid vede k hypokalémii a poruše glukózové tolerance stejně často jako thiazidová diuretika.

Dlouho se soudilo, že kombinace blokády renin-angiotenzin-aldosteronového systému blokátoru AT1 nebo inhibitory ACE a thiazidovými diuretiky ruší negativní vliv diuretik na glycidový metabolismus, protože brání ztrátám draslíku. Studie STAR (Study of Trandolapril/VerapamilSR And Insulin Resistance) řešila tuto otázku (20). Jednalo se o prospektivní, randomizovanou, otevřenou, jednorocní studii u hypertoniků s metabolickým syndromem, která porovnávala vliv fixní

test), dále na inzulínovou senzitivitu a na vznik nového diabetu (viz tab. 1).

Studie STAR zahrnovala menší soubor nemocných, každá sledovaná skupina měla cca 100 pacientů. Plán studie obsahoval zvýšení dávek antihypertenziv na dvojnásobek.

Studie STAR (20) však ukázala, že u pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem fixní kombinace inhibitoru ACE trandolaprilu a blokátoru kalciových kanálů verapamilu snižuje riziko nově vzniklého diabetu oproti fixní kombinaci AT1 blokátoru losartanu a hydrochlorothiazidu.

Porucha glycidového metabolismu vyvolaná fixní kombinací AT1 blokátoru a hydrochlorothiazidu je však reverzibilní a mizí po přerušení této léčby a nasazení fixní kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů – studie STAR-LET (21).

Nová studie ukazuje, že nově vyniklý diabetes není provázen rizikem úmrtí podle Stephanie Lip z Institutu Cardiovascular and Medical Science University Glasgow ve Skotsku. Nově vzniklý diabetes není podle těchto autorů provázen rizikem úmrtí.

Diabetes a hypertenze se často vyskytují spolu a synergicky zvyšují kardiovaskulární riziko. Lip a spol. prezentovali své výsledky na AHA High Blood Pressure Research Scientific Session 2014 (22).

Chtěli vědět, zda pacienti, u nichž započne diabetes, až po zjištění hypertenze vykazují menší riziko úmrtí nežli pacienti, u nichž diabetes započal před jejich hypertenzí.

Analyzovali data 15 111 pacientů a sledování trvalo až 40 let v databázi Glasgowské University. Autoři byli schopni analyzovat preskripce léků počínaje rokem 2004. Diabetes byl identifikován při hospitalizaci pro jakoukoliv diagnózu související s diabetem nebo preskripci antidiabetik, nebo při výdeji materiálů monitorujících diabetes.

Identifikovali 2554 pacientů (17 % celkové populace), kteří měli diabetes. U tohoto vzorku bylo klasifikováno 2038 pacientů (13 % celkové populace), u nichž nově vzniklý diabetes započal až po zjištění jejich hypertenze.

Dále rozdělili pacienty s nově vzniklým diabetem na časnou skupinu

Tab. 1: Výsledky studie STAR

	Trandolapril + verapamil	Losartan + HCTZ
2hod. OGTT	-0,21	+ 1,44 (p < 0,001)
Hladina inzulínu	- 30,1	+ 84,9 (p < 0,025)
Nově vzniklý diabetes	11,0 %	26,6 % (p < 0,002)
HbA _{1c} <7 %	2,6 %	9,6 % (p < 0,05)
HCTZ - hydrochlorothiazid; OGTT - orální glukózový toleranční test; HbA _{1c} - glykovaný hemoglobin		

v prvních 2 letech léčby. Tyto nálezy je nutné potvrdit dalšími studiemi.

Mancia et al., 2007 v guidelines o léčbě hypertenze společností ESH a ESC konstatoval, že „the claim that

kombinace 2 mg trandolaprilu a 180 mg verapamilu ve srovnání s fixní kombinací 50 mg losartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu na glukózovou toleranci (orální glukózový toleranční

898 pacientů (6 %), u nichž byla zjištěna diagnóza v době kratší než 10 let po jejich první klinické návštěvě a pozdní skupinu 1163 pacientů (8 %), u nichž byla diagnóza zjištěna za více než 10 let po jejich první klinické návštěvě.

Během 40letého sledování zemřelo 5225 (52 %) pacientů na kardiovaskulární příčiny.

Riziko mortality bylo nejvyšší u pacientů s trvajícím diabetem. Tito pacienti měli o 50 % vyšší mortalitu

nežli pacienti bez diabetu. Čím déle měli pacienti diabetes, tím vyšší byla mortalita pacientů.

Překvapivě však pacienti s nově vzniklým diabetem měli podobné riziko úmrtí jako pacienti bez diabetu a pacienti s pozdním vznikem nového diabetu vykazovali jen 79% mortalitu pacientů bez diabetu.

V diskusi upozornil *Hussain T* (University of Houston, TX) na vyšší BMI u pacientů s nově vzniklým

diabetem nežli u pacientů bez diabetu.

Z uvedeného vyplývá, že riziko nově vzniklého diabetu při léčbě hypertenze diuretiky zůstává i nadále sporné.

Jedná se o dlouhodobou problematiku, kdy mezi první údaje patří práce z 80. let minulého století a ani po více jak 30 letech neznáme na tuto otázku správnou odpověď.

LITERATURA

1. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al, for the ATHEROSCLEROSIS RISC IN COMMUNITIES STUDY. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type-2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
2. Ekblom T, Dahlöf B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-30.
3. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 1401-9.
4. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-969.
5. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, for the SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
6. Samuelsson O, Pennert K, Berglund G, et al. Diabetes mellitus and raised triglyceride concentration in treated hypertension: are they of prognostic importance? Observational study. *Br Med J* 1996; 313: 660-3.
7. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment. A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191-2201.
8. Philips RA. New-onset diabetes mellitus less deadly than elevated blood pressure? Following the evidence in the administration of thiazide diuretics. Editorial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2174-6.
9. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, et al. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *J Hypertens* 2007; 25: 1311-17.
10. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes. A quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219-24.
11. Rapaport MI, Hurd HF. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch Intern Med* 1964; 113: 405-8.
12. Murphy MB, Kohner E, Lewis PJ, et al. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics: a fourteen-year follow-up. *Lancet* 1982; ii: 1293-5.
13. Andersson OK, Gudbransson T, Jamerson K. Metabolic adverse effects of thiazide diuretics: the importance of normokalemia. *J Intern Med Suppl* 1991; 735: 89-96.
14. Heldermaun JH, Elahi D, Andersen DK, et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106-111.
15. Gordon P, Herman BM, Simopoulos et al. Glucose intolerance with hypokalemia: failure of short-term potassium depletion in normal subjects to reproduce the glucose and insulin abnormalities of clinical hypokalemia. *Diabetes* 1973; 22: 544-51.
16. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Glucose intolerance during diuretic therapy in elderly hypertensive patients. A second report from the European Working Party on high blood pressure in the elderly (EWPHE). *Postgrad Med J* 1986; 62: 919-24.
17. Cutler JA. Thiazide-associated glucose abnormalities: prognosis, etiology, and prevention. Is potassium the key? *Hypertension* 2006; 48: 198-200.
18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
19. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2011; 343: d4891.
20. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-7.
21. Bakris G, Molitch M, Zhou Q, et al. Reversal of Diuretic-Associated Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabetes. Results of the STAR-LET Study. *J CardioMetabolic Syndrome* 2008; 3: 18-25.
22. Lip S et al. New-Onset Diabetes in Hypertension: No Added Risks. High Blood Pressure Research Scientific Sessions 2014; September 10, 2014; San Francisco, CA, Abstract 658.

Praktická doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pro ambulantní monitorování krevního tlaku

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Ambulantní monitorování krevního tlaku (AMTK) se postupně stalo nenahraditelným pomocníkem pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. Dokonce je již ve Velké Británii hrazeno zdravotním pojištěním jako vyšetření první volby při podezření na arteriální hypertenzi. V roce 2013 byla publikována obsáhlá Doporučení pro ambulantní monitorování krevního tlaku, která jsou spíše studijním materiálem, protože mají 39 stránek (1). Loni Evropská společnost pro hypertenzi publikovala jejich zkrácenou verzi, která má již jen 8 stránek. Jejich cílem je především odpovědět na tyto 3 základní otázky (2,3):

1) Kteří pacienti se mají podrobit AMTK?

2) Jak provádět a interpretovat AMTK v běžné denní praxi?

3) Jak zavést AMTK do běžné rutinní praxe?

Kteří pacienti se mají podrobit AMTK?

Výhody a limitace AMTK jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Jaké jsou indikace pro ambulantní monitorování krevního tlaku?

Nejdůležitější indikace pro AMTK jsou uvedeny v tabulce 3. Pravděpodobně tou nejdůležitější je identifikace fenoménu bílého pláště či hypertenze bílého pláště (která je definována jako opakovaně naměřená hodnota TK lékařem ≥ 140 mm Hg a/nebo ≥ 90 mm Hg a normální hodnoty TK při AMTK (denní hodnota TK $< 135/80$ mm Hg). V dnešní době pak nabývá ve světle výsledků posledních studií i význam nočního TK s ohledem na jeho větší prognostickou hodnotu ve srovnání s denním TK. Z tohoto důvodu je nyní v definici hypertenze bílého pláště zohledněn i noční TK a proto by měla být hodnota TK za celou dobu vyšetření $< 130/80$ mm Hg. S ohledem na prevalenci hypertenze bílého pláště by měli být tito pacienti dále sledováni

Tab. 1: Výhody AMTK ve srovnání s měřením TK v ordinaci

Poskytuje výrazně vyšší počet měření
Poskytuje velmi reprodukcibilní průměrné hodnoty TK za 24 hod., ve dne a v noci
Identifikuje fenomén bílého pláště a maskovanou hypertenzi u neléčených a léčených jedinců
Poskytuje průběh chování TK v odpovídajícím prostředí vyšetřovaného jedince
Ukazuje noční hypertenzi a stupeň pokles krevního tlaku v noci
Zhodnotí variabilitu TK za 24 hod.
Zhodnotí efekt léčby za 24 hod.
Ukáže rychlé poklesy (a případně i vzestupy) TK za 24 hod.
Je významnějším prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality

Tab. 2: Limitace AMTK

Omezená dostupnost v běžné praxi
Může působit nepohodu především v noci
Pacienti nejsou vždy ochotni se podrobit opakovaným vyšetřením
Cenová otázka (ale s ohledem na pokles cen přístrojů může se stát AMTK cenově výhodnějším než měření TK v ordinaci)
Nedostatečná reprodukcibilita hodinových hodnot
Většinou se jedná o intermitentní měření v klidu a méně o měření během aktivity
Možnost ovlivnění přesnosti měření i vlastní aktivitou
Příležitostně není schopné identifikovat skutečné artefakty

včetně potvrzení diagnózy v intervalu 3–6 měsíců a opakovaných AMTK v ročním intervalu nebo provádění domácího měření TK (DMTK) (tab. 4).

Opačným případem oproti hypertenzi bílého pláště je maskovaná hypertenze, pro jejíž definici by měly být brány v úvahu hodnoty TK za celou dobu vyšetření. Jedná se o dosud neléčené pacienty s hodnotami TK u lé-

Tab. 3: Klinické indikace AMTK

Jednoznačné indikace
Určení hypertenze bílého pláště nebo fenoménu bílého pláště
Hypertenze bílého pláště u dosud neléčených pacientů
Fenomén bílého pláště u léčených nebo dosud neléčených pacientů
Zdánlivě rezistentní hypertenze na podkladě fenoménu bílého pláště u léčených jedinců
Určení fenoménu maskované hypertenze
Maskovaná hypertenze u neléčených pacientů
Nekontrolovaná maskovaná hypertenze u léčených jedinců
Určení abnormálního průběhu TK během 24 hodin
Denní hypertenze
Pokles TK během siesty nebo postprandiální hypotenze
Noční hypertenze
Pokles TK v noci nebo izolovaná noční hypertenze
Zhodnocení efektu léčby
Posouzení kontroly TK za 24 hodin
Určení skutečné rezistentní hypertenze
Možné indikace
Posouzení ranní hypertenze a ranního vzestupu TK
Screening a sledování pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe
Zhodnocení zvýšené variability krevního tlaku
Posouzení hypertenze u dětí a adolescentů
Posouzení hypertenze u těhotných žen
Posouzení hypertenze ve stáří
Posouzení hypertenze u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem
Zjištění ambulantní hypertenze
Zjištění chování TK u pacientů s Parkinsonovou nemocí
Posouzení endokrinní hypertenze

Tab. 4: Definice hypertenze bílého pláště nebo maskované hypertenze*
Hypertenze bílého pláště
Neléčení jedinci se zvýšenými hodnotami TK u lékaře ($\geq 140/90$ mm Hg) a 24 hodin TK $<130/80$ mm Hg**
a denním TK $<135/85$ mm Hg
a nočním TK $<120/85$ mm Hg
nebo domácím TK $<135/85$ mm Hg
Maskovaná hypertenze
Neléčení pacienti s TK u lékaře $<140/90$ mm Hg a 24h. TK $\geq 130/80$ mm Hg
a/nebo denním TK $\geq 135/85$ mm Hg
a/nebo nočním TK $\geq 120/70$ mm Hg
nebo domácím TK $\geq 135/85$ mm Hg
Maskovaná nekontrolovaná hypertenze
Léčení pacienti s TK u lékaře $<140/90$ mm Hg a 24 hod. TK $\geq 130/80$ mm Hg
a/nebo denním TK $\geq 135/85$ mm Hg
a/nebo nočním TK $\geq 120/70$ mm Hg
nebo domácím TK $\geq 135/85$ mm Hg***
*Diagnózy vyžadují potvrzení provedením kontrolního AMTK v intervalu 3-6 měsíců v závislosti na individuálním kardiovaskulárním riziku. **Hodnoty TK při AMTK získané během první nebo poslední hodiny vyšetření mohou také částečně vyjadřovat případný efekt bílého pláště („okno bílého pláště“). ***Pacienti s hodnotami TK u lékaře $<140/90$ mm Hg, 24 hod. TK $<130/80$ mm Hg, denním TK $<135/80$ mm Hg a nočními hodnotami TK $\geq 120/70$ mm Hg mají tzv. izolovanou noční hypertenzi jako formu maskované hypertenze.

kaře $<140/90$ mm Hg a $\geq 130/80$ mm Hg při AMTK. Jiným případem je pak maskovaná nekontrolovaná hypertenze u pacientů nedostatečně léčených po celých 24 hodin. Maskovaná hypertenze může souviset i s izolovanou noční hypertenzí, která se může vyskytovat až v 7 % (tab. 4).

AMTK je pak vhodné k posouzení závažnosti arteriální hypertenze po celých 24 hodin, k zjištění noční hypertenze a průběhu TK po celou dobu vyšetření jako je absence nočního poklesu TK („nondipping“) (tab. 5). AMTK má také nezastupitelné místo k posouzení úspěšnosti terapie.

Kdy je vhodné zopakovat ambulantní monitorování krevního tlaku?

Potřeba opakovaného AMTK vychází především z klinické potřeby

Tab. 5: Charakteristiky porušené diurnální variace krevního tlaku zjištěné při AMTK
Noční pokles („Dipping“): poměr systolického a diastolického TK v noci a ve dne $\leq 0,9$ a $>0,8$
normální diurnální průběh systolického a/nebo diastolického TK
Snížený noční pokles („Non-dipping“) poměr systolického a diastolického TK v noci a ve dne <1 a $>0,9$
snížený diurnální průběh systolického a/nebo diastolického TK spojený se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem
Snížení nočního poklesu a noční vzestup: chybění poklesu nebo dokonce vzestup nočního systolického nebo diastolického TK
poměr systolického a diastolického TK v noci a ve dne ≥ 1
spojené se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem
Extrémní noční pokles: poměr denního a nočního systolického a diastolického TK $\leq 0,8$
nelze vyloučit zvýšené kardiovaskulární riziko
Noční hypertenze: systolický a diastolický TK $\geq 120/70$ mm Hg
spojená se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (může být projevem syndromu obstrukční spánkové apnoe)
Ranní vzestup: výrazné zvýšení systolického a/nebo diastolického TK ráno
zatím není jasná definice stejně tak i klinický dopad
*Klasická definice non-dippingu může být kritizována za to, že v sobě obsahuje pokles TK. Přestože se tedy jedná o nepřesný termín, přesto může mít klinické odůvodnění, neboť je spojený se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem

a z dostupnosti vyšetření a také z individuální tolerance vyšetření pacientem. Vhodné je především pro potvrzení rezistentní hypertenze u pacientů s poškozením cílových orgánů nebo u pacientů s diabetem nebo s předčasným výskytem kardiovaskulárního onemocnění v rodině. Naopak je zbytečné u pacientů s lehkou hypertenzí. Specifickým případem je pak potřeba potvrzení diagnózy hypertenze bílého pláště, maskované hypertenze nebo noční hypertenze (tab. 5 a 6).

Jaké je postavení domácího monitorování krevního tlaku?

AMTK a DMTK poskytují doplňující informace a tak by mělo být jejich používání racionálně kombinováno. Dle

Tab. 6: Kdy je vhodné zopakovat AMTK
Indikace ke zhodnocení stupně 24hodinové kontroly TK
závažná nebo zdánlivě rezistentní hypertenze
přítomnost poškození cílových orgánů
přítomnost komorbidit (např. diabetes)
Indikace pro vyšetření v kratším časovém intervalu (3-6 měsíců)
potvrzení diagnózy hypertenze bílého pláště nebo maskované hypertenze
potvrzení diagnózy noční hypertenze
sledování vysoce rizikových pacientů, u nichž hledáme způsob optimální terapie
V případě lehké hypertenze a nízkého kardiovaskulárního rizika, DMTK může poskytnout lepší služby pro účely dlouhodobého sledování

Doporučení pro DMTK z roku 2008 by se mělo provádět ve 2 měřeních ráno a večer po dobu 1 týdne a pro vypočítání průměrných hodnot by měl být vyloučen první den (4). DMTK je vhodné pro dlouhodobé sledování s ohledem na jeho finanční dostupnost a možnost zlepšení adherence k léčbě. Výhodou AMTK je, že poskytuje i informace o hodnotách TK po celých 24 hodin bez nutnosti zácvičení a motivace pacienta. To samé platí i pro případy, kdy jsou hodnoty TK méně stabilní jako v případě labilní hypertenze nebo noční hypertenze. Srovnání jednotlivých druhů měření TK včetně jejich výhod nebo nevýhod poskytuje tabulka 7.

Jak postupovat při variabilitě krevního tlaku?

Krevní tlak je velmi dynamický parametr, který je charakterizován trvalým kolísáním na podkladě krátkodobé a dlouhodobé variability. Jestliže krátkodobá variabilita TK může být dobře zachycena pomocí AMTK, dlouhodobá pak vyžaduje opakovaná měření v průběhu dnů, týdnů nebo až měsíců. Zatím však není možné na základě dostupných údajů využít parametry krátkodobé variability TK v klinické praxi.

Jak provádět a interpretovat AMTK (přístroje a software)?

Většina přístrojů dostupných na trhu byla validována podle mezinárodních standardů, což je předurčuje pro klinické využití. Bohužel nemáme

Tab. 7: Charakteristické znaky a informace poskytované jednotlivými druhy měření krevního tlaku			
Charakteristický znak měření	Měření krevního tlaku v ordinaci lékařem nebo zdravotníkem (LMTK)	Domácí měření krevního tlaku (DMTK)	Ambulantní měření krevního tlaku (AMTK)
Obecné znaky			
Cena	levné	dražší než LMTK, ale levnější než AMTK	dražší než LMTK nebo DMTK, ale cenově výhodné
Nároky	konvenční technika v klinickém prostředí (lékařský dohled)	má být používáno pod lékařským dohledem (což se často neděje)	musí být používáno a hodnoceno pod lékařským dohledem
Nutnost zacvičení	zdravotníci mají být trénováni a testováni	vyžadováno minimální zacvičení lékařem, nutnost poučení pacientů	zacvičení je nutné, ale software může znamenat ulehčení
Trvání vyšetření	rychlé, ale závisí na počtu měření	měření by mělo být prováděno průměrně 2x ráno a večer 7 dní s vynecháním prvního dne	24 hodin s intervalem měření 15-30 min během dne a noci (70 % platných měření a minimálně 20 měření ve dne a 7 v noci)
Validace	automatické přístroje nahrazují rtuťové	množství přístrojů na trhu neprošlo nezávislým hodnocením správnosti měření	většina přístrojů pro AMTK prošlo nezávislým hodnocením přesnosti měření
Určení vlastností TK			
Systolicko-diastolická hypertenze	nejčastější diagnóza	lepší zhodnocení závažnosti	umožňuje zhodnocení závažnosti za 24 hod.
Izolovaná systolická hypertenze	STK $\geq$ 140 a DTK $<$ 90 mm Hg	STK $\geq$ 135 a DTK $<$ 85 mm Hg	za 24 hod.: STK $\geq$ 130 a DTK $<$ 80 mm Hg
Izolovaná diastolická hypertenze	STK $<$ 140 a DTK $\geq$ 90 mm Hg	STK $<$ 135 a DTK $\geq$ 85 mm Hg	za 24 hod.: STK $<$ 130 a DTK $\geq$ 80 mm Hg
Prognostický význam poškození cílových orgánů, kardiovaskulární morbidita a mortalita	Používalo se především v minulosti	Lepší než LMTK	Lepší než LMTK a výraznější síla důkazů než pro DMTK
Indexy chování TK a SF za 24 hod.	není možné	není možné	počítány z naměřených hodnot TK při AMTK
Variabilita TK a SF	variabilita TK a SF mezi návštěvami	variabilita TK a SF po sobě následujících dní	24 hod. variabilita TK a SF
Vodítko pro léčbu			
Účinnost léčby v čase	velmi špatné pro efekt bílého pláště a malý počet měření TK	lepší pro zhodnocení účinnosti léčby ve dne; může být snadno opakováno	umožňuje zhodnocení efektu léčby po celých 24 hod.
Noční kontrola TK	není možné	předběžná data s ad hoc měřeními	umožňuje zhodnocení poklesu TK v noci
Snížení ranního vzestupu TK	není možné	není možné, ale ranní TK může být měřen	umožňuje zhodnocení efektu léčby na ranní vzestup TK
Zlepšení compliance k terapii	má malý význam	výrazná výhodnost DMTK	poskytnutí záznamu z AMTK pacientovi může být nápomocné
Zhodnocení rezistence k terapii	nevhodné pro efekt bílého pláště a malý počet měření TK	poskytuje lepší zhodnocení než LMTK, ale má omezenou sílu důkazů	odstraňuje efekt bílého pláště a ukazuje, zda se jedná o trvalý vzestup TK
Identifikace pacientů s hypotenzí			
Obecně	omezené možnosti pro malý počet měření	lepší než LMTK	umožňuje zjištění hypotenze po celých 24 hod.
Posturální hypotenze	náročné diagnostikovat	pokles TK při DMTK vstojе	čas, trvání a vztah k hypotenzii může být prokázán
Postprandiální hypotenze	náročné diagnostikovat	pokles TK při DMTK po jídle	pokles TK při AMTK po jídle
Léky způsobená hypotenze	náročné diagnostikovat	může být zjištěna při DMTK po požití léku	čas, trvání a vztah k užití léku může být prokázán
Idiopatická hypotenze	náročné diagnostikovat	může být zjištěna, pokud má DMTK vztah k hypotenzii	nejlépe diagnostikovatelná pomocí AMTK
Autonomní selhání	náročné diagnostikovat	není možné	denní hypotenze a noční hypertenze, zvýšená variabilita TK
TK = krevní tlak, SF = srdeční frekvence			

Tab. 8: Základní požadavky na software (hodnocení) AMTK
Hodnocení a prezentace nálezu by měly být standardizovány nezávisle na typu monitoru
Standardizovaný graf průběhu hodnot TK (SF) s vyznačením denní a noční doby s vyznačením hodnot normálních hodnot TK
Průměrné hodnoty systolického, diastolického TK a SF
Noční pokles TK (%) pro systolický i diastolický TK
Souhrnné statistické zhodnocení pro časově vážený průměr pro 24 hod., denní (období bdělosti) a noční (v době spánku) periodu se směrodatnou odchylkou a vyjádřeným počtem platných měření
Možnost vyjádření (počtu) neplatných měření

dostatek údajů pro specifické klinické situace, jako je například AMTK u dětí nebo těhotných žen.

S ohledem na možnosti softwaru a analýzu dat by měl být nále z AMTK prezentován na jediné stránce. Součástí nálezu by měl být graf průběhu TK a srdeční frekvence (SF) za 24 hodin s vyznačením období spánku, stejně tak i statistické vyjádření hodnot TK

Tab. 9: Limitní hodnoty krevního tlaku pro stanovení diagnózy arteriální hypertenze na podkladě AMTK
Průměrný systolický a diastolický TK za 24 hod. $\geq 130/80$ mm Hg
Denní průměrný systolický a diastolický TK $\geq 135/85$ mm Hg
Noční průměrný systolický a diastolický TK $\geq 120/70$ mm Hg

a SF za celou dobu vyšetření, období denní aktivity a období spánku a případně i „okna bílého pláště“. Minimální požadavky na software a prezentaci výsledků AMTK jsou uvedeny v *tabulce 8*.

Jaké jsou mezní hodnoty krevního tlaku u AMTK?

Na základě všeobecného konsensu byly vytvořeny limity pro AMTK pro stanovení diagnózy arteriální hypertenze a jsou uvedeny v *tabulce 9*. Tyto hodnoty mohou být považovány za velmi konzervativní a není vyloučeno, že by se pro vysoce rizikové skupiny pacientů mohly, na základě dalších studií, ještě mírně změnit. Pro diagnózu hypertenze na podkladě AMTK u dětí a adolescentů je nutno použít tabulku,

Tab. 10: Požadavky pro úspěšné provedení AMTK
Základní požadavky
pacient by měl být schopný porozumět vyšetření a zacházení s přístrojem
AMTK by mělo být prováděno v době normální pracovní aktivity
opakované AMTK by mělo být prováděno za podobných podmínek jako předchozí
na přípravu monitoru by mělo být bráno v úvahu 10-15 min.
Nastavení monitoru
zadání dat pacienta
zadání intervalu měření pro denní a noční dobu (15-30 min.)
inaktivace LCD display
inicializace monitoru
přiložit manžetu na nedominantní paži
zvolit správnou šířku manžety (v závislosti na objemu, délce a tvaru paže – největším problémem mohou být především obézní pacienti s kónickým tvarem paže)
manžeta by měla být centrována na brachiální tepnu
hadičku manžety vést kolem krku a připojit k monitoru na pasu
provést zkusmé měření, zda přístroj funguje správně a zda pacient měření vůbec toleruje
Doporučení pacientovi
vyšetření by mělo být vysvětleno a návod k vyšetření by měl být vytištěn na kartě pacienta, kam by měly být zaznamenány čas užití léků, čas spánku a probuzení, případně jiných významných denních aktivit a doprovodných symptomů
pacient by se měl věnovat normálním denním aktivitám, ale během měření by měl mít paži v klidu a v úrovni srdce
v době spánku by měl být přístroj v blízkosti polštáře
pacient by se neměl během vyšetření koupat či sprchovat
pacienti by neměli v době vyšetření řídit, pokud je to však nevyhnutelné, měli by alespoň během vyšetření zastavit
pro případ uvolnění manžety by měla být vyznačena brachiální tepna
poučit pacienta o možnosti vypnutí, pokud přístroj nefunguje správně jako při velmi častých nafukováních
Sundání monitoru
většinou bývá sundáván zdravotnickým personálem za cca 24-25 hodin, ale po poučení si ho může pacient sundat sám a zaslat ho k vyhodnocení
stažení dat z monitoru
pokud nebylo dosaženo minimálního počtu měření, je vhodné vyšetření zopakovat; v některých případech může být nekvalitní AMTK využitelné

kteřá bere v úvahu výšku dětí a 95 percentil rozdělení TK v dané dětské populaci.

Jak správně provést AMTK?

Podmínky pro správné provedení AMTK jsou uvedeny v *tabulce 10*. Zatím ještě neznáme správnou frekvenci měření při AMTK. Na základě dostupných důkazů je však velmi pravděpodobné, že minimálním počtem platných měření je 20 měření ve dne a 7 v noci. Pokud je nastavený interval měření 30 minut, tak by mělo být minimálně 70 % měření platných.

Jaké jsou klinické situace, kdy může být obtížné provést AMTK?

• Obézní pacienti

S ohledem na vyšší stupeň kardiovaskulárního rizika u obézních, je u nich AMTK velmi často indikováno, byť je spojeno s jistými technickými obtížnostmi především pro kónický tvar paže. Z tohoto důvodu je vhodné, aby zařízení provádějící AMTK byla vybavena dostatečným výběrem manžet včetně těch s kónickým tvarem. Posledním východiskem může být i měření TK na předloktí s poučením o jeho držení v úrovni srdce při měření TK.

• Pacienti s fibrilací síní

Měření TK při fibrilaci síní jsou méně přesná s ohledem na výrazně zvýšenou variabilitu srdeční frekvence při tomto druhu arytmiie (výrazné kolísání komorového plnicího času a srdeční kontraktility). I s vědomím těchto limitací, není zatím žádný důvod, aby nebylo AMTK u těchto pacientů prováděno.

• Děti a adolescenti

Jak evropská, tak i americká doporučení uznávají AMTK jako nástroj pro diagnózu arteriální hypertenze u dětí a adolescentů, především pro diagnózu hypertenze bílého pláště, maskované hypertenze a noční hypertenze. S ohledem na nemožnost získání opory v mortalitních nebo morbiditních studiích, byly referenční hodnoty získány na podkladě distribuce hodnot TK v populaci. I u dětí je velmi důležitý výběr správného druhu manžety podle délky a obvodu paže.

Jak zavést AMTK do rutinní klinické praxe?

Ačkoliv jsou velké rozdíly v organizaci zdravotní péče ve světě, většina pacienta s arteriální hypertenzí je léčena praktickými lékaři. Praktičtí lékaři mohou provádět AMTK nebo

pacienty odesílat stejně tak jako na jiná vyšetření. Zda budou AMTK nabízet i jiná zařízení, jako například lékárny, ukáže nejspíše další doba. Zatím se dá předpokládat, že sektor primární péče a hypertenzní centra budou nejčastěji využívat AMTK.

Definice denní a noční periody
denní a noční intervaly by měly být nastaveny dle času spánku zjištěného z deníku aktivit pacienta
pevné časové intervaly mohou být používány při vyřazení přechodných období mezi časem denních aktivit a spánku (např. denní interval je definován od 9. do 21. hodiny a noční interval od 1. do 6. hodiny), pokud neměl pacient ve dne siestu
Editace a požadavky na správnost
editace není nutná pro výpočet průměrných hodnot za 24 hodin, denní a noční období
AMTK má být zopakováno, pokud nejsou splněny tyto podmínky
záznam za 24 hodin obsahuje nejméně 70% očekávaných měření
nejméně 20 platných měření ve dne a 7 v noci
nejméně 2 platná měření ve dne a jedno platné měření v noci za hodinu pro výzkumné účely

Jaká je cena a dostupnost AMTK?

Většina autorit nyní uznává AMTK jako velmi nákladově efektivní vyšetření, protože může diagnostikovat pacienty s hypertenzí bílého pláště a předcházet náhlým poklesům TK způsobených léčbou. Dodnes je AMTK považováno za dražší než jiné způsoby měření TK, byť je výhodné jak pro diagnózu a tak i léčbu nově zjištěné arteriální hypertenze. V České republice je nyní AMTK hrazeno i praktickým lékařům, což ale není v mnoha zemích pravidlem.

LITERATURA

1. O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013;31:1731-68.
2. Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2014;32:1359-1366.
3. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? Hypertension 2013;62:988-94.
4. Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus

Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2008;26:1505-26.

Dovolujeme si Vás pozvat na

**XXXII. KONFERENCI
ČESKÉ SPOLEČNOSTI
PRO HYPERTENZI**

**XXIV. KONFERENCI
PRACOVNÍ SKUPINY
PREVENTIVNÍ
KARDIOLOGIE ČKS**

**XX. KONFERENCI
PRACOVNÍ SKUPINY
SRDEČNÍ SELHÁNÍ ČKS**

MIKULOV

1. – 3. 10. 2015

Studie IMPROVE-IT - statin a ezetimib po akutním koronárním syndromu

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,¹

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.,² prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.²

¹Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno, LF MU a ICRC v Brně

²Interní kardio-angiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, LF MU v Brně

Souhrn

Studie IMPROVED Reduction of Outcomes: vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) hodnotila možný prospěch na snížení velkých kardiovaskulárních příhod při přidání ezetimibu versus placebo k léčbě 40 mg simvastatinu (resp. 80 mg) u nemocných s akutním koronárním syndromem a nízkou hladinou low density cholesterolu (LDL-C) $\leq 3,25$ mmol/l. Ve větvi se simvastatinem v monoterapii byl cílový LDL-cholesterol $< 1,82$ mmol/l, druhá větev byla kombinace simvastatin + ezetimib. Předpokladem bylo, že ezetimib sníží LDL-cholesterol o dalších 0,4 mmol/l/ml s efektem léčby kolem 8–9 %. Primární smíšený cíl byl KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu, rehospitализace pro nestabilní anginu pectoris a koronární revaskularizace po 30 dnech. Bylo zařazeno 18 144 nemocných s ST elevacemi IM (STEMI, $n = 5 192$) nebo non ST elevacemi IM či NAP (NAP/non-STEMI, $n = 12 952$). Primární cíl se vyskytl u 2742 nemocných (34,7 %) na léčbě simvastatinem v monoterapii a u 2 572 nemocných (32,7 %) ($p = 0,016$) léčených kombinací. Pacienti léčení simvastatinem plus ezetimibem versus pacienti léčení simvastatinem plus placebem měli o 6,4 % nižší kombinovaný cíl kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po 30 dnech. Srdeční infarkty byly sníženy o 13 %, nefatální CMP o 20 %. Průměrná doba sledování byla 6 let, nejdelší 8,5 roku. Průměrně 2 pacienti ze 100 předešli kardiovaskulární příhodě za 7 let [Number Needed to Treat (NNT) = 50/7 let].

Klíčová slova: akutní koronární syndrom, LDL-cholesterol, kombináční léčba, ezetimib

Úvod

Studie IMPROVE-IT začala před 8 lety a Česká republika byla od začátku studie jednou z velmi aktivních zemí (371 zařazených nemocných). Studie měla potvrdit, že kombináční léčba dyslipidémie statinem (simvastatinem) a ezetimibem přináší další prospěch v sekundární prevenci pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Design studie IMPROVE-IT byl publikován v *American Heart Journal*, definitivní publikace se očekává v květnu 2015 (1-4).

Metodika

Studie sledovala 18 144 pacientů, kteří měli vysoké riziko koronárního syndromu ve 1 158 centrech v 39 zemích. Tito pacienti jsou v současné době léčení statiny a je třeba snížit jejich hladinu LDL-cholesterolu, protože stále trvá riziko kardiovaskulárních příhod. Studie IMPROVE-IT byla designována tak, aby odpověděla na otázku, zda další snížení hladiny LDL-cholesterolu z 1,82 mmol/l pomocí přidání ezetimibu k léčbě statinem dále

sníží kardiovaskulární riziko.

Ve studii IMPROVE-IT se předpokládalo asi 20% snížení cholesterolu po přidání ezetimibu k simvastatinu a cílem bylo prokázat, že toto snížení povede k dalšímu snížení kardiovaskulárních příhod.

Vstupní kritéria:

- hospitalizace pro STEMI/non-STEMI < 10 dní
- věk > 50 let + alespoň jedno z následujících – nové ST změny, pozitivní troponin, diabetes mellitus, předchozí IM, cerebrovaskulární onemocnění, předchozí CABG, vícečetné postižení koronárních artérií
- LDL-c 50–125 mg/dl (1,29–3,23 mmol/l)

Vylučovací kritéria:

- CABG pro kvalifikující příhodu
- užívání statinu > 40 mg simvastatinu
- kreatinová clearance < 30 ml/l
- aktivní onemocnění jater

Výsledky

Základní charakteristiku sledování ukazuje tabulka 1. změny v lipidovém spektru tabulka 2.

Co se týká bezpečnosti a nežádoucích účinků, nebyl pozorován žádný specifický nežádoucí účinek po přidání ezetimibu k simvastatinu. Jaterní testy se nezměnily, cholecystektomie byla provedena u 1,5 % v obou větvích, obtíže se žlučníkem byly ve 3,5 % po simvastatinu a ve 3,1 % po kombinaci, rhabdomyolýza v 0,2 % po simvastatinu a v 0,1 % po kombinaci, myopatie v 0,1 % po simvastatinu a 0,2 % po kombinaci a jakákoliv forma malignity v 10,2 % v obou skupinách.

Během studie byly získány další informace o výhodnosti vyšších dávek simvastatinu, proto v roce 2011 na doporučení FDA (Food and Drug Administration) bylo speciálním dodatkem (ammendment 4) bylo povoleno zvýšit dávku simvastatinu na 80 mg pokud nebylo dosaženo cílových hodnot LDL-cholesterolu, což bylo provedeno u 27 % nemocných léčených monoterapií simvastatinem a pouze u 6 nemocných léčených kombinací simvastatin + ezetimib.

Studijní medikaci dokončilo 58 % nemocných, což je vzhledem k délce

Tab. 1: Základní charakteristika sledování

	Simvastatin (n = 9 077)	EZ/Simva (n = 9 067)
Uptitrace simva na 80 mg (%)	27	6
Předčasné ukončení léčby (%)	42	42
Medián sledování (roky)	6,0	5,9
Odvolání souhlasu (%/rok)	0,6	0,6
Ztráta sledování (%/rok)	0,10	0,09
Sledování pro primární cíl (%)	91	91
Sledování pro přežití (%)	97	97
Celkový počet primárních cílů 5 314 Celkový počet patientských let pro primární cíl 97 822 Celkový počet patientských let pro přežití 104 135		

studie přiměřené. Důvody přerušení léčby nebyly doposud prezentovány.

Diskuze

Ezetimib v kombinaci se simvastatinem ve srovnání se simvastatinem samotným snížil kardiovaskulární riziko primárního cíle - kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, ne-

a cévní mozkové příhody o 20 %. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny se nelišilo v obou skupinách. Průměrná doba sledování byla 6 let, nejdelší doba sledování 8,5 let. Průměrně 2 pacienti ze 100 byli kombinovanou léčbou ochráněni před kardiovaskulární příhodou za 7 let. [Number Needed to Treat (NNT) = 50]. Z podskupin je zřetelný přede-

Tab. 2: Změny v lipidovém spektru - průměr po 1 roce sledování

	LDL cholesterol	Celkový cholesterol	Triglyceridy	HDL cholesterol
mmol/l	1,79	3,75	3,54	1,24
mmol/l	1,39	3,25	3,11	1,26
Změna (mmol/l)	-0,43	-0,49	-0,43	+0,02

fatální cévní mozkovou příhodu, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris a kardiovaskulární revaskularizace po 30 dne o 6,4 % u nemocných po akutním koronárním syndromu. Samotné srdeční příhody byly sníženy o 13 %

všim statisticky významně vyšší efekt kombinační léčby u diabetiků.

Pokud srovnáme hladiny LDL-cholesterolu v obou léčených ramenech, snížila kombinační léčba o 6,4 % relativní riziko, a tím studie IMPROVE-IT

potvrdila léčebný efekt, který již dříve ukázaly studie se statiny. Pro LDL-cholesterol platí "čím nižší, tím lepší".

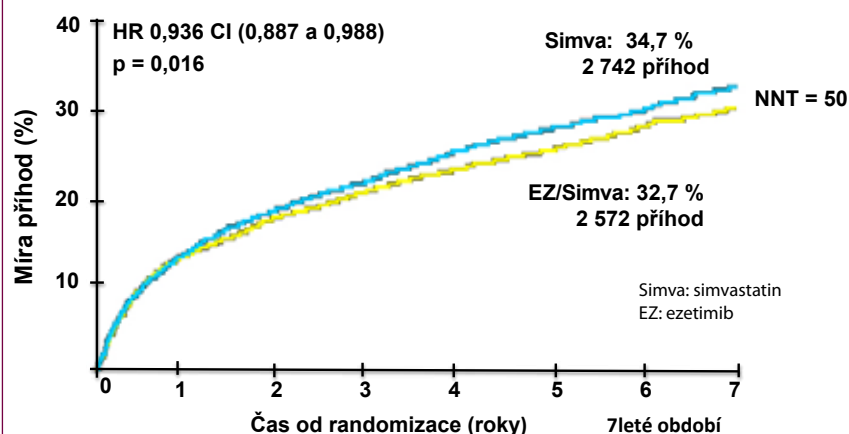
Ve výskytu nežádoucích účinků nebyl výrazný rozdíl mezi léčebnými skupinami a to včetně myopatie, rhabdomyolýzy, nežádoucích účinků týkajících se žlučníku, zvýšení jaterních transamináz na více než trojnásobek a karcinomů. Bezpečnostní údaje ze studie IMPROVE-IT potvrzují bezpečnostní data získaná z předregistračních sledování.

Závěr

Studie IMPROVE-IT prokázala, že přidání ezetimibu ke statinu:

- snižuje nadále LDL-cholesterol a to vede ke snížení kardiovaskulárních příhod
- čím nižší cholesterol, tím méně kardiovaskulárních příhod
- podávání ezetimibu není provázáno nežádoucími účinky

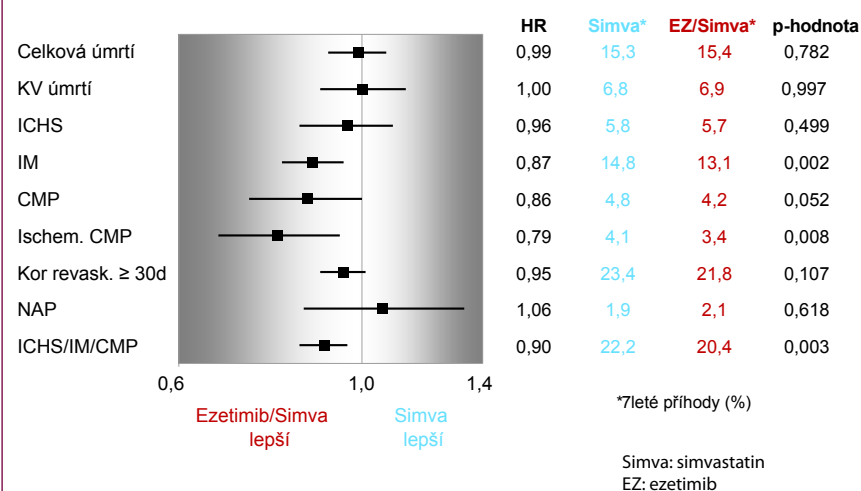
Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a European Regional Development Fund Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).



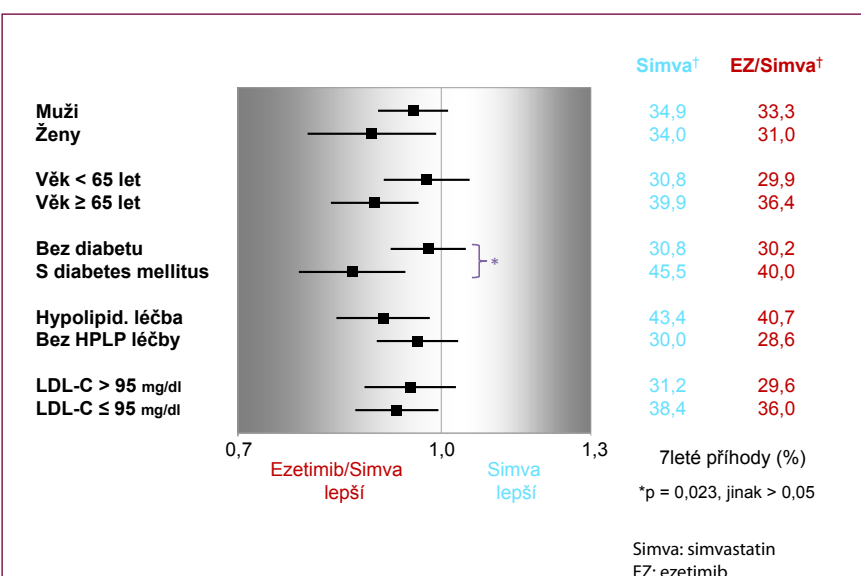
Obr. 1: Pokles primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po více jak 30 dnech ve studii IMPROVE-IT.

LITERATURA

1. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. AmHeart J 2008; 156: 826-32.
2. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP et al. An update on the IMPROVED reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. AmHeart J 2010; 159: 705-9.
3. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-c lowering in CVD prevention. European Heart Journal 2014; in press.
4. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tershakovec AM, White JA, Reist C, McCagg A, Braunwald E, Califf RM: Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. Am Heart J 2014 Aug;168(2):205-12.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.05.004. Epub 2014 May 15.



Obr. 2: Rozdělení primárního cíle na jednotlivé příhody ve studii IMPROVE-IT



Obr. 3: Nejvýznamnější podskupiny ve studii IMPROVE-IT

Studie ADVANCE a ADVANCE-ON

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice v Praze

Souhrn

Studie ADVANCE byla randomizovaná kontrolovaná studie s faktoriálním uspořádáním, hodnotící snížení krevního tlaku a intenzivní úpravu glykémie u diabetiků 2. typu. Užívání fixní kombinace perindoprilu a indapamidu bylo spojeno se snížením rizika závažných cévních příhod včetně úmrtí (snížení relativního rizika o 9 %; poměr rizik 0,91; 95% CI 0,83–1,00; $p = 0,04$). Ve skupině s těsnou kompenzací glykémie bylo užívání gliklazidu, případně dalších léků podle potřeby, spojeno se snížením relativního rizika závažných mikro- a makrovaskulárních příhod o 10 %. Výskyt mikrovaskulárních příhod byl snížen o 14 %, především díky snížení incidence nefropatie v intenzivně léčené skupině. Observační studie ADVANCE-ON s celkovou dobou sledování 9,9 let prokázala, že snížení krevního tlaku fixní kombinací perindoprilu a indapamidu u starších diabetiků 2. typu snižuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Profit z léčby přetrvával 6 let po vysazení randomizované léčby. Intenzivní úprava glykémie gliklazidem zpomalila progresi renálního selhání u nemocných s diabetickou nefropatií.

Klíčová slova: diabetes, hypertenze, cílové hodnoty krevního tlaku, kombinační léčba hypertenze, perindopril, indapamid, gliklazid

Studie ADVANCE

(Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) byla randomizovaná kontrolovaná studie s faktoriálním uspořádáním, hodnotící snížení krevního tlaku a intenzivní úpravu glykémie u 11 140 pacientů s diabetem 2. typu. Studie měla dvě ramena, která byla hodnocena odděleně a výsledky publikovány (1,2).

Ve větvi zaměřené na snížení krevního tlaku byl hodnocen účinek fixní kombinace ACE inhibitoru perindoprilu a diuretika indapamidu ve srovnání s placebem. Randomizaci předcházela 6týdenní vstupní (run-in) perioda, během které pokračovala běžná kompenzace glykémie a byla podávána fixní kombinace perindoprilu v dávce 2 mg a indapamidu (0,625 mg). Pacienti, kteří tuto léčbu tolerovali, byli randomizováni do skupiny s fixní kombinací perindoprilu a indapamidu (dávka 2/0,625 mg po dobu prvních 3 měsíců a následně 4/1,25 mg) nebo do skupiny dostávající placebo, a současně k těsné kompenzací glykémie (cílová hodnota glykovaného hemoglobinu $\leq 6,5$ %) nebo standardní kompenzací glykémie (cílová hodnota glykovaného hemoglobinu byla definována na základě místních doporučení). Pacienti, kteří byli náhodně zařazeni do skupiny k těsné

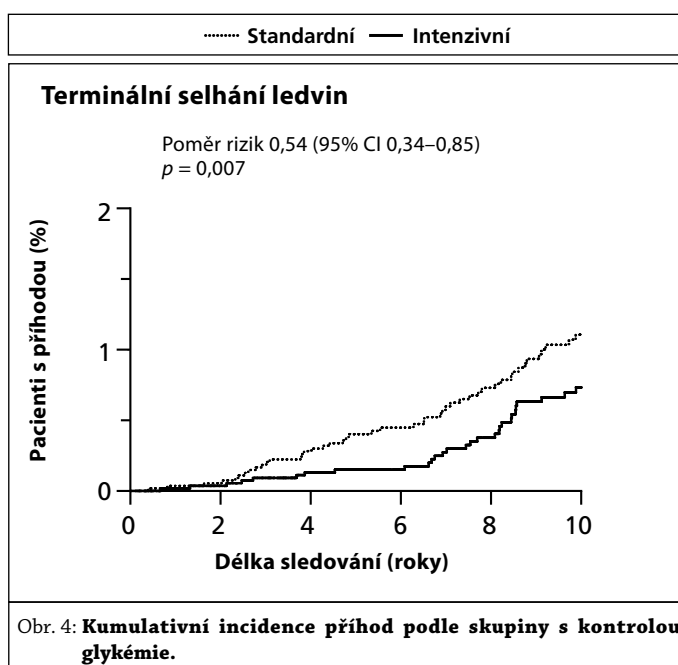
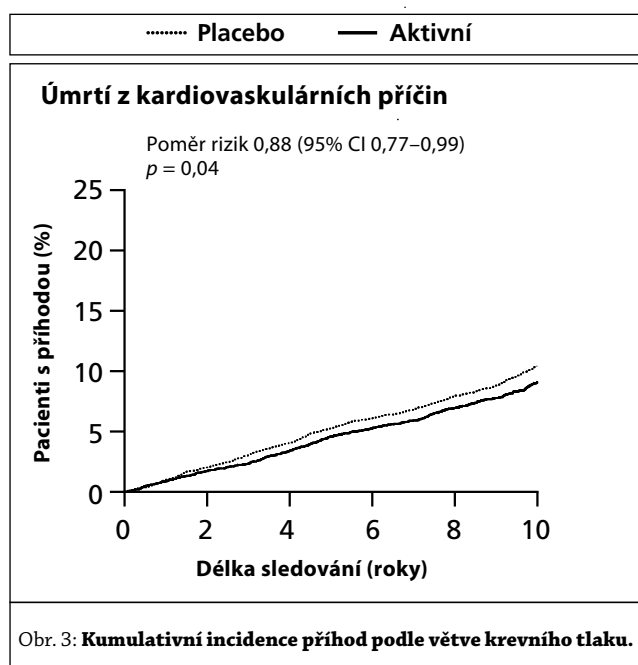
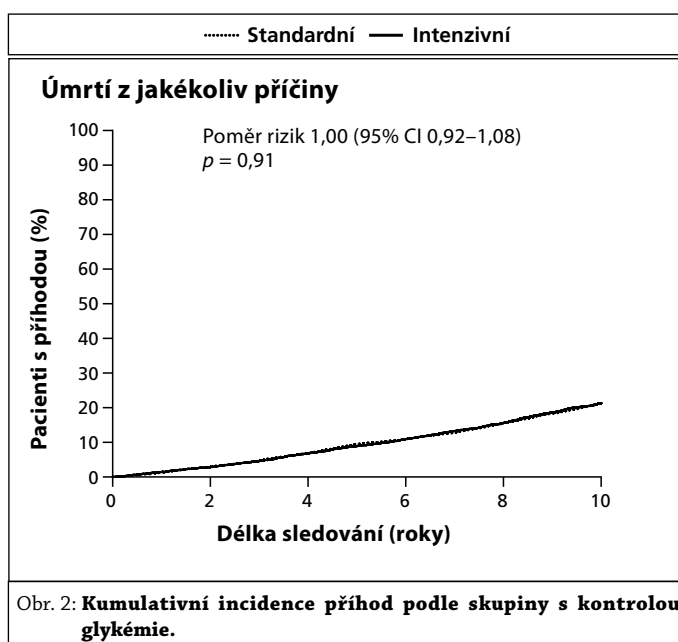
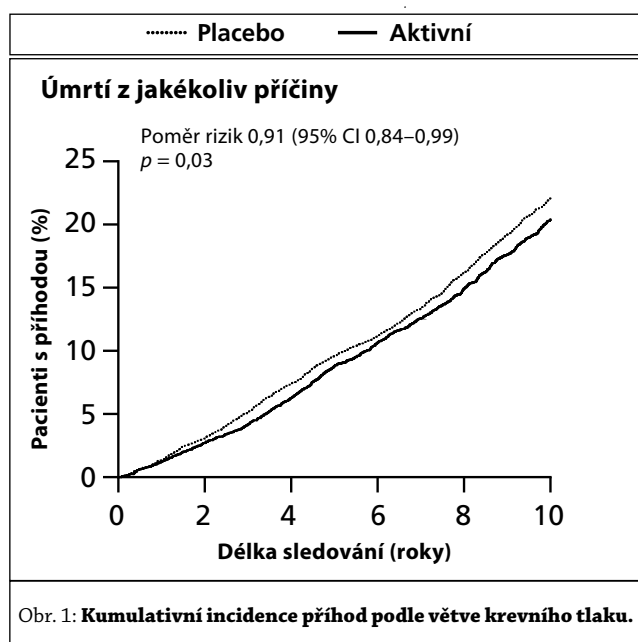
kompenzací glykémie, užívali gliklazid (MR formu, 30–120 mg denně) a nesměli užívat jiné deriváty sulfonylurey. Naopak ve skupině se standardní kompenzací glykémie bylo povoleno užívání všech derivátů sulfonylurey kromě gliklazidu. Volba, zahájení léčby a dávkování všech ostatních léků byly ponechány na úvaze ošetřujícího lékaře.

Pacienti byli potenciálně vhodní k zařazení do studie, pokud u nich byla stanovena diagnóza diabetes mellitus 2. typu ve věku ≥ 30 let a v době zařazení do studie jim bylo ≥ 55 let. Museli také splňovat alespoň jednu z následujících podmínek: závažné kardiovaskulární onemocnění (KVO) v anamnéze [cévní mozková příhoda (CMP), infarkt myokardu (IM), hospitalizace pro tranzitorní ischemickou ataku (TIA), hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, revaskularizační výkon na koronárních tepnách, revaskularizační výkon na periferních tepnách nebo amputace v důsledku cévního onemocnění] nebo alespoň 1 rizikový faktor rozvoje KVO. Hypertenze nebyla podmínkou pro zařazení do studie.

Primárním sledovaným parametrem studie ADVANCE byla kombinace závažných makro- a mikrovaskulárních příhod. Závažné makrovaskulární příhody byly definovány jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální

IM nebo nefatální CMP. Mezi závažné mikrovaskulární příhody bylo řazeno nově vzniklé zhoršení nefropatie (vznik makroalbuminurie, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu na hodnotu minimálně 200 $\mu\text{mol/l}$, nutnost dialýzy nebo transplantace ledvin, anebo úmrtí z renálních příčin) nebo retinopatie (rozvoj proliferativní retinopatie, makulární edém, slepota v důsledku diabetu, nebo fotokoagulace sítnice).

Mezi sekundární sledované parametry patřily celková mortalita, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, závažné koronární příhody [úmrtí způsobené ischemickou chorobou srdeční (ICHS) včetně náhlé smrti a nefatálního IM], výskyt všech koronárních příhod (závažné koronární příhody, němý IM, koronární revaskularizace nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris), závažné cerebrovaskulární příhody (úmrtí v důsledku cerebrovaskulárního onemocnění nebo nefatální CMP) a výskyt všech cerebrovaskulárních příhod (významné cerebrovaskulární příhody, TIA nebo subarachnoidální krvácení). Dalšími sekundárními sledovanými parametry byly srdeční selhání (úmrtí z důvodů srdečního selhání, hospitalizace pro srdeční selhání nebo zhoršení srdečního selhání dle klasifikace NYHA), postižení periferních tepen,



nově vzniklá nefropatie nebo její zhoršení, nově vzniklá retinopatie nebo její zhoršení, rozvoj mikroalbuminurie, zhoršení zraku, nově vzniklá neuropatie nebo její zhoršení, rozvoj kognitivní dysfunkce, demence a hospitalizace.

Průměrná délka sledování ve studii ADVANCE byla 4,3 roku. Užívání fixní kombinace perindoprilu a indapamidu bylo u diabetiků 2. typu dobře snášeno a bylo spojeno se snížením rizika závažných cévních příhod včetně úmrtí (snížení relativního rizika o 9 %; poměr rizik 0,91; 95% CI 0,83–1,00; p = 0,04). V aktivně léčené skupině významně klesl systolický i diastolický krevní tlak (5,6/2,2 mm Hg) ve srovnání s placebo-

vou skupinou. Pokles mikro- i makrovaskulárních komplikací hodnocených odděleně byl podobný, ale nebyl statisticky významný. Přírůstek z léčby nebyl ovlivněn vstupními hodnotami krevního tlaku ani doprovodnou medikací při vstupu do studie.

Ve skupině s těsnou kompenzací glykémie bylo užívání gliklazidu, případně dalších léků podle potřeby, spojeno se snížením relativního rizika závažných mikro- a makrovaskulárních příhod o 10 %. Výskyt mikrovaskulárních příhod byl snížen o 14 %, především díky snížení incidence nefropatie v intenzivně léčené skupině. Poklesla incidence terminálního selhání ledvin,

nikoliv úmrtí v důsledku onemocnění ledvin.

ADVANCE-ON

Jedná se o observační studii, ke které byla přizvána všechna participující centra studie ADVANCE dva roky po závěrečné návštěvě; 80 % všech center souhlasilo se svou účastí. V lednu 2010 byla zahájena roční kontrolní vyšetření, z nichž poslední proběhlo mezi 1. lednem 2013 a 28. únorem 2014. Z původního sledovaného souboru 11 140 pacientů bylo získáno 8 494 pacientů k účasti ve studii ADVANCE-ON. Celková doba sledování včetně trvání hlavní studie byla 9,9 let (medián).

Užívání antihypertenziv při prvním kontrolním vyšetření po ukončení studie bylo nižší než při poslední návštěvě v rámci hlavní studie a následně při posledním kontrolním vyšetření v rámci ADVANCE-ON stouplo. V důsledku toho průměrný rozdíl v krevním tlaku mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou nebyl již 6 měsíců po skončení hlavní studie patrný. Obdobně vymizel průměrný rozdíl v hodnotách glykovaného hemoglobinu.

U pacientů původně randomizovaných k fixní kombinaci perindoprilu a indapamidu byl pozorován významný, nicméně menší kumulativní přínos z hlediska celkové mortality, který přetrvával až do konce sledování (*obr. 1*). Naproti tomu nebyly nalezeny žádné rozdíly v celkové mortalitě ve vztahu k iniciální randomizaci do skupiny s intenzivní nebo standardní úpravou glykémie (*obr. 2*). Snížení rizika úmrtí

z kardiovaskulárních příčin se u pacientů přiřazených k léčbě fixní kombinací perindoprilu a indapamidu zmenšilo, nicméně na konci celého období zůstalo stále statisticky významné (*obr. 3*). Ve skupině s intenzivní úpravou glykémie byl pozorován významný kumulativní přínos z hlediska terminálního selhání ledvin (poměr rizik 0,54; 95% CI 0,34–0,85; $p = 0,007$; *obr. 4*).

Observační studie ADVANCE-ON má řadu limitací. Studie nebyla předem plánována a nebyla sledována celá populace pacientů studie ADVANCE. Kontrolní vyšetření byla v řadě případů nahrazena telefonickým kontaktem nebo vyplněním dotazníku; výsledky úplného klinického a biochemického vyšetření byly dostupné pouze u podskupiny pacientů.

Observační studie ADVANCE-ON prokázala, že snížení krevního tlaku kombinací perindoprilu a indapamidu

u starších diabetiků 2. typu snižuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Profit z léčby přetrvává i 6 let po vysazení randomizované léčby. Intenzivní úprava glykémie gliklazidem zpomalila progresi renálního selhání u nemocných s diabetickou nefropatií. Počty případů terminálního selhání ledvin však byly relativně nízké.

Závěry

Observační studie ADVANCE-ON prokázala, že snížení krevního tlaku kombinací perindoprilu a indapamidu snižuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu; přínos z léčby přetrvává i 6 let po vysazení randomizované léčby. V gliklazidovém rameni studie byla zpomalena progresie renálního selhání u nemocných s diabetickou nefropatií.

LITERATURA

1. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
2. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
3. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392–406. doi: 10.1056/NEJMoa1407963.

Studie PIANIST – trojkombinace v léčbě hypertenze

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,¹

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.,² prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.²

¹Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno, LF MU a ICRC v Brně

²Interní kardio-angiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, LF MU v Brně

Souhrn

Podáváme přehled současných názorů na kombinační léčbu a na postavení fixních kombinací v léčbě hypertenze podle doporučení ESH/ESC a ČSH z roku 2013. Mezi nejčastěji doporučované dvojkombinace patří blokátor renin-angiotenzinového systému (ACE-I nebo sartan) a blokátor vápníku, dále blokátor renin-angiotenzinového systému a diuretikum a blokátor vápníku a diuretikum. V roce 2014 se na českém trhu objevila fixní kombinace ACE inhibitor (perindopril), blokátor vápníku (amlodipin) a diuretikum (indapamid). Trojkombinaci k dobré kontrole tlaku potřebuje asi 1/3 hypertoniků. Ve studii the PIANIST u 4 731 nedostatečně kontrolovaných hypertoniků trojkombinace perindopril, amlodipin a indapamid vedla ke snížení krevního tlaku o 28,3/13,8 mm Hg a k dostatečné kontrole hypertenze u 92 % nemocných. Výhoda fixních kombinací je především ve větší compliance nemocného a tím v lepší kontrole hypertenze.

Klíčová slova: hypertenze, trojkombinace, Pianist, fixní kombinace

Úvod

Arteriální hypertenze svou vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50 %) představuje závažný zdravotní problém (1, 2, 3). Zároveň je spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií, a obezitou (zejména abdominální) i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (ICHS) a ischemické choroby tepen dolních končetin (ICHDK). Vztah mezi výškou krevního tlaku a výskytem kardiovaskulárních komplikací je téměř lineární (1, 2).

Prevalence hypertenze v ČR v dospělé populaci ve věku 25–64 let se pohybuje kolem 35 % se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Tyto údaje vycházejí ze screeningového vyšetření náhodně vybraného reprezentativního vzorku populace. Průzkumy v letech 1997–2007 prokázaly nárůst kombinační léčby hypertenze v České republice (4) a podobný trend je i ve světě (5). Trojkombinaci k dosažení cílového tlaku dle těchto průzkumů potřebuje asi 1/3 hypertoniků, což dokazují i data o použití trojkombinací z klinických studií (5, 6, 7).

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce nebo

kombinací dvou léků v nízké dávce či fixní kombinací (1, 2). Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných. U ostatních dosahujeme normalizace TK kombinací dvou i více antihypertenziv. Nová evropská a česká doporučení taktéž udávají jasnou definici rezistentní hypertenze. Rezistentní hypertenze je definována jako přetrvávající TK $\geq 140/90$ mm Hg navzdory podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik v maximálních tolerovaných dávkách. Nejčastěji se jedná o pseudorezistenci při špatné adherenci nemocného k léčbě.

Základní skupiny antihypertenziv představují inhibitory ACE, antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (sartany), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a beta-blokátory. U těchto skupin léčiv byl prokázán nejen výborný antihypertenzní účinek, ale rovněž významné snížení KV a cerebrovaskulární mortality.

Kombinační léčba

Kombinovaná léčba antihypertenziv s odlišným (a vzájemně se doplňujícím) mechanismem působení je považována za nejvýhodnější strategii při nedostatečné kontrole hypertenze. Dle doporučení České

společnosti pro hypertenzi za nejvýhodnější trojkombinaci je považována blokátor RAAS (ACE inhibitory či sartany), blokátor vápníku (především dihydropyridiny) a diuretikum (thiazidové či indapamid).

Díky aditivnímu antihypertenznímu efektu, který je provázen menším množstvím nežádoucích účinků, tuto strategii upřednostňujeme před podáváním jednoho léčiva ve vysoké dávce. V důkladné metaanalýze 42 studií bylo dokonce prokázáno, že léčba dvojkombinací antihypertenziv základních skupin je přibližně 5krát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva (5). Metaanalýza *Bangaloreho* pak prokázala, že podávání léků ve fixní kombinaci je asi 1,5 účinnější než podávání stejných léků v jednotlivých tabletách (8).

Potřeba užívat větší počet farmak může přispívat k nedostatečné adherenci k léčbě – zejména u starších osob s četnými komorbiditami. Jelikož byla v léčbě hypertenze jasně prokázána pozitivní korelace mezi adherencí k léčbě a kontrolou onemocnění, je nutné do managementu tohoto onemocnění zahrnout všechny intervence, které adherenci zvyšují. Jednou z cest, jak lze adherenci k léčbě chronických onemocnění podpořit, je podávání fixních

kombinací léčiv v jedné tabletě. Adherence k léčbě je nepřímě úměrná počtu antihypertenziv, která pacienti užívají, a počtu denních dávek léku. Při nutnosti užívat 3 léky je udávána compliance kolem 60 %, při užívání jednoho léku kolem 80 %. Jestliže tedy budeme užívat fixní kombinaci 3 léků v jedné tabletě zvýšíme compliance asi o 20 % (9, 10).

Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižších dávkách anebo fixní kombinací upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby pokud iniciační hodnoty TK jsou ≥ 160 a/nebo ≥ 100 mm Hg.

V roce 2011 *Laura Vark* publikovala metaanalýzu studií u hypertenze, ze které byl závěr, že pouze léčba založená na ACE inhibitech (konkrétně na perindoprilu) snižuje mortalitu a to pokud je v kombinaci s indapamidem nebo s amlodipinem (11).

Perindopril + indapamid byl použit např. ve studiích PROGRESS, ADVANCE a HYVET. Podávání kombinace perindopril/indapamid populaci diabetiků s vysokým KV rizikem se ukázalo velmi výhodné ve velké randomizované studii ADVANCE (12). V této studii byl snížen výskyt primárního cíle (závažných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod) o 9 % ($p = 0,041$). KV mortalita byla snížena dokonce o 18 % ($p = 0,027$).

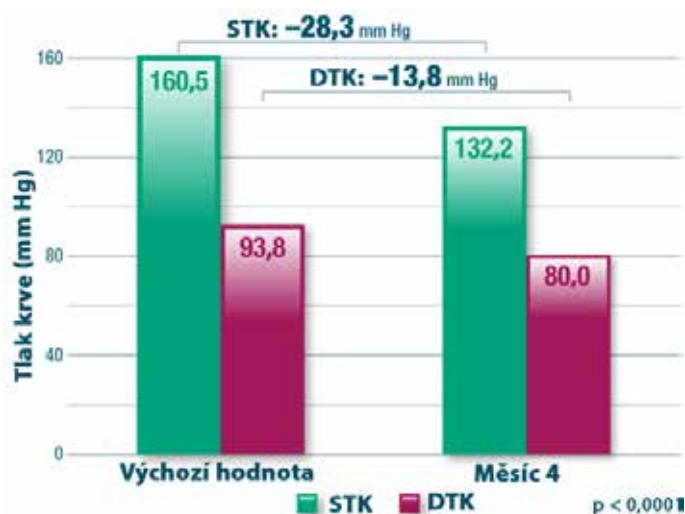
Fixní dvojkombinace

Veškeré poznatky ukazují, že použití fixních kombinací má četné výhody. Fixní kombinace mohou být první krok v léčbě hypertenze a/nebo navazují ihned na monoterapii, je-li tato nedostatečně účinná. Prokázané účinné fixní dvojkombinace jsou: ACE-I + diuretikum, AII blokátor + diuretikum, ACE-I + Ca blokátor, AII blokátor + Ca blokátor a dihydropyridin + beta-blokátor.

-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) byla hodnocena antihypertenzní účinnost trojkombinace perindopril/indapamid plus amlodipin u rizikových hypertoniků (13).

Studie se prováděla v roce 2012 na 762 pracovištích v Maďarsku. Z celkového počtu 10 163 pacientů zařazených do studie PIANIST jich 5 432 bylo vyloučeno z analýzy pro nedokumentovanou/jinou dávku amlodipinu ($n = 3 675$),

Dosažení cílových hodnot TK



Obr. 1: Změny krevního tlaku v průběhu studie PIANIST v závislosti na předchozí antihypertenzní medikaci

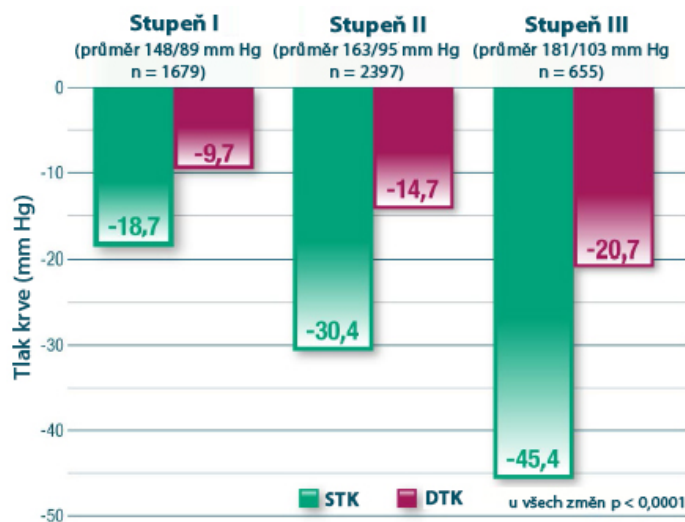
Studie PIANIST

Ve studii PIANIST (Perindopril-

absenci prokázaného vysokého rizika ($n = 945$), chybějící údaje o sTK/dTK/srdeční frekvenci ($n = 482$), chybějící patientské formuláře/neprovedena kontrolní vyšetření ($n = 181$) a chybějící údaje o pacientově pohlaví a věku. Do analýzy byli zařazeni pacienti splňující kritéria studie a dávky léků (perindopril arginin 10 mg/indapamid 2,5 mg/amlodipin 5 nebo 10 mg) ($n = 4 731$). Padesát procent pacientů tvořily ženy. Průměrný věk byl $63,8 \pm 11,1$ let.

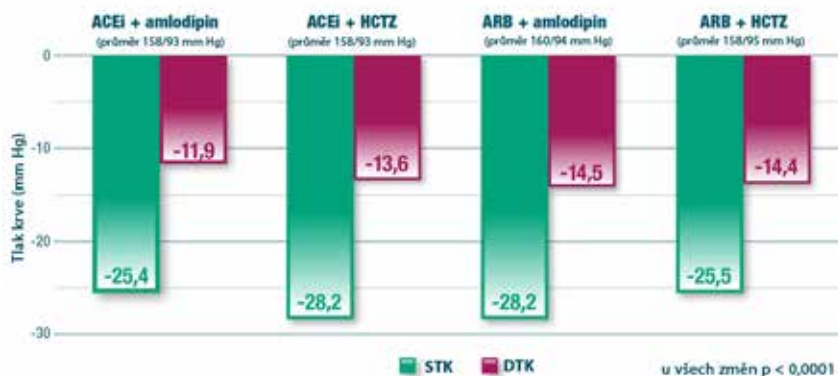
Průměrná vstupní hodnota krevního tlaku naměřená v ordinaci lékaře byla $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ mm Hg a průměrná délka trvání hypertenze byla $11,9 \pm 8,2$ let. U většiny pacientů byla zjištěna hypertenze 2. stupně (50,7 % pacientů), následovala hypertenze 1. stupně (35,5 % pacientů) a hypertenze 3. stupně

Spolehlivá kontrola TK při různých stupních hypertenze



Obr. 2: Změny krevního tlaku v průběhu studie PIANIST v závislosti na výšce vstupního krevního tlaku

Kompensace TK u pacientů nedostatečně kontrolovaných na kombinaci antihipertenziv



Obr. 3: Změny krevního tlaku v průběhu studie PIANIST v závislosti na původní léčbě

(13,8 % pacientů). Většina pacientů užívala dvě nebo více antihipertenziv (75,1 %).

Po 4 měsících léčby klesla průměrná hodnota krevního tlaku v ordinaci o $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ na $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ mm Hg ($p < 0,0001$; obr. 1). Ke statisticky významnému snížení krevního tlaku oproti vstupním hodnotám došlo bez ohledu na stupeň hypertenze při vstupním vyšetření, přičemž hodnoty sTK/dTK klesly o $18,7 \pm 8,3/9,7 \pm 7,2$ mm Hg u pacientů s hypertenzí 1. stupně, o $30,4 \pm 10,1/14,7 \pm 8,6$ mm Hg při 2. stupni a o $45,4 \pm 15,1/20,7 \pm 12,1$ mm Hg při 3. stupni (vše $p < 0,0001$) (obr. 2). K významnému poklesu krevního tlaku od vstupních hodnot došlo i bez ohledu na předchozí antihipertenzi léčbu (obr. 3); byl zaznamenán pokles krevního tlaku o $29,3 \pm 13,8/13,8 \pm 8,5$ mm Hg u pacientů již dříve užívajících inhibitory ACE, o $29,1 \pm 14,5/15,2 \pm 10,9$ mm Hg při předchozí léčbě AT1-blokátory, o $28,2 \pm 13,2/13,6 \pm 9,6$ mm Hg při předchozí léčbě inhibitory ACE + hydrochlorothiazidem, o $25,5 \pm 9,8/14,4 \pm 9,0$ mm Hg při předchozí léčbě AT1-blokátorem + hydrochlorothiazidem, o $24,1 \pm 10,8/11,6 \pm 8,0$ mm Hg při předchozí léčbě amlodipinem, o $25,4 \pm 11,3/11,9 \pm 8,2$ mm Hg při předchozí léčbě amlodipinem + inhibitory ACE a o $28,2 \pm 13,7/14,5 \pm 8,5$

mm Hg u pacientů dříve léčených kombinací amlodipinu + AT1-blokátoru (pro všechny změny od vstupních hodnot $p < 0,0001$). Statisticky významné změny krevního tlaku od vstupu do studie byly zjištěny bez ohledu na počet dříve užívaných antihipertenziv; došlo k poklesu hodnot krevního tlaku o $31,7 \pm 15,2/15,1 \pm 10,2$ u dříve neléčených pacientů, o $28,1 \pm 13,6/13,6 \pm 9,5$ u pacientů dříve léčených monoterapií, o $27,6 \pm 12,5/13,4 \pm 8,9$ u pacientů dříve léčených dvojkombinací a o $28,3 \pm 13,8/13,9 \pm 9,6$ u pacientů dříve užívajících tři nebo více antihipertenziv (pro všechny změny od vstupních hodnot $p < 0,0001$).

Cílových hodnot krevního tlaku dosáhlo 72,0 % pacientů v hlavní kohortě, 85,7 % pacientů s hypertenzí 1. stupně, 69,5 % pacientů s hypertenzí 2. stupně a 46,3 % pacientů s hypertenzí 3. stupně.

V podskupině 104 pacientů s vyšetřením ABPM klesly průměrné hodnoty krevního tlaku za 24 hodin ze $147,4 \pm 13,8/82,1 \pm 11,9$ na $122,6 \pm 9,1/72,8 \pm 7,4$ mm Hg ($p < 0,0001$) a srdeční frekvence ze $73,2 \pm 9,9$ na $71,1 \pm 8,5$ tepů/min ($p = 0,03$). Cílových hodnot krevního tlaku za 24 hodin bylo dosaženo u 72,1 % pacientů. Statisticky významné bylo i snížení denních a nočních hodnot krevního tlaku i srdeční frekvence: cílových hodnot dosáhlo 79,8 %, resp. 51,0 % pacientů.

Průměrné změny v koncentracích sodíku a draslíku nebyly z klinického hlediska významné. Bylo zjištěno zlepšení plazmatických hodnot celkového cholesterolu (-9,5 %), LDL cholesterolu (-10,4 %), triglyceridů (-11,5 %), glykémie nalačno (-4,9 %), hemoglobinu A1c (-0,3 %), sérového kreatininu (-2,3 %), kyseliny močové (-3,5 %), mikroalbuminurie (-28,0 %), HDL cholesterolu (+3,7 %) a eGFR (+1,2 %).

Třicetpět pacientů uvedlo celkem 38 případů nežádoucích účinků, z nichž tři byly závažné. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky byly otoky kotníku ($n = 9$; 0,2 % pacientů), hypotenze ($n = 6$; 0,1 % pacientů), kašel ($n = 4$; 0,08 %) a závratě ($n = 4$; 0,08 %). Tři uvedené závažné nežádoucí účinky (fibrilace síní, cévní mozková příhoda a nádor na mozku) nejspíše nesouvisely s hodnocenou léčbou.

Trojkombinace antihipertenziv

Evropská, česká i americká doporučení uvádějí jako vhodnou trojkombinaci antihipertenziv blokátor RAAS, dihydropyridin a diuretikum (1, 2).

Česká doporučení udávají: „U těžké hypertenze je nutné podávat nejméně trojkombinaci, mnohdy i kombinaci čtyř až sedmi antihipertenziv. Tuto léčbu vyžaduje minimálně 20 % hypertoniků. Měla by být vyloučena sekundární hypertenze. Vždy má být zastoupeno diuretikum. Za trojkombinací s nejširším použitím je považováno podávání ACE-I/AT1 blokátoru, BKK a diuretika“ (1).

Americká doporučení z roku 2014 udávají: „Pokud není dosaženo kontroly TK se 2 léky, přidejte a titrujte třetí lék (chybějící ze seznamu: diuretikum thiazidového typu, blokátor kalciových kanálů, ACE-I nebo ARB).“ Fixní trojkombinace není tak zcela novinkou, jak by se zdálo. Již v roce 1981 uvedla SPOFA Neocrystepin a v roce 1984 Trimecriston, což byly trojkombinace, které se několik let úspěšně užívaly. První moderní fixní trojkombinace se objevily před 6 lety, kdy v roce 2009 byl ve Spojených státech amerických uveden na trh Exforge HCT – kom-

binace valsartanu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu a to hned ve 4 různých silách. V České republice první moderní fixní kombinace byla uvedena na podzim 2014 firmou Servier pod názvem Triplixam a jedná se o kombinaci perindopril, indapamid a amlodipin (14, 15, 16). Krátce na to uvedla podobnou trojkombinaci i firma Krka pod názvem Tonanda. Jediný malý rozdíl je v soli perindoprilu, kdy Servier užívá arginovou sůl s dávkováním 2,5 mg, 5 mg a 10 mg, zatímco Krka erbuminovou sůl o síle 4 a 8 mg, což v účinnosti odpovídá 5 a 10 mg argininové.

Triplixam je k dispozici ve 4 silách (perindopril : indapamid : amlodipin):

- 5 mg : 1,25 mg : 5 mg
- 5 mg : 1,25 mg : 10 mg
- 10 mg : 2,5 mg : 5 mg
- 10 mg : 2,5 mg : 10 mg

Tonanda je ve stejných silách (resp. rozdíl v soli perindoprilu), ale síly jsou udány v jiném pořadí a to perindopril : amlodipin : indapamid.

Závěr

Kombinační léčba hypertenze je dnes základem pro dobrou kontrolu

krevního tlaku. Více jak 20 % hypertoniků potřebuje kombinaci minimálně 3 antihypertenziv, za vhodnou je považována především kombinace ACE inhibitor + dihydropyridin + diuretikum. Použití fixních kombinací výrazně zlepšuje adherenci a compliance k léčbě, což vede k účinnější kontrole krevního tlaku. Na podzim roku 2014 byla v České republice registrována první fixní trojkombinace antihypertenziv a to perindopril + indapamid + amlodipin.

LITERATURA

1. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J et al: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství 2012; 58(10): 785-801
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013; 31: 1281-1357
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289: 2363-2369.
4. Cifková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. J Hypertens 2010; 28: 2196-2203.
5. Bramlage P, Bohm M, Volpe M et al: A Global Perspective on Blood Pressure Treatment and Control in a Referred Cohort of Hypertensive Patients. J Clin Hypertens. 2010;12:666 – 677.
6. Wald DS., Law M., Morris JK., et al: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Medicine 2009; 122: 290-300.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR for the ASCOT Investigators : Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366(9489): 895-906.
8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007; 120 (8): 713-9.
9. Vítovec J, Špinar J. Kombinační léčba hypertenze s přihlédnutím k fixním kombinacím. Kardiologická revue 2014; 16 (6): 71-74
10. Špinar J., Vítovec J.: Kombinační léčba hypertenze. Causa Subita 2012; 15 (1): 10-13
11. Vark LC, Bertrand M, Akkenthuis KM et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. European Heart Journal 2011; 33 (16): 2088-97
12. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829-840
13. Toth K: Antihypertensive efficacy of triple-combination Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients (PIANIST study). Am J Cardiovasc Drugs 2014;14 (2): 137-145
14. Widimský J jr.: První fixní trojkombinace perindopril arginin-indapamid-amlodipin: nový přístup v kombinační léčbě hypertenze. Vnitř Lék 2014; 60 (9): 801-807
15. Widimský J jr.: Trojkombinace v léčbě hypertenze. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16 (6): 449-453
16. Widimský J jr.: Na český trh přichází vůbec první fixní antihypertenzní trojkombinace. Practicus 2014; 8: 29

Randomizované srovnání renální denervace s intenzifikovanou farmakologickou léčbou včetně spironolaktonu u osob s pravou rezistentní hypertenzí. 6-ti měsíční výsledky studie PRAGUE-15.

Ján Rosa^{1,2}, Petr Widimský², Petr Toušek², Ondřej Petrák¹, Karol Čurila², Petr Waldauf³, František Bednář², Tomáš Zelinka¹, Robert Holaj¹, Branislav Štrauch¹, Zuzana Šomlóová¹, Miloš Táborský⁴, Jan Václavík⁴, Eva Kociánová⁴, Marian Branny⁵, Igor Nykl⁵, Otakar Jiravský⁵, Jiří Widimský Jr.¹

¹III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha, ²Kardiocentrum, FNKV a 3. LF UK, Praha

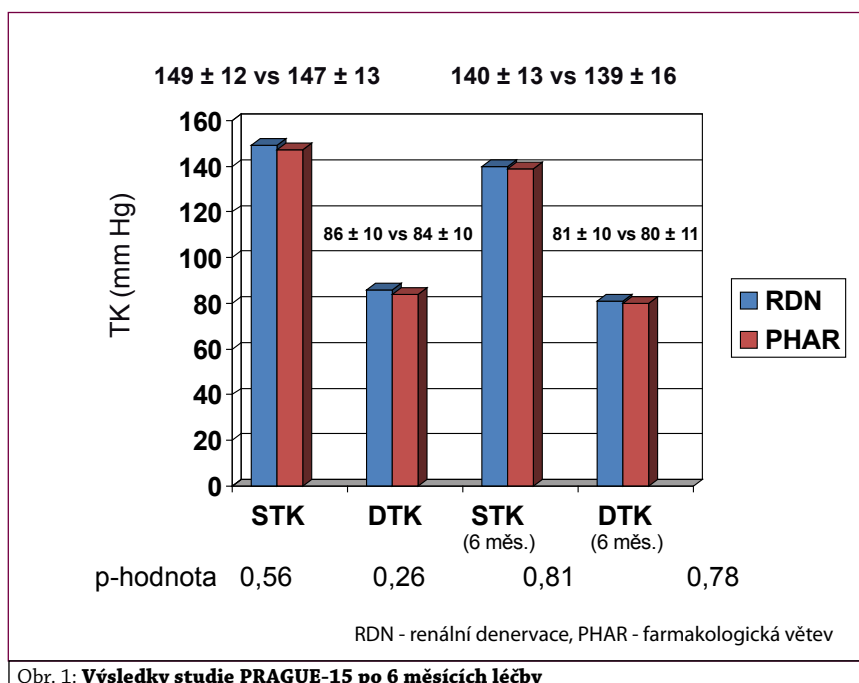
³Oddělení anesteziologie, FNKV a 3. LF UK, Praha, ⁴I. interní klinika, FN Olomouc ⁵Kardiocentrum, Nemocnice Podlesí, Třinec

Autorem shrnutí je Jiří Widimský jr.

Klíčová slova: rezistentní hypertenze, renální denervace

Jedná se o multicentrickou českou klinickou studii, jejíž podrobný design byl publikován v časopise *Cor et Vasa* (1). Detailní popis celé studie byl nedávno zveřejněn v časopise *Hypertension* (2). Zde na tomto místě stručně uvádíme jen hlavní výsledky.

Účelem této studie (PRAGUE-15) bylo porovnat účinnost katetrové renální denervace (*Medtronic, Symplicity system*) s intenzifikovanou antihypertenzní farmakologickou léčbou včetně spironolaktonu u osob s pravou rezistentní hypertenzí. Renální denervace byla prováděna navíc ke stávající antihypertenzní kombinací terapii. PRAGUE-15 je prospektivní, randomizovaná, otevřená a multicentrická studie. Rezistentní hypertenze byla potvrzena nejen 24h ambulantním monitorováním TK po vyloučení sekundární hypertenze, ale i ověřením dobré adherence k léčbě pomocí měření plazmatických koncentrací antihypertenzních léků.



Bylo randomizováno celkem 106 pacientů, z toho 52 k renální denervaci a 54 k intenzifikované antihypertenzní léčbě. Průměrný počet RF lézí

činil vpravo $5 \pm 1,2$ a vlevo $4,8 \pm 1,4$. Základní charakteristika osob ve studii (tab. 1).

Po 6 měsících léčby byl pozorován

	RDN	PHAR	p
Věk (roky)	56 ± 12	59 ± 9	0,20
Muži (n = počet pacientů, %)	40 (77 %)	34 (63 %)	0,14
Délka trvání hypertenze (roky)	19 ± 12	15 ± 11	0,11
Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (n = počet pacientů, %)	12 (22 %)	9 (17 %)	0,63
Kardiovaskulární onemocnění (n = počet pacientů, %)	3 (6 %)	4 (7 %)	1,00
Kuřáci (n = počet pacientů, %)	8 (15 %)	8 (15 %)	1,00
Pacienti léčení statiny (n = počet pacientů, %)	22 (44 %)	33 (61 %)	0,12

RDN - renální denervace, PHAR - farmakologická větev

signifikantní pokles 24-hod průměrného systolického TK ($-8,4 \pm 1,6$ mm Hg u renální denervace, $p < 0,001$ vs. $-8,1 \pm 2,4$ mm Hg ve farmakologické větvi, $p \leq 0,001$). Tyto výsledky byly podobné u diastolického TK a srovnatelné v obou sledovaných skupinách. (Obr. 1).

Podobné výsledky byly pozorovány u klinického TK: signifikantní snížení systolického TK ($-12,4 \pm 2,3$ mm Hg

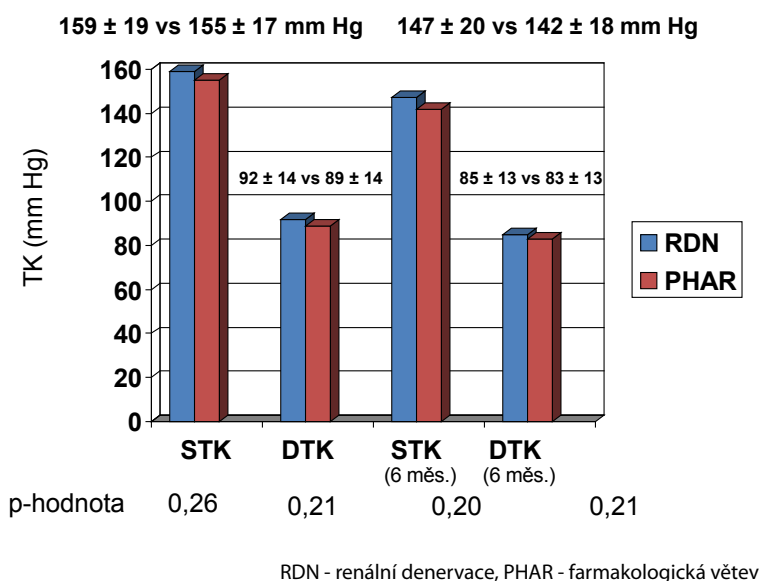
u renální denervace, $p < 0,001$ vs. $-14,3 \pm 2,8$ mm Hg u farmakologické léčby, $p < 0,001$). Podobných výsledků bylo dosaženo u diastolického TK. Rozdíly mezi oběma skupinami v klinickém TK podobně jako u 24hod. TK nedosáhly statisticky významných rozdílů.

Průměrný počet antihypertenziv byl signifikantně vyšší ve farmakologické větvi (PHAR) oproti denervova-

né skupině ($+0,3$, $p \leq 0,001$). Výsledky však zůstaly podobné i po zohlednění těchto rozdílů. Pacienti léčení výlučně farmakologicky měli v průběhu 6měsíčního sledování signifikantní vzestup koncentrace plazmatického kreatininu a paralelní pokles hodnot glomerulární filtrace. Rozdíly mezi oběma skupinami dosáhly hraniční statistické významnosti. Nebyly pozorovány žádné významné komplikace a renální denervace se jevila jako bezpečná metoda.

Závěr

Výsledky studie PRAGUE-15 (6měsíční sledování) ve shodě s předchozí studií SIMPLICITY HTN3 (3) tak nepotvrdily význam renální denervace (RDN) jako léčebné metody u rezistentní hypertenze. Zdá se tak ve shodě s nedávným stanoviskem České společnosti pro hypertenzi (4), že v současné době u rezistentní hypertenze není přesvědčivě prokázán lepší účinek renální denervace oproti kombinaci farmakologické léčby. Budoucnost ukáže, zdali některé nové technické přístupy změní toto stanovisko.



Obr. 2: Hodnoty krevního tlaku na počátku a po 6 měsících léčby

LITERATURA

1. Toušek P, Widimský Jr J, Rosa J, Čurila K, Branný M, Nykl I, Táborský M, Václavík J, Widimský P. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomized study - Prague-15. *Cor et Vasa*. 2014, 56,e235-239.
2. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, Bednář F, Zelinka T, Holaj R, Strauch B, Šomlóová Z, Táborský M, Václavík J, Kociánová E, Branný M, Nykl I, Jiravský O, Widimský J Jr. Randomized Comparison of Renal Denervation Versus Intensified Pharmacotherapy Including Spironolactone in True-Resistant Hypertension Six-Month Results From the Prague-15 Study. *Hypertension*, 2015, 65, 407-13.
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al., on behalf of the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-1401.
4. Filipovský J, Monhart V, Widimský J Jr. Aktualizované stanovisko České společnosti pro hypertenzi k provádění renálních denervací u rezistentní hypertenze. *Hypertenze a Kardiovaskulární prevence*, 2014, 2, 23-24.

Studie PEGASUS – ticagrelor v dlouhodobé léčbě po infarktu myokardu

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,¹

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.,² prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.²

¹Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno, LF MU a ICRC v Brně

²Interní kardio-angiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, LF MU v Brně

Souhrn

Ticagrelor je inhibitor receptoru P2Y₁₂ a má prokázaný účinek na snížení ischemických příhod jeden rok po akutním infarktu myokardu ve studii PLATO. Jeho efekt v delším časovém období zkoumala studie PEGASUS. Zařazeno bylo 21 162 nemocných s anamnézou infarktu myokardu 1–3 roky před randomizací, která byla 1:1:1 na ticagrelor 2× 90 mg:2× 60 mg: placebo. Všichni nemocní museli být léčeni malou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Pacienti byli sledováni 33 měsíců. Primární cíl byl kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda. Primární bezpečnostní cíl bylo krvácení. Obě dávky ticagreloru signifikantně snížily primární cíl za 3 roky: 7,85 % ticagrelor 2× 90 mg, 7,77 % ticagrelor 2× 60 mg a 9,04 % placebo ($p = 0,0080$ pro ticagrelor 2× 90 mg; ($p = 0,0043$ pro ticagrelor 2× 60 mg vs placebo), TIMI velké krvácení bylo vyšší na ticagreloru (2,60 % pro 2× 90 mg, 2,30 % pro 2× 60 mg a 1,06 % pro placebo, $p < 0,001$ pro obě dávky), smrtelné intrakraniální krvácení bylo 0,63 %, 0,71 %, a 0,60 % (NS).

Klíčová slova: ticagrelor, infarkt myokardu, sekundární prevence

Úvod

Infarkt myokardu je stále jedna z velmi závažných diagnóz, díky systému primární péče, ale stále více lidí přežívá a jsou ve významném ohrožení recidivy. Proto je na tyto nemocné cíleně zaměřena intenzivní sekundární prevence. Jedním ze základních mechanismů další ischemické příhody je aktivace destiček – tvorba trombu. Kyselina acetylsalicylová má prokázanou účinnost na snížení trombotických příhod, proto je doporučována po infarktu myokardu do dlouhodobé léčby. Přidání ticagreloru – inhibitoru P2Y₁₂ receptoru vedlo ke snížení trombotických příhod do jednoho roku po akutním infarktu myokardu např. ve studii PLATO (1-3).

Na základě těchto výsledků jsou inhibitory P2Y₁₂ receptoru doporučovány po dobu 12 měsíců jak v amerických, tak v evropských doporučeních (4-7).

Na základě těchto údajů byla naplánována studie PEGASUS TIMI 54, která testovala hypotézu, že přidání ticagreloru k malé dávce kyseliny acetylsalicylové sníží výskyt kardiovaskulárních příhod u stabilních pacientů po infarktu myokardu. Testovány byly dvě dávky a to 2× 60 mg a 2× 90 mg (8).

Metodika

Studie PEGASUS-TIMI 54 byla dvojité slepá, randomizovaná mezinárodní studie prováděná ve 1 161 centrech v 31 zemích, včetně České republiky. Zařazení mohli být nemocní 1–3 roky po infarktu myokardu s dalším vysokým rizikem. Doprovodnou mediací byla kyselina acetylsalicylová v dávce 75–150 mg.

Primárním cílem byla kombinace kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhoda. Sekundárním cílem byla celková mortalita. Primární bezpečnostním cílem bylo krvácení hodnocené TIMI klasifikací jako velké (9, 10).

Výsledky

Randomizováno bylo 21 162 nemocných průměrného věku 65,4 let, kdy počet žen byl ve všech skupinách kolem 24 %. Kyselinu acetylsalicylovou užívalo více jak 99 % nemocných, beta-blokátory více jak 82 % a blokádu RAAS 80 % nemocných. Průměrná doba od posledního infarktu byl 1,7 let. Během studie ukončilo léčbu 32,0 % na 2× 90 mg, 28,7 % na 2× 60 mg a 21,4 % na placebo ($p < 0,001$ pro obě dávky versus placebo). Medián sledování byl 33 měsíců.

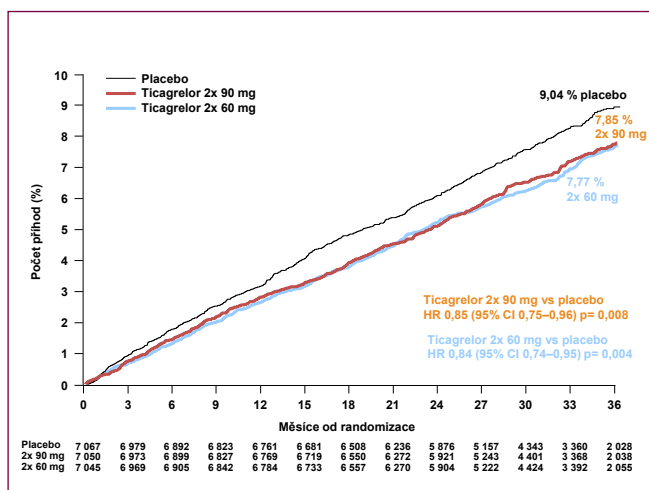
Obě dávky ticagreloru statisticky významně snížily primární cíl – kardio-

vaskulární úmrtí, infarkt myokardu a ischemickou mozkovou příhodu (obr. 1). Účinek ticagreloru byl konzistentní na každý z primárních podcílů, kdy na obou dávkách byl výskyt primárního cíle 7,81 %, výskyt kardiovaskulárního úmrtí 2,90 % versus 3,39 % na placebo ($p = 0,57$), infarkt myokardu 4,47 % vs 5,25 % ($p = 0,0055$) a výskyt CMP 1,54 % vs 1,94 % ($p = 0,034$) (obr. 2).

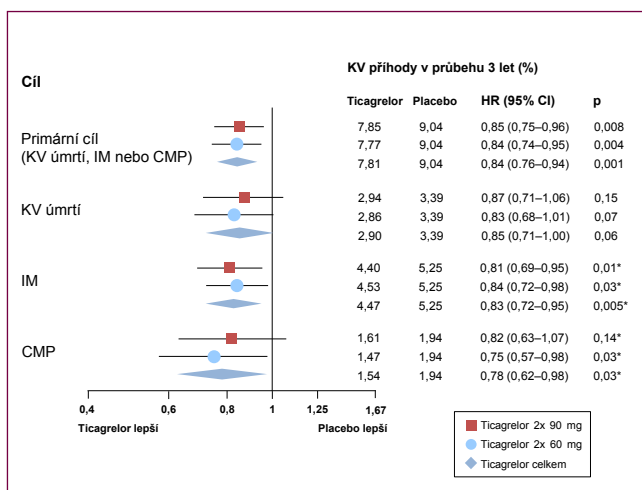
Nebyl pozorován žádný rozdíl podle věku, pohlaví, typu infarktu myokardu či dávky kyseliny acetylsalicylové.

Primární bezpečnostní cíl – TIMI velké krvácení – byl vyšší na obou dávkách ticagreloru s výskytem po 3 letech 2,60 % na 2× 90 mg, 2,30 % na 2× 60 mg a 1,06 % na placebo ($p < 0,001$ pro obě dávky versus placebo). TIMI malé krvácení bylo podobné na obou dávkách i na placebo. Výskyt smrtelného krvácení byl pod 1 % a nelišil se mezi skupinami. Předčasné ukončení pro krvácení bylo častější na aktivní léčbě 7,8 % pro 2× 90 mg, 6,2 % pro 2× 60 mg a 1,5 % pro placebo.

Dušnost byla častější na obou dávkách a pro dušnost významněji častěji byla léčba ukončena na obou dávkách 6,5 % vs 4,5 % vs 0,8 % ($p < 0,001$ pro obě dávky). Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky hepatotoxické, nefrotoxické ani bradyarytmické.



Obr. 1: Snížení kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a ischemické mozkové příhody při různém dávkování ticagreloru



Obr. 2: Účinek ticagreloru byl konzistentní na každý z primárních podcílů

Diskuze

Pacienti po srdečním infarktu zůstávají ve velkém riziku další koronární příhody po dlouhou dobu. Studie PEGASUS prokázala, že P2Y₁₂ inhibitor ticagrelor přidaný k malé dávce kyseliny acetylsalicylové snižuje signifikantně kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu. Účinek ticagreloru je konzistentní u všech podskupin.

Výsledky studie PEGASUS-TIMI-54 nyní přináší jasný průkaz prospěchu z dlouhodobého podávání ticagreloru u pacientů s předchozím akutním koronárním syndromem a to na kardiovaskulární mortalitu.

Ticagrelor zvyšuje TIMI velké krvácení, krvácení vyžadující transfuzi i krvácení vedoucí k ukončení léčby. Výskyt závažných krvácení, ireverzibilních či

smrtelných je ale <1 % za 3 roky ve všech 3 větvích studie. Obě dávky ticagreloru způsobovaly dušnost, většinou krátce po zahájení léčby, ale tato dušnost nebyla natolik závažná, aby vedla k ukončení léčby ve srovnání s placebem.

Obě dávky ticagreloru - 2x 60 mg i 2x 90 mg - byly stejně účinné na primární účinnostní cíl, avšak menší počet ukončení a lepší tolerance byla pozorována po nižší dávce. Obě dávky byly testovány přidáním k malé dávce kyseliny acetylsalicylové, což je plně v souladu s doporučeními pro stabilní ischemickou chorobu srdeční (11, 12).

Závěr

Léčba ticagrelorem více jak jeden rok po infarktu myokardu snižuje riziko úmrtí na infarkt myokardu či cévní mozkovou

příhodu s mírným zvýšením velkých krvácení.

Studie PEGASUS pravděpodobně přepíše doporučení pro antiagregační terapii po infarktu myokardu. Do budoucna můžeme očekávat především diskuzi jak s duální antiagregací po roce od infarktu myokardu, možná bude znít toto doporučení – doživotně! Velká diskuze bude pravděpodobně vedena i o doporučené dávce ticagreloru, protože dávka 2x 60 mg se ukázala minimálně rovnocenná (ne-li lepší) dávce 2x 90 mg.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a European Regional Development Fund Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

LITERATURA

- Scirica BM, Vannoni CH, Emanuelsson H et al. The incidence of arrhythmias and clinical arrhythmias events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO trial. JACC 2010; 55 (10A): 1100-274
- Špinar J, Vitovec J. Ticagrelor a studie PLATO. Kardiologická revue 2012; 13 (4): 254-257
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 130:2354-94.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32:2999-3054.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127:e362-425.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33:2569-619.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M for the PEGASUS investigators: Ticagrelor for Long-Term Secondary Prevention of Atherothrombotic Events in Patients with Prior Myocardial Infarction. NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. Am Heart J 2014; 167:437,444.e5.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation 2011; 123: 2736-2747
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2012; 126:e354-471.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34:2949-3003.

Dapagliflozin - antidiabetikum, snižující nejen glykémii

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a ICRC FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT2. Po jeho podání je snížena reabsorpce glukózy v proximálním tubulu. U osob s diabetem snižuje glykovaný hemoglobin o 0,5–1,0 % ve srovnání s placebem. Dapagliflozin snižuje tělesnou hmotnost, krevní tlak a kyselinu močovou. Je indikován pro monoterapii nebo kombinovanou terapii, včetně kombinace s metforminem či inzulinem.

Klíčová slova: dapagliflozin, inhibitory SGLT2, diabetes mellitus 2. typu

Úvod

Do klinické praxe v léčbě diabetes mellitus 2. typu se dostává další skupina léků – inhibitory SGLT2, nazývané glifloziny. Princip jejich působení je zcela neobvyklý, v klinické praxi zatím neužívaný. Jedná se o inhibici reabsorpce glukózy v ledvinách a tím zvýšené vylučování glukózy močí. Prvním lékem, který byl v Evropě registrován je dapagliflozin.

Mechanismus účinku

Dapagliflozin je velmi účinný, selektivní a reverzibilní inhibitor společného transportéru pro sodík a glukózu (sodium glucose co-transporter 2, SGLT2) (1). SGLT2 je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do krevního oběhu (takto je za normálních podmínek reabsorbováno až

180 g glukózy denně) (2). Reabsorpce glukózy z glomerulárního filtrátu probíhá u diabetes mellitus 2. typu (DM2) i při hyperglykémii. Dapagliflozin snižuje plazmatické koncentrace glukózy jak nalačno, tak postprandiálně inhibicí SGLT2, která vede k poklesu reabsorpce glukózy v ledvinách a ke zvýšení jejího vylučování močí (*obr. 1*). Toto vylučování přetrvává po celých 24 hodin a udržuje se po dobu trvání léčby. Množství glukózy odstraněné tímto mechanismem ledvinami závisí na koncentraci glukózy a hodnotě glomerulární filtrace. Obvykle se toto množství pohybuje mezi 40–80 g denně (3). Dapagliflozin nemá vliv na endogenní tvorbu glukózy jako reakci na hypoglykémii a účinkuje nezávisle na sekreci a účinku inzulinu. Glykosurie navozená dapagliflozinem je spojena s mírným snížením tělesné hmotnosti, lehkým zvýšením diurézy,

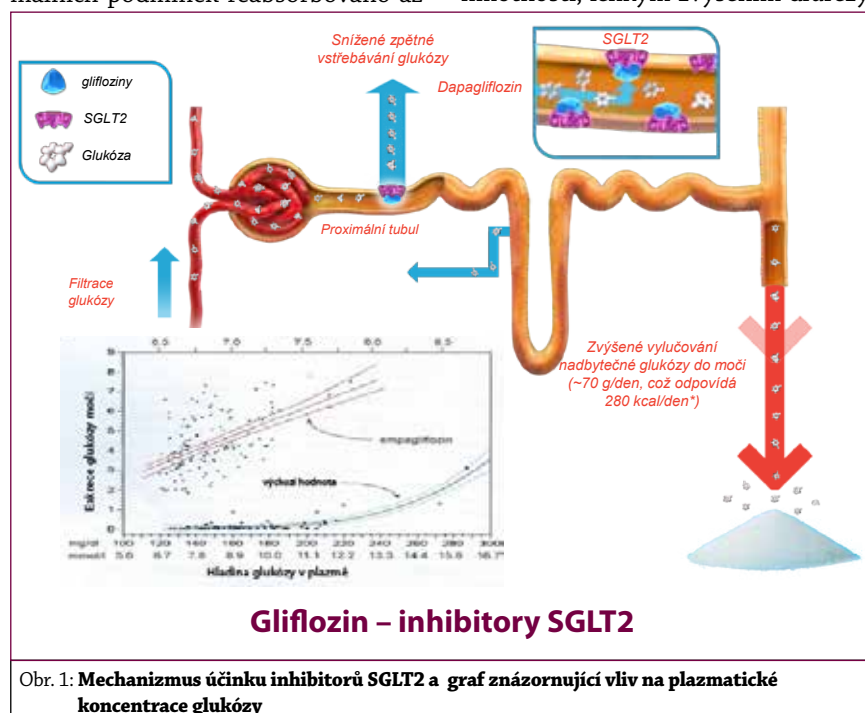
přechodně též natriurézou (4).

Dapagliflozin je prvním lékem z nové skupiny inhibitorů SGLT2. Působí zcela odlišným mechanismem účinku než jiné antidiabetické léky a lze je kombinovat prakticky se všemi ostatními antidiabetiky (5). Jeho podávání nevyvolává hypoglykémii (až 10× nižší incidence hypoglykémie ve srovnání se sulfonyleureou) a vede k mírnému poklesu tělesné hmotnosti a krevního tlaku (6, 7). Farmakokinetika umožňuje podávání jednou denně. Dapagliflozin je možné podávat u širokého spektra diabetiků 2. typu – od nemocných v iniciálním stadiu této choroby až po pacienty s delším trváním diabetu. Účinky dapagliflozinu jsou komplementární k jiným typům antidiabetické léčby, navíc jeho vliv na snížení hmotnosti a mírný diuretický účinek může částečně potlačit retenci tekutin a vzestup hmotnosti vyskytující se u některých pacientů léčených inzulinem. Jedná se nepochybně o další lék, který umožní individualizaci léčby u pacientů s DM2 tak, jak je zdůrazňována v současných doporučeních (8).

Indikace a kontraindikace k léčbě

Dapagliflozin je indikován k léčbě dospělých pacientů starších 18 let s DM2 ke zlepšení glykémie jako:

- monoterapie: pokud dieta a fyzická aktivita samotné neposkytují adekvátní kontrolu glykémie u pacientů, u kterých je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance
- součást kombinované léčby v kombinaci s jinými léčivými přípravky, které snižují hladinu glukózy včetně inzulinu, pokud tyto léčivé přípravky spolu



s dietou a fyzickou aktivitou neposkytují adekvátní kontrolu glykémie.

Kontraindikace je při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Dapagliflozin by neměl být podáván pacientům s diabetes mellitus 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Nedoporučuje se jej podávat pacientům se středně závažným až závažným poškozením funkce ledvin (pacient s clearancem kreatininu pod 60 ml/min/1,73 m²). Nedoporučuje se podávat pacientům, u kterých jsou podávána kličková diuretika, nebo pacientům s objemovou deplecí (např. gastrointestinální onemocnění). Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles TK vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko, např. pacienti léčení antihypertenzivy s anamnézou hypotenze nebo starší pacienti. U starších jedinců, kteří mají snížený pocit žízně, i mírná hypovolémie může zvýšit nebezpečí ortostatické hypotenze. Léčebné zkušenosti u pacientů ve věku 75 let a výše jsou omezené. Zkušenosti u pacientů se srdečním selháním ve třídě I-II podle NYHA jsou omezené a ve třídě III-IV neexistují žádné zkušenosti (9).

Bezpečnost a snášenlivost dapagliflozinu

Nejčastějším nežádoucím účinkem je infekce urogenitálního traktu. Průměrná incidence uroinfekce je celkem

4,3 %, u žen 7,7 % po 24 týdnech léčby. Mykotické infekce genitálu se vyskytují častěji u žen, incidence u léčené skupiny byla celkem v 4,8 %, u žen 6,9 % (10). Analýza výskytu kardiovaskulárních komplikací ve studiích II. a III. fáze neprokázala zvýšené riziko ve vztahu k terapii dapagliflozinem. Předpokládá se spíše pozitivní vliv snížením glykémie, hmotnosti, krevního tlaku a příznivým vlivem na diabetickou dyslipidémii. Zvýšení diurézy by mohlo napomáhat také léčbě pacientů s kardiální nedostatečností. Riziko hypoglykémie je při léčbě dapagliflozinem velmi malé. Léčba dapagliflozinem může mít za následek dyspepsie, průjem, nauzeu.

Klinické výsledky terapie dapagliflozinem

a) Vliv na HbA_{1c}

SGLT2 inhibitory příznivě ovlivňují HbA_{1c}, glykémii nalačno i postprandiální glykémii. Účinnost gliflozinů byla prokázána v monoterapii, v kombinaci s metforminem i jinými perorálními antidiabetiky a injekčně podávaným inzulínem. Kombinace s inzulínem je velmi výhodná, protože může být spojena s výrazným zlepšením kompenzace, ale také až s 30% redukcí dávek inzulínu a poklesem hmotnosti (11). Průměrné zlepšení HbA_{1c} při léčbě glifloziny se pohybuje od 0,5 do 1,0 % (12). V současné době máme k dispozici také několik prací porovnávajících gliptiny a glifloziny.

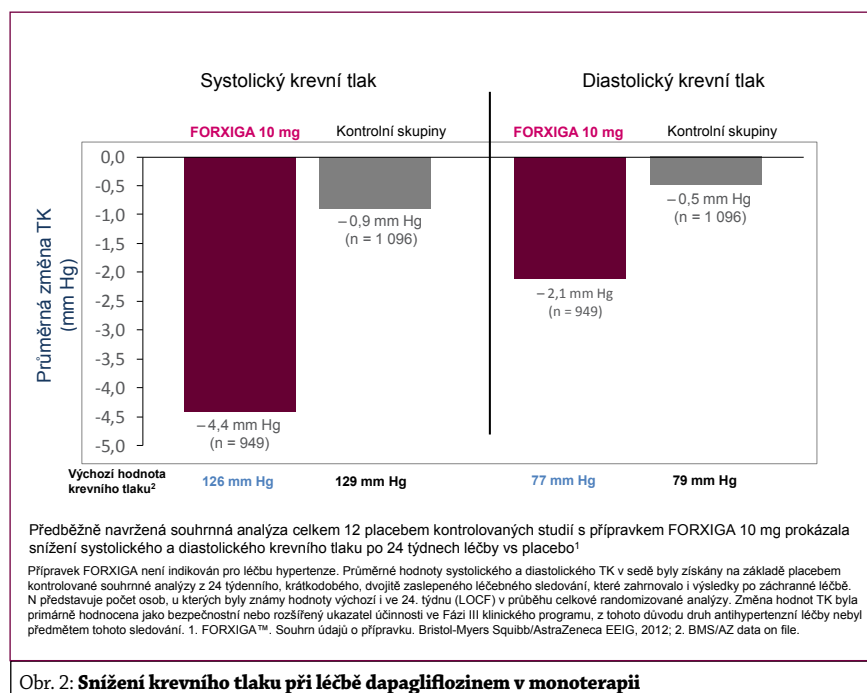
Výsledky srovnání sitagliptinu s glifloziny po přidání k metforminu ukázaly podobné nebo mírně významnější snížení HbA_{1c} a větší pokles glykémie nalačno u pacientů léčených glifloziny (13).

b) Vliv na ostatní složky metabolického syndromu

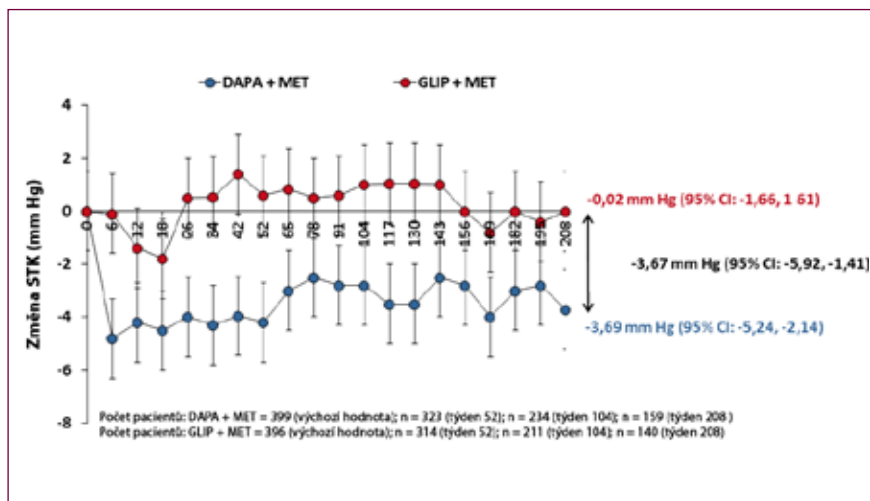
Samostatné snížení glykovaného hemoglobinu již nestačí. Od nových antidiabetik očekáváme minimální riziko hypoglykémie a příznivé ovlivnění dalších rizikových faktorů. Pokles tělesné hmotnosti činil ve studiích od 2,4 do 3,5 kg/12 týdnů terapie, přibližně dvojnásobek poklesu hmotnosti po placebu. V přímém srovnání terapie glipizidem a dapagliflozinem je rozdíl hmotnosti po 52 týdnech 4,7 kg, což je klinicky významné (14). Léčba SGLT2 inhibitory je ve studiích doprovázena poklesem hmotnosti v průměru od 2 do 2,5 kg (15). Dapagliflozin snižuje obvod pasu, objem viscerálního i podkožního tuku. Snižuje hladinu kyseliny močové, toto snížení se pohybuje přibližně mezi 5–17 % vstupních hodnot (16). Mírně zvyšuje HDL cholesterol a snižuje triacylglyceroly.

c) Dapagliflozin a krevní tlak

Snížení krevního tlaku při léčbě dapagliflozinem je dlouhodobé a je prokazatelné ve všech kombinacích s antidiabetiky i v monoterapii (obr. 2 a 3). Práce z roku 2013 ukázaly, že redukce systolického i diastolického krevního tlaku je přítomna i u pacientů s nedostatečným efektem léčby ACE inhibitory či dokonce i kombinací antihypertenziv – studiích, kde selhávala léčba diuretiky, kalciovými blokátory a centrálními adrenergními blokátory (17). Průměrný pokles systolického krevního tlaku během ambulantního 24hodinového monitorování ve 12. týdnu léčby 10 mg dapagliflozinu byl -9,6 mm Hg vs. -6,7 mm Hg po placebu a u diastolického tlaku -5,8 mm Hg po dapagliflozinu a -4,8 mm Hg po placebu. Nebyly zaznamenány závažné změny natrémie a kalémie, ojediněle se vyskytla ortostatická hypotenze. Mechanismus snížení krevního tlaku souvisí s diuretickým účinkem a poklesem hmotnosti. K výraznější dehydrataci pacientů ale nedochází a rovněž nedochází k ztrátám natria. Dále souvisí pokles krevního tlaku s remodelací nefronů a poklesem arteriální tuhosti. (tab. 1)



Obr. 2: Snížení krevního tlaku při léčbě dapagliflozinem v monoterapii



Obr. 3: Dlouhodobé snížení krevního tlaku při léčbě dapagliflozinem

Závěr

Inhibitory SGLT2, glifloziny, jsou novou třídou antidiabetických léků, z nichž první dapagliflozin je již vyu-

žíván v klinické praxi. Za předpokladu dobré funkce ledvin je možné glifloziny podat prakticky ve všech stádiích diabetu. Velmi výhodné je jejich použití

Tab. 1: Mechanismus snížení krevního tlaku

diuretický účinek
snížení BMI u obezity
remodelace nefronů
pokles arteriální tuhosti.

u pacientů léčených vysokými dávkami inzulinu. Díky příznivému vlivu na tělesnou hmotnost, arteriální hypertenzi a hyperurikemii mohou z jeho použití profitovat všichni pacienti s metabolickým syndromem. V porovnání s gliptiny snižují glifloziny výrazněji glykémii nalačno. V dohledné době očekáváme výsledky řady kardiovaskulárních studií s novými antidiabetiky, které mohou změnit současná doporučení včetně postavení SGLT2, tedy i dapagliflozinu.

LITERATURA

- Obermeier M, Yao M, Khanna A et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin, a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 405-414.
- Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75: 1272-1277.
- Kipnes M. Dapagliflozin: an emerging treatment option in type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drug* 2009; 18: 327-334.
- Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP et al. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 135-148.
- Škrha J. *Diabetologie*. Praha, Galén 2009, 417 s.
- Bhartia M, Tahrani AA, Barnett AH. SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 348-354.
- Katsiki N, Papanas N, Mikhailidis DP. Dapagliflozin: more than just another oral glucose-lowering agent? *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 1581-1589.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-1379.
- Kvapil M. Glifloziny: Inhibitory SGLT2. In Kvapil M (eds) *Diabetologie* 2013. Triton, Praha 2013.
- Kvapil M. Dapagliflozin – nová možnost pro terapii diabetes mellitus 2. typu. *Interní medicína pro praxi* 2015; 17(1): 42-44.
- Svačina Š. Jak se mění možnost léčby obězních diabetiků 2. typu. *Vnitř Lék* 2014; 60 (10): 902-907.
- Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D et al. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 453-467.
- Rosenstock J, Hansen L, Zee P et al. Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 376-383.
- Nauck MA et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52 week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015-2022.
- Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(2): 140-151.
- Hardy E, Rohwedder K, Hrubá V et al. Dapagliflozin, an SGLT inhibitor, reduces Serum Levels of Uric Acid in patients with Type 2 Diabetes. Presented at 71st American Diabetes Association Scientific Sessions; June 24-28, 2011; San Diego, CA, USA.
- Weber MA, Mansfield TA, Alessi F et al. Dapagliflozin for Reduction of Blood Pressure in Diabetic Patients Inadequately Controlled With Combination Antihypertensive Regimen. *Proc. Annual Meeting of the American Heart Association (AHA)*, Dallas, November 2013.

Empagliflozin: základní klinická charakteristika

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Empagliflozin je selektivní inhibitor kotransportéru SGLT2 v proximálním tubulu ledvin.

Tato látka má nejen antidiabetické působení se snížením glykémie, ale její dlouhodobé podávání vede i k redukci hmotnosti a snížení krevního tlaku. Jsou uvedeny základní klinické údaje.

Klíčová slova: empagliflozin, inhibitory SGLT2

Stručná charakteristika

Empagliflozin patří do nové skupiny látek selektivně inhibujících zpětné vstřebávání glukózy v ledvinných tubulech pomocí inhibice sodíko-glukozového kotransportéru 2 (SGLT2) (1). Dochází tak ke zvýšení glykosurie a poklesu glykémie. Tento kotransportér je lokalizován v S1 a S2 segmentu proximálního tubulu a zodpovídá za zhruba 90 % absorpce. SGLT1 naproti tomu má jen nízkou kapacitu a zodpovídá jen za 10 % reabsorpce. SGLT1 se nachází především v enterocytech tenkého střeva.

Empagliflozin je po dapagliflozinu

druhým představitelem této lékové skupiny. Výhodou empagliflozinu je vysoká selektivita k SGLT2 oproti SGLT1. Porovnání selektivity jednotlivých gliflozinů pro SGLT2 (tab. 1) (2).

Indikace

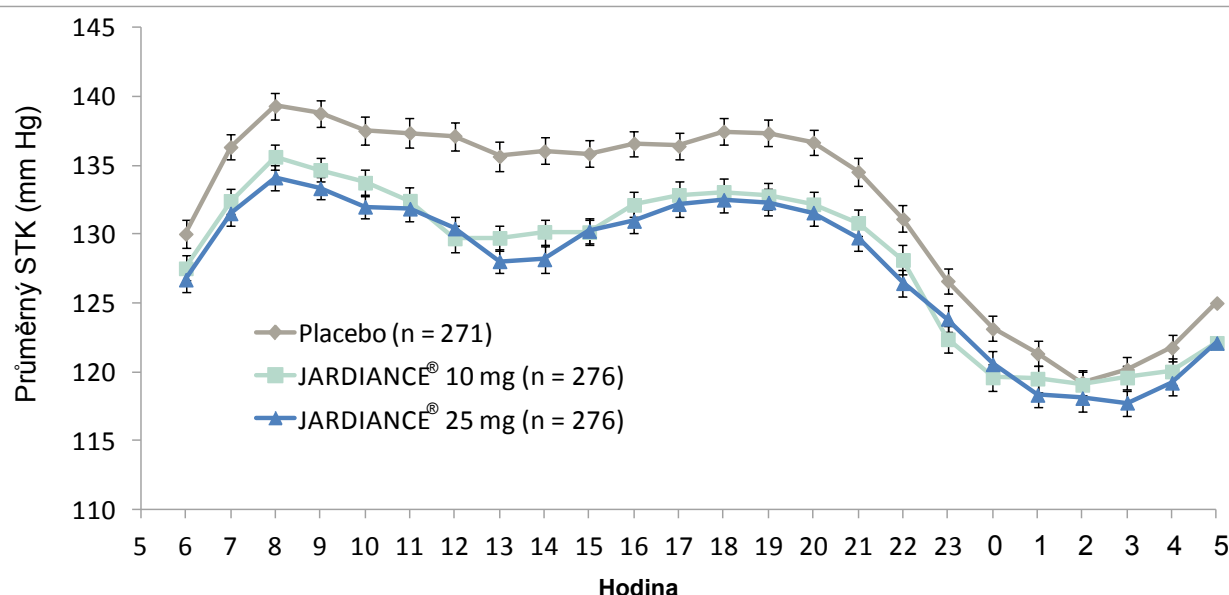
Léčba diabetu 2. typu v monoterapii v případě intolerance metforminu. Kombinační léčba s jinými přípravky snižujícími glykémii včetně inzulínu, pokud tato léčba spolu s nefarmakologickými opatřeními nepostačuje k adekvátní kontrole glykémie (podrobně viz SPC přípravku).

Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoliv z obsažených látek.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka pro monoterapii i kombinační léčbu je 10 mg 1× denně. V případě potřeby a dobrých ledvinných funkcí (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) lze podávat maximální dávku 25 mg 1× denně. Podávání u zvláštních populací viz SPC přípravku.



Tikkanen I, et al. Circulation. 2013;128:A14501 (2091-P).

‡JARDIANCE® není indikována ke snížení krevního tlaku
Změna krevního tlaku byla hodnocena jako bezpečnostní nebo výzkumný cíl v klinických studiích.

Obr. 1: Vliv empagliflozinu na systolický krevní tlak ve 12. týdnu

Tab. 1: Porovnání selektivity jednotlivých gliflozinů pro SGLT2 (2)

	IC ₅₀ (nM)		SGLT1/SGLT2
	SGLT2	SGLT1	
Empagliflozin	3,1	8 300	2 677,4
Dapagliflozin	1,2	1 400	1 166,7
Canagliflozin	2,7	710	263,0
Ipragliflozin	5,3	3 000	566,0
Tofogliflozin	6,4	12 000	1 875,0

Klinická účinnost

Empagliflozin vede ke snížení glykemií, k terapeutické glykosurii. Díky ztrátě glukózy jako energetického substrátu dochází k redukci tělesné hmotnosti. Snížení extracelulární tekutiny díky osmotické diuréze vede i k mírnému poklesu krevního tlaku. Na snížení TK se kromě současného poklesu BMI mohou podílet i některé další mechanismy (potenciálně i snížení aortální tuhosti).

Empagliflozin byl v klinických studiích srovnáván s placebem v monoterapii nebo v kombinační léčbě s dalšími antidiabetiky. Monoterapie v dávce 10 mg vedla po 24 týdnech léčby ke snížení HbA_{1c} o 0,74 % a vyšší dávka 25 mg ke snížení o 0,85 % ve srovnání s placebem (3). Pokles ve srovnáva-

cí větvi se sitagliptinem činil 0,73 %. Ve studii s dlouhodobým (76 týdnů) podáváním empagliflozinu v kombinaci s metforminem byl pokles HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě o 0,61 %, při dávce 25 mg o 0,73 % (4). Podobných výsledků bylo dosaženo v kombinaci empagliflozinu s inzulinem (5).

Antidiabetický účinek empagliflozinu může být částečně zprostředkován i dlouhodobým snížením tělesné hmotnosti (4,6). Snížení BMI však nebývá velké a pohybovalo se bez závislosti na dávce empagliflozinu mezi 2–2,2 kg.

Dlouhodobé podávání empagliflozinu vede i k mírnému poklesu krevního tlaku. Snížení klinického TK oproti placebu se pohybovalo 3,7–4,4 mm Hg, pokles diastolického TK činil oproti placebové větvi 1,4–2,0 mm Hg (4).

Obrázek 1 sumarizuje snížení 24hodinové TK při léčbě empagliflozinem (Jardiance) v dávce 10, resp. 25 mg.

Závěr

Empagliflozin je představitelem nové třídy antidiabetických léků, gliflozinů, se zcela novým a inovativním mechanismem účinku inhibicí SGLT2. Empagliflozin příznivě ovlivňuje glykémii u osob s diabetes mellitus 2. typu jak v monoterapii, tak v kombinaci s jinými antidiabetiky včetně inzulinu. Dlouhodobé podávání empagliflozinu vede současně i k mírnému snížení tělesné hmotnosti a krevního tlaku. Potenciální dlouhodobé snížení KV rizika v klinické praxi je v současné době ověřováno klinickými studiemi.

LITERATURA

- Slíva J, Prázný M: Empagliflozin (Jardiance). Farmakoterapie 2014, Supl. 2, 1-6.
- Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2014, 53, 213-25.
- Roden M, Weng J, Eilbracht J et al.: Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes mellitus : a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2013, 1, 208-19.
- Merker L, Haring HU, Christensen AV et al.: Empagliflozin for at least 76 weeks as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2014, 63, suppl. 1, A278, 1074-P
- Rosenstock J, Jelaska A, Wang F et al.: Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). Poster, 931, 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 23-27.9.2013, Barcelona.
- Kovacs CS, Veeraswamy S, Merker L et al.: Empagliflozin for 76 weeks as add-on to pioglitazone with or without metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2014, 63, suppl 1, A273.1055-P
- Tikkanen I, et al. Circulation. 2013;128:A14501, 2091-P

Ticagrelor - stručný lékový profil

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.¹, prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.²

¹Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno, LF MU a ICRC v Brně

²Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Předpoklad: Ticagrelor je orální, reverzibilní, přímý inhibitor receptoru pro adenosindifosfát (ADP) typu P2Y₁₂ a má rychlejší nástup účinku a více vyjádřenou antiagregační aktivitu než clopidogrel. Ticagrelor má prokázaný účinek na snížení ischemických příhod jeden rok po akutním infarktu myokardu ve studii PLATO. Jeho efekt v delším časovém období zkoumala studie PEGASUS-TIMI 54, která prokázala, že léčba ticagrelorem více jak jeden rok po infarktu myokardu snižuje riziko úmrtí na infarkty myokardu a cévní mozkové příhody s mírným zvýšením velkých krvácení.

Klíčová slova: ticagrelor, infarkt myokardu, sekundární prevence

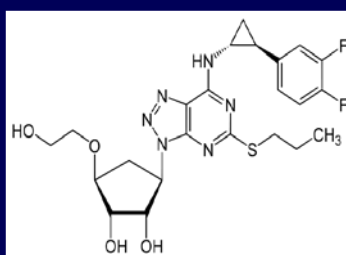
Základní charakteristika

Ticagrelor je perorálně účinné protidestičkové léčivo; chemickou strukturou patří mezi cyklopentyl-triazolo-pyrimidiny (CPTP) (není tedy thienopyridin!) (obr. 1).

Mechanismus jeho antiagregačního účinku spočívá stejně jako u thienopyridinů (clopidogrel, prasugrel) ve vazbě na destičkový receptor P2Y₁₂ pro ADP s následnou bloádou aktivace trombocytů zprostředkované ADP (obr. 2).

Na rozdíl od thienopyridinů působí ticagrelor přímo, bez nutnosti konverze na aktivní metabolit, a blokáda aktivace destiček vyvolaná ticagrelorem je reverzibilní (1). Ticagrelor má rychlý nástup účinku, po perorálním podání iniciační dávky 180 mg pacientům se

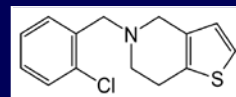
reverzibilní
- deriváty adenosinu



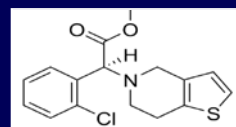
ticagrelor

ireverzibilní
- deriv. thienopyridinu

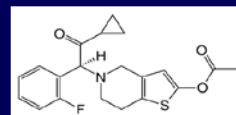
ticlopidin



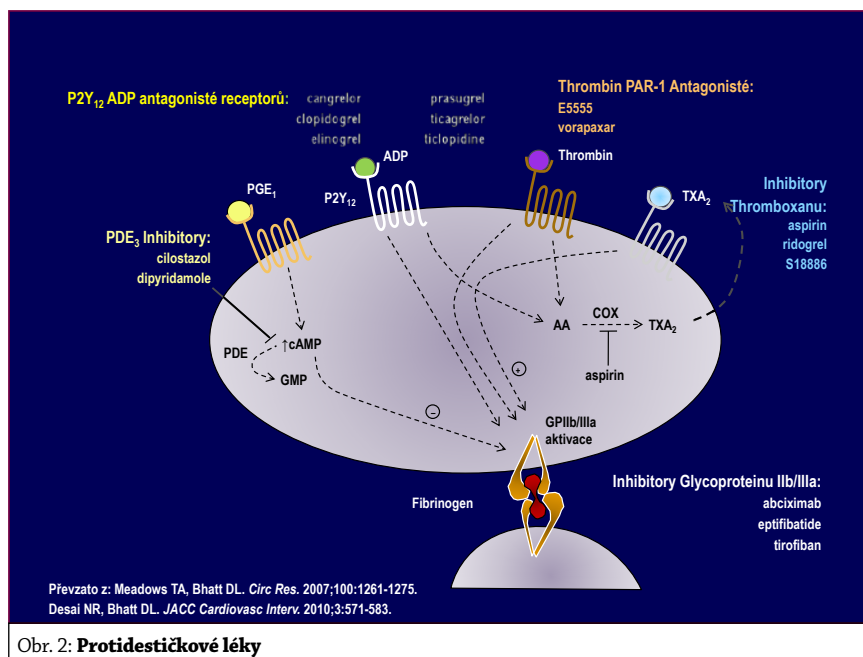
clopidogrel



prasugrel



Obr. 1: Inhibitory receptoru P2Y₁₂ pro ADP



Obr. 2: Protidestičkové léky

stabilizovanou ICHS léčeným ASA dochází po 30 minutách k průměrné inhibici agregace krevních destiček v rozsahu přibližně 41 %, maxima (asi 89 %) je dosaženo za 2–4 h, účinek přetrvává 2–8 h (2–3).

Ticagrelor se po perorálním podání rychle absorbuje. Příjem stravy významně neovlivňuje C_{max} ani AUC ticagreloru ani aktivního metabolitu. Obě látky se silně vážou na plazmatické proteiny (>99,7 %). Po podání radioaktivně značeného ticagreloru se jeho větší část aktivity vylučuje z organismu stolicí, menší část močí. Průměrný eliminační poločas je asi 7 h pro ticagrelor a 8,5 h pro aktivní metabolit.

Vedlejší účinky

Vedlejší účinky nejsou časté a mohou zahrnovat kromě zvýšeného rizika krvácení i pocit dušnosti. Po zahájení léčby se v prvním týdnu mohou ojediněle vyskytnout bradyarytmie (pauzy do 3 sec). U menšího procenta osob se může vyskytnout i kožní vyrážka a svědění. Ticagrelol by neměl být podáván osobám se zvýšeným rizikem bradykardie.

Indikace

Ticagrelol je indikován v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) k prevenci atherotrombotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem [(nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu bez elevace segmentu ST nebo infarkt myokardu s elevací segmentu ST, včetně pacientů léčených konzervativně a pacientů, kteří byli ošetřeni perkutánní koronární intervencí (PCI) nebo jsou po koronárním arteriálním bypassu (CABG)].

Kontraindikace

Mezi kontraindikace podání ticagreloru patří přecitlivělost na složky přípravku, aktivní patologické krvácení, anamnéza nitrolebního krvácení, střední až závažné poškození jater, souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. s ketokonazolem, klarithromycinem, nefazodonem, ritonavirem a atazanavirem).

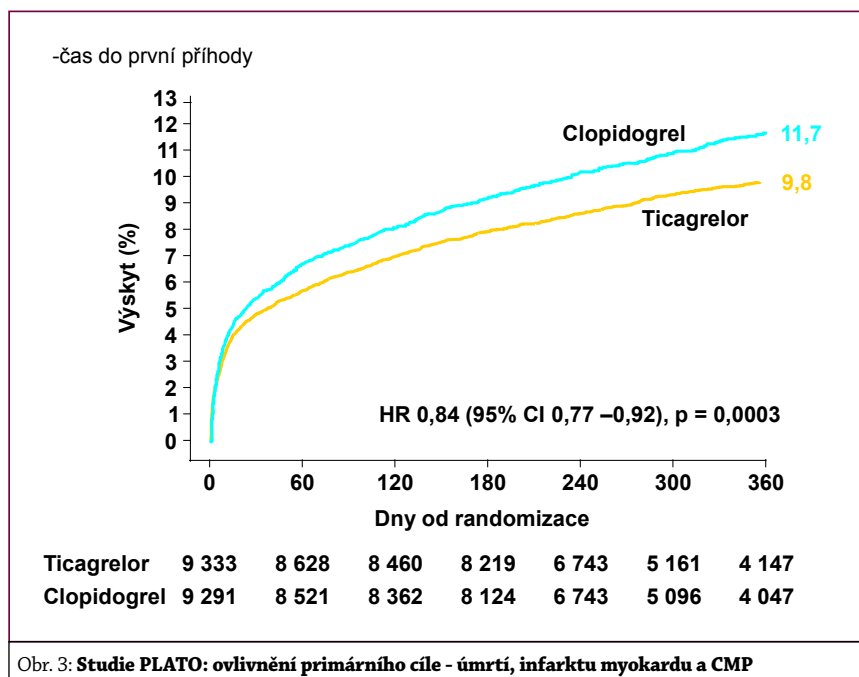
Podávání ticagreloru pacientům se zvýšeným rizikem krvácení se má zvažovat pouze pokud příznivý efekt prevence ischemických příhod převáží nad rizikem závažného krvácení. To se týká zejména pacientů se sklonem ke krvácení (např. kvůli nedávnému úrazu, nedávno prodělané operaci, nedávnému nebo opakovanému gastrointestinálnímu krvácení nebo aktivnímu peptickému vředu); kteří současně užívají další léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko krvácení, včetně perorálních antikoagulancií, NSAID atd.

Pokud má pacient podstoupit plánovanou operaci a antiagregační účinek není žádoucí, je vhodné ticagrelol vysadit 7 dní před výkonem. Opatrnost se doporučuje u pacientů s bronchiálním astmatem a/nebo CHOPN, u pacientů se středně závažným a závažným poškozením funkce ledvin a u pacientů s hyperurikémií.

Dávkování

Počáteční dávka jsou dvě tablety ve stejnou dobu (nárazová dávka 180 mg). Po této počáteční dávce je obvyklá dávka jedna tableta 90 mg dvakrát denně.

ischemické příhody je aktivace destiček – tvorba trombu. Kyselina acetylsalicylová má prokázanou účinnost na snížení trombotických příhod, proto je doporučována po infarktu myokardu do

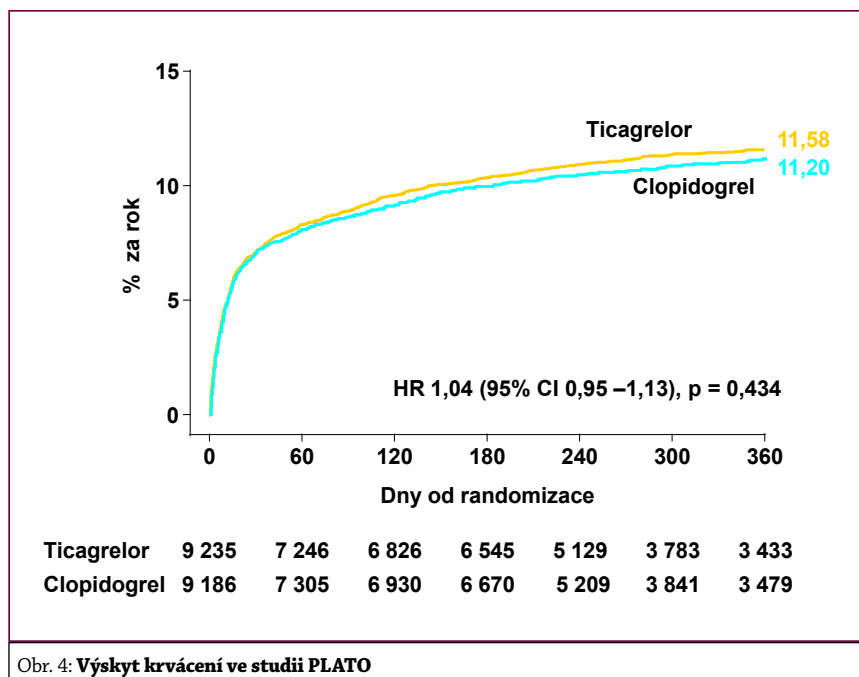


Ticagrelol ve velkých klinických studiích

Infarkt myokardu je stále jedna z velmi závažných diagnóz. Díky systému primární péče ale stále více lidí s infarktem myokardu přežívá a jsou ve významném ohrožení recidivy. Proto je na tyto nemocné cíleně zaměřena intenzivní sekundární prevence. Jedním ze základních mechanismů další

dlouhodobé léčby. Přidání ticagreloru – inhibitoru P2Y₁₂ receptoru ke kyselině acetylsalicylové za účelem snížení trombotických příhod do jednoho roku po akutním infarktu myokardu bylo sledováno ve studii PLATO (4–6).

Do studie PLATO bylo zařazeno 18 624 nemocných po akutním infarktu myokardu, kteří byli randomizováni na clopidogrel (300–600 mg úvodní



dávka, 75 mg udržovací dávka) a ticagrelor (180 mg úvodní dávka, 90 mg 2x denně udržovací dávka). Pacientům bylo doporučeno, aby současně užívali kyselinu acetylsalicylovou. Studie probíhala v 862 centrech ve 43 zemích a nábor byl zahájen v říjnu 2006 a ukončen v červnu 2008. Sledování nemocných bylo do února 2009.

Ovlivnění primárního cíle ve studii PLATO – kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody ukazuje *obrázek 3*.

Ovlivnění primárního bezpečnostního cíle (výskyt krvácení v obou skupinách) je sumarizováno na *obrázku 4*. Jak je patrné, mezi clopidogrelovou a ticagrelovou větví nebyly pozorovány významné rozdíly ve výskytu krvácení.

Na základě těchto výsledků jsou inhibitory P2Y₁₂ receptoru doporučovány po dobu 12 měsíců jak v amerických, tak v evropských doporučeních (7–10).

O další významné studii PEGASUS TIMI 54 je podrobně referováno na jiném místě.

Závěr

Ticagrelor je účinný orální, reverzibilní, přímý inhibitor receptoru pro adenosindifosfát (ADP) typu P2Y₁₂ s rychlým nástupem účinku a výraznou antiagregační aktivitou. Klinické studie s ticagrelorem prokázaly jeho účinky na snížení ischemických příhod v sekundární prevenci u osob po infarktu myokardu.

LITERATURA

1. Bultas J.: Ticagrelor. Remedia 2011; 21 (2): 116-125
2. Penka M.: Antikoagulační a antiagregační léčba – základní principy. Kardiolog Rev 2012, 14(2): 63-67
3. Penka M.: Máme dnes lepší antitrombotika? Kardiolog Rev 2012, 14(2): 62
4. Scirica BM, Vannoni CH, Emanuelsson H et al. The incidence of arrhythmias and clinical arrhythmias events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO trial. JACC 2010; 55 (10A): 1100-274
5. Špinar J., Vitovec J.: Ticagrelor a studie PLATO. Kardiologická revue 2012; 13 (4): 254-257
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57.
7. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 130:2354-94.
8. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32:2999-3054.
9. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127:e362-425.
10. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33:2569-619.

Ohlédnutí za konferencí v Mariánských Lázních

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., MUDr. Barbora Nussbaumerová, PhD.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň



Slavnostní zahájení konference v Mariánských Lázních

Ve dnech 2. – 4. října 2014 se v prostorách společenského domu Casino v krásném prostředí Mariánských Lázní již potřetí konala konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH), pracovní skupiny (PS) Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti (ČKS) a PS Srdeční selhání ČKS.

Program konference zahájili ráno 2. října prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc. a prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., za Českou společnost pro hypertenzi, prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc., předsedkyně PS Preventivní kardiologie ČKS, prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc., předseda PS Srdeční selhání ČKS a MUDr. Pavel Knára, představitel Léčebných lázní Mariánské Lázně, a.s.

První blok měl název „Kontrola hypertenze v populaci, těžká a rezistentní hypertenze“. Byly zde prezentovány zejména výsledky studií EUROASPIRE I-IV, kde byla opakovaně prokázána neuspokojivá kontrola arteriální hypertenze a ostatních rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob u osob s anamnézou ischemické choroby srdeční nebo cévní mozkové příhody. Dále mj. zazněly první výsledky nedávno zahájené populační studie Kardiovize 2030, probíhající v Brně. Další blok byl věnován rezistentní hypertenzi a především problémům adherence k léčbě arteriální hypertenze, která je velmi často

důvodem domnělé rezistence na léčbu.

V sekci věnované velmi aktuálnímu tématu renální denervace byly především prezentovány výsledky české multicentrické randomizované studie PRAGUE-15, která ukázala srovnatelný efekt renální denervace a posílení farmakologické léčby spironolaktonem; tato významná studie byla publikována v časopisu Hypertension. Práce doc. Václavíka a kol. rovněž ukázala na menším souboru výrazný efekt spironolaktonu ve srovnání s denervací. V diskusi pak bylo rozebráno aktualizované stanovisko České společnosti pro hypertenzi, které ve světle negativních výsledků, zejména studie SYMPPLICITY HTN-3, doporučuje provádět renální denervaci výhradně v rámci vědeckých studií schválených etickou komisí; tuto metodu nelze nabízet nemocným jako léčebnou možnost, protože data o její účinnosti jsou nedostatečná.

Následoval blok PS Preventivní kardiologie „Možnosti zlepšení stratifikace rizika u pacientů s intermediárním rizikem: personalizace léčby aterosklerózy“, kde zazněla sdělení o měření tepenné tuhosti (J. Filipovský), zobrazovacích metodách aterosklerózy (A. Linhart), indexu kotník-paže (P. Wohlfahrt) a o nových biochemických markerech aterosklerózy (H. Vavrková).

V bloku kazuistik byly prezentovány neobvyklé nálezy u nemocných s hypertenzí – ty jako obvykle vyvolaly živou diskusi. Další program byl věnován měření krevního tlaku (TK), kde bylo v několika přednáškách rozebráno ambulantní monitorování TK a dále zaznělo první výsledkové sdělení plzeňského pracoviště o automatickém měření TK ve zdravotnickém zařízení bez přítomnosti zdravotnického personálu (J. Mlíková - Seidlerová).

V dalším bloku PS Preventivní kardiologie zazněla zejména přednáška J. Bruthanse a kol. na téma Recentní trendy morbidit a mortalit na ischemickou chorobu srdeční v České republice a predikce dalšího vývoje. Tato práce ukázala, že pokles kardiovaskulární morbidit a mortalit, znamenáný kontinuálně od 80. let, dosud pokračuje ve věkové skupině do 55 let, ale zpomaluje se ve skupině od 55 do 74 let a nad 75 let se již zcela zastavil. Další souhrnná sdělení se věnovala kardiovaskulárnímu riziku ve vztahu k poruše glukózového metabolismu (H. Rosolová) a k předčasně poruše ovariální funkce (R. Cífková). Výsledkové sdělení O. Mayera jr. bylo věnováno dosud málo prozkoumané problematice matrix gla-proteinu (bílkoviny regulující depozici vápníku do cévní stěny) ve vztahu k morbiditě a mortalitě. Pacienti s chronickou stabilizovanou vaskulární chorobou, kteří měli vysoké hodnoty zmíněného proteinu, vykazovali signifikantně nezávisle zvýšené riziko celkové i kardiovaskulární pětileté mortality.



Auditorium ve společenském domě Casino



Slavnostní vyhlášení nejlepších publikací mladých autorů

Páteční program byl oživen diskusí na téma antihypertenzní léčby v perioperačním období u hypertonika. Oba hlavní řečníci (M. Solař, I. Řiháček) přednesli zajímavá sdělení, podložená argumenty a osobní zkušeností, přičemž první autor obhajoval stanovisko, že léčba má být ponechána, zatímco druhý autor zastával opačný názor.

V sekci PS Srdeční selhání zazněly vyzvané přednášky na téma Kardiorennální syndrom (J. Špinar), Kardiiohepatální syndrom (O. Ludka), CHOPN a srdeční selhání (J. Vítovec) a Plicní hypertenze a srdeční selhání (I. Málek).

Slavnostnímu bloku České společnosti pro hypertenzi předsedali J. Filipovský, R. Cífková a J. Widimský jr. Byly předány ceny za nejlepší publikace mladých autorů a také představeno nové, již čtvrté vydání české monografie Hypertenze, které vyšlo u příležitosti této konference a bylo zde také pokřtěno. Autorský kolektiv pod vedením prof. J. Widimského jr. a prof. Widimského sr. vytvořil ucelené dílo o problematice hypertenze s rozsahem bezmála 600 stránek. Vyzvanými přednášejícími na slavnostním bloku byli členové výboru, kteří v roce 2014 oslavili životní jubileum: prof. Hana Rosolová („Příspěvek plzeňského pracoviště k preventivní kardiologii“) a prof. Aleš Linhart („Sport a hypertenze“).

Program byl zpestřen vystoupením významných zahraničních hostů. V prvním sdělení hovořil prof. Stéphane Laurent z Paříže, bývalý prezident Evropské společnosti pro hypertenzi, významný farmakolog a hyper-

tenziolog, na téma „Large artery remodelling and stiffness in hypertension: measurements and drugs“. Dalším hostem byl prof. Gérard London, přední světový nefrolog českého původu a jeden z průkopníků studia tepenných vlastností u hypertenze a ledvinového selhání, se sdělením „Hypertenze a chronické onemocnění ledvin“. Třetím hostem byl prof. Jan A. Staessen z Belgie, autor mnoha zásadních publikací, např. z oblasti měření krevního tlaku, prognózy a populačních aspektů hypertenze, s přednáškou „Salt reduction in the general population – recommendation to be taken cum grano salis“.

Interdisciplinární pojetí problematiky spánkové apnoe z pohledu pneumologa a otorhinolaryngologa představili za předsednictví M. Součka a J. Mlíkové-Seidlerové kolegové z Kliniky pneumologie a ftizeologie



Zahraniční host prof. Stéphane Laurent

a Otorhinolaryngologické kliniky FN a LF v Plzni K. Plicková a D. Slouka. Autoři shrnuli 15leté zkušenosti s chirurgickou péčí i konzervativní léčbou pacientů se syndromem spánkové apnoe. Podali souhrnný přehled vývoje chirurgického přístupu, současných možností a souhrn managementu spolupráce v Centru pro dýchání a spánek při FN Plzeň.

Konference byla zakončena atraktivní sekcí „Žhavé novinky v terapii – HOTLINES“. Proběhla již tradičně v sobotu a na její přípravě se podílela také pracovní skupina ČKS Kardiovaskulární farmakoterapie. Zazněly zde mj. příspěvky o nové léčbě dyslipidemií pomocí inhibitorů PCSK9 (H. Rosolová), o současném postavení inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4 v léčbě diabetu (J. Špinar), výsledky studií PARADIGM HF (J. Bělohlávek), STABILITY a SOLID (A. Linhart), POISE-2 (P. Janský), CORAL a ASTRAL (V. Monhart), výsledky projektu Györgyi (J. Widimský jr.) a nové analýzy starších studií ADVANCE (R.



HOTLINES: prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

Cífková) a HYVET (J. Filipovský).

Součástí konference byla také sekce pro nelékařské pracovníky, již se zúčastnily všeobecné sestry, nutriční terapeutky, fyzioterapeuti, laborantky a další. Tito pracovníci hrají důležitou roli v péči o nemocné s chronickým kardiovaskulárním onemocněním a také v prevenci těchto nemocí. Hojná účast na této sekci, která byla poprvé zorganizována právě v Mariánských Lázních v roce 2006, svědčí o její užitečnosti.

Program konference byl tedy pestrý a každý z účastníků, který se zajímá o hypertenzi, srdeční selhání, kardiovaskulární prevenci a léčbu chronických stavů, si v něm našel zajímavá témata. Rovněž společenský program byl účastníky dobře přijat. Můžeme se proto těšit na další ročník konference, která se koná ve dnech 1. – 3. října 2015 v Mikulově.

ESH Hypertension Summer School Varna, Bulharsko, 20.–26. září 2014

MUDr. Pavel Šulc¹, MUDr. Maria Holická²

¹Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

²Interní kardiologická klinika, FN Brno Bohunice a LF Masarykovy Univerzity, Brno

Ve dnech 20.–26. září 2014 jsme se zúčastnili vzdělávací akce ESH pod názvem „ESH Summer School 2014“, která se tentokrát konala ve Varně v Bulharsku. Akce se zúčastnilo celkem 59 mladých lékařů nejen z většiny evropských zemí, ale také z Argentiny, Izraele, Sýrie či Libanonu, přičemž v průměru byli přítomni dva vybraní adeпти zastupující každou zemi. Z České republiky jsme byli vybráni výborem České společnosti pro hypertenzi, cestovní náklady hradil Nadační fond pro Vaše srdce, náklady na pobyt hradí ESH.

Odborný program probíhal formou přednášek, které byly prezentovány předními evropskými odborníky. Sdělení byla zaměřena na nejrůznější aspekty arteriální hypertenze.

Během akce jsme získali mnoho cenných informací v daném oboru

s aktuálním pohledem na diagnostické a léčebné postupy. Jako nejzajímavější témata uvádíme například roli molekulární genetiky, vliv arteriální tuhosti či vegetativního nervového



Účastníci Letní školy hypertenze

systemu na rozvoj hypertenze, zmíněna byla také aktuální epidemiologická data.

Přednáškové bloky byly doplněny postery a ústními sděleními našich mladých kolegů, díky kterým jsme se mohli seznámit s výzkumnými záměry předních evropských pracovišť.

Během akce se nám podařilo navázat řadu kontaktů a zahájit tak širší spolupráci v oblasti výzkumu.

Odborný program byl doplněn několika kulturními akcemi, během

kterých jsme navštívili zajímavé, historicky unikátní lokality, spojené s místní i evropskou historií. Některé navštívené lokality jsou datovány až do mladší doby kamenné, jiné odrážejí období vlivu Byzantské říše i posledních bulharských carů.

Za bravurní organizaci této akce děkujeme celému organizačnímu výboru v čele s jejími

odbornými garanty, kterými byly prof. Yotov a prof. Cífková.

Jedná se o unikátní školící akci, kterou lze doporučit všem mladým lékařům zainteresovaným v problematice arteriální hypertenze a její léčby.

Významné životní jubileum profesorky Renaty Cífkové



prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

V dubnu letošního roku oslavila významné životní jubileum prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., významná osobnost mezinárodní i české kardiologie a hypertenziologie.

Jsem rád, že mohu při této příležitosti stručně shrnout a připomenout aktivity prof. Cífkové a navíc přidat i pár osobních postřehů.

Po absolvování gymnázia a Fakulty všeobecného lékařství v Praze nastoupila jubilantka v roce 1980 na studijní pobyt do IKEMU v rámci interní aspirantury. V roce 1984 složila úspěšně atestaci z vnitřního lékařství I. stupně. Po úspěšném obhájení kandidátské práce v roce 1986 v oboru vnitřní lékařství/kardiologie se dr. Cífková stala odbornou asistentkou v Institutu pro doškolování lékařů a farmaceutů v Praze. V roce 1988 úspěšně složila atestaci z vnitřního lékařství II. stupně. V letech 1989–1992 pracovala dr. Cífková v kanadském Newfoundlandu, v Memorial University St. John's. Po návratu v roce 1992 nastoupila na pracoviště preventivní kardiologie IKEM, kde pracovala ve funkci přednosty. V roce 2004 úspěšně habilitovala v oboru vnitřní lékařství 1. LF UK v Praze (název habilitační práce: Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění v České republice). V roce 2006 doc. Cífková složila atestaci z kardiologie a tři roky poté byla v roce 2009 jmenována profesorkou pro obor vnitřních nemocí. Od roku 2010 pracuje prof. Cífková ve funkci vedoucí

Centra kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTN a II. interní kliniky 1. LF UK a VFN, ICRC, FN u sv. Anny, Brno.

Hlavní oblastí odborného zájmu prof. Cífkové byla a je arteriální hypertenze - epidemiologie, klinické studie, orgánové postižení - prevence, dále epidemiologie kardiovaskulárních nemocí, preventivní kardiologie a angiologie. V této problematice publikovala velké množství domácích a mezinárodních prací v renomovaných časopisech s impakt faktorem. Velmi známé jsou její epidemiologické studie v ČR v rámci projektu MONICA, které jsou hojně citovány doma i v zahraničí.

Prof. Cífková absolvovala mezinárodní evropskou školu hypertenze a je nositelem titulu Clinical Hypertension Specialist Evropské společnosti pro hypertenzi i Fellow of the European Society of Cardiology (FESC). Díky svým aktivitám byla prof. Cífková zvolena v roce 1997 do výboru Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH), kde od roku 1999 do roku 2005 pracovala ve vysoce prestižní funkci sekretářky. Od roku 2005 je členkou výboru ESH pro edukační aktivity a významně se podílí na organizaci týdenních letních i zimních hypertenzních kurzů/škol ESH. Díky těmto aktivitám bylo možno prosadit účast na letní či zimní škole pro hypertenzi pro řadu mladších členů České společnosti pro hypertenzi.

Od roku 2002 je prof. Cífková oblastní zástupce ČR ve World Hypertension League. V období 2012–2014 vykonávala jubilantka funkci předsedkyně pracovní skupiny Hypertension and the Heart a od roku 2014 pracuje ve funkci místopředsedkyně ESC Council on Hypertension.

Prof. Cífková byla a je velmi aktivní i v tuzemských odborných společnostech, jak dokládá následující seznam:

Česká společnost pro hypertenzi

1997–2005 předsedkyně

2005–2010 místopředsedkyně

2011 pokladník

Česká kardiologická společnost

1994–2000 člen výboru Pracovní skupiny preventivní kardiologie

2000–2002 člen revizní komise ČKS

2005 člen výboru Pracovní skupiny preventivní kardiologie

2009–2013 předsedkyně Pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS

2013 místopředsedkyně Pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS
Česká společnost pro aterosklerózu

1997–2005 člen výboru

2005–2011 člen revizní komise

2011 pokladník

Za svou činnost obdržela prof. Cífková i velké množství následujících vyznamenání a cen:

1979–1980 studentské vědecké konference

1984 udělení Libenského medaile za vítězství na Dnu mladých výzkumníků

1987 Travel Grant for Young European Investigators 3rd European Meeting on Hypertension, Milan, Italy

1992 Canadian Hypertension Society Trainee/Travel Award

1999 Honorary Visiting Professor, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

2001 Prusíkova cena České angiologické společnosti JEP za nejlepší publikovanou práci

2003 Čestné členství Maďarské společnosti pro hypertenzi

2005 Prusíkova cena České angiologické společnosti JEP za nejlepší publikovanou práci v roce 2004

2005 Čestné členství Slovenské společnosti pro hypertenzi

2008 Čestné členství Polské společnosti pro hypertenzi

2009 Cena Petera Sleighta za mimořádný přínos výzkumu, vzdělání a vedoucí postavení v oblasti hypertenze a prevence kardiovaskulárních onemocnění (uděluje Evropská společnost pro hypertenzi)

2010 Čestné členství České angiologické společnosti JEP

2011 Cena veřejnosti MZ ČR za nejlepší medicínský výzkum

2011 Prusíkova cena České angiologické společnosti JEP za nejlepší publikovanou práci v roce 2010

2014 Čestné členství Rumunské společnosti pro hypertenzi

Prof. Cífková byla či je i členkou redakční rady následujících odborných zahraničních i domácích časopisů:

Journal of Hypertension

Journal of Human Hypertension

Blood Pressure

Kidney and Blood Pressure Research

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation

Applied Clinical Trials

Cor et Vasa |

Kardiologie pro primární péči (dříve Kapitoly z kardiologie)

Hypertenze a kardiovaskulární prevence

zaniklé časopisy:

JACC-CZ

Circulation-CZ

Hypertenze (šéfredaktorka)

Dovolte mi na závěr říci pár osobních poznámek. Jsem rád, že se s prof. Cífkovou setkávám a spolupracuji již řadu let ať již v rámci člena komise vědecké rady MZ ČR či výboru České společnosti pro hypertenzi. Prof. Cífková byla důležitou „hybnou silou“ při zakládání samostatné České společnosti pro hypertenzi (ČSH) v roce 1997 a stala se také první předsedkyní výboru tohoto nově ustaveného orgánu. Rád vzpomínám i na naši dlouholetou spolupráci v přípravném organizačním výboru Mezinárodního hypertenzního sjezdu (ISH/ESH) v Praze v roce 2002. Dodnes je tento kongres s účastí téměř 8000 osob považován za největší kardiologickou akci pořádanou na území České republiky.

Není žádným tajemstvím, že prof. Cífková je příjemnou společnicí se smyslem pro humor. Jen málokdo ví, že výborně plave (v mládí závodně) a lyžuje. Osobně si vážím jejího smyslu pro konstruktivní analýzu a neutuchající elán nezištně pracovat ve výboru ČSH.

Na závěr bych chtěl jménem výboru České společnosti pro hypertenzi poděkovat profesorce Cífkové za vše, co učinila pro rozvoj hypertenze, epidemiologie a preventivní kardiologie v České republice.

Milá Renato, do dalších let Ti všichni přejeme vše dobré a těšíme se na společnou oslavu v blízké budoucnosti!

*Za výbor ČSH
prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.*

Významné životní jubileum profesora Jiřího Widimského seniora



prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.

Když se Jiří Widimský 31. března 1925 v Plzni narodil, daly mu sudičky do vínku mimořádné nadání, píli, houževnatost, fenomenální paměť a formulační schopnosti. Tyto dary pozdější profesor Widimský rozvíjel, jak při studiu na klasickém gymnáziu v Plzni, tak při studiu na Lékařské fakultě Karlovy univerzity v Praze, kde v roce 1950 „sub summis auspiciis“ promoval. Jsme rádi, že mu tyto „dary“ jako nestorovi české kardiologie zůstaly plně zachovány i do dnešních dnů.

Při setkání s profesorem Widimským při příležitosti jeho 90. narozenin překvapila neuvěřitelná duševní svěžest a aktivita. Svědčí pro to seznam prací publikovaný od jeho osmdesátin, tedy za posledních deset roků, stejně jako jeho současně vyslovené přání, že by si jako dárek přál k životnímu jubileu barevnou tiskárnu k počítači. A tak jak známe píli pana profesora, tak tento dárek určitě bude plně využit a vytížen. Budeme se tedy moci i nadále těšit na „moudra“ z jeho pera. Souhrnně byla publikační činnost prof. Widimského přehledně vyčíslena zhodnocena při oslavách jeho osmdesátin, proto dnes podáváme jen stručný přehled prací za uplynulých 10 roků.

Celá profesní minulost prof. MUDr. Jiřího Widimského, DrSc.,

FESC, FAHA, FCMA je spojena s výzkumnými ústavy v krčském areálu od Ústavu chorob oběhu krevního (ÚCHOK) po dnešní Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM) a Institutem pro další vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ), kde dosud na část úvazku pracuje. V letech 1970–1993 zastával funkci vedoucího subkatedry kardiologie IPVZ a významně přispěl k výchově celé generace kardiologů. Prof. Widimský patřil a patří k náročným examinatorům a u posluchačů budil vždy respekt svou perfektní znalostí a interpretací jednotlivých klinických studií. Jeho náročnost při atestacích z kardiologie jistě přispěla k vysoké úrovni české kardiologie a kardiologů.

Jeho prvotní vědecký zájem se soustředil na problematiku juvenilní hypertenze a hyperkinetické cirkulace. Možnost využití invazivních katetrizačních metod přeměňovala zájem prof. Widimského na studium plicní cirkulace a příčin vzniku cor pulmonale. Výsledky studií celé pracovní skupiny byly podkladem pro vznik „pražské školy plicní cirkulace“ a využity při uspořádání několika symposií o plicní cirkulaci.

Vedle čestných členství v domácích odborných společnostech byl profesor Widimský vzhledem k mezinárodnímu přínosu zvolen do výboru European Society of Cardiology (1976–1994), z toho v r. 1980–1984 jako viceprezident. Z dalších mezinárodních funkcí charakterizuje široké rozmezí zájmů jubilanta i zvolení prezidentem Evropské společnosti pro patofyziologii dýchání v letech 1974–1976 a jmenování konsultantem WHO (1974–1984). Jeho dlouholeté zkušenosti v oblasti postgraduálního vzdělávání odráží i delegování prof. Widimského do Evropského výboru pro specializaci v kardiologii Evropské unie (EU).

Do začátku šedesátých let také spadá naše první setkání, kdy jsem jako mladý sekundář na III. interní klinice dnešní VFN a 1. LF UK, Pra-

ha byl vyslán do tehdejšího ÚCHOK na krátkodobou stáž, abych se seznámil s využitím katetrizačních metod. Teprve mnohem později vznikla naše užší spolupráce v rámci formování nejprve Komise, později Pracovní skupiny pro hypertenzi Československé kardiologické společnosti, jejímž byl profesor Widimský v té době předsedou. V roce 1994 došlo ke vzniku samostatné České společnosti pro hypertenzi a prof. Widimský, vedle svého aktivního členství ve výboru, byl zvolen čestným předsedou této odborné společnosti.

Celoživotní vědecká činnost jubilanta byla v roce 2007 oceněna prestižní Hlávkovou medailí na zámku v Lužanech a zvolením do exekutivních orgánů zahraničních společností, stejně jako zvolení řádným členem prestižní výběrové vědecké organizace „Česká lékařská akademie“. Již dřívější čestná členství ve společnosti kardiologické, internistické a společnosti pro hypertenzi byla rozmnožena o čestná členství ve společnosti angiologické (2007) a České společnosti pro aterosklerózu (2007). Mezinárodní ohlas jubilanta dosvědčuje udělení čestného členství European Society of Hypertension na kongresu v Miláně v roce 2007.

Studiu patogeneze, kliniky a především terapie arteriální hypertenze věnoval profesor Widimský několik desetiletí. Jeho fenomenální paměť mu dovolovala perfektně se orientovat ve všech klinických studiích v oblasti hypertenze a zaujímat k nim kritická stanoviska a rozbor. Práce s počítačem, internetem a dalšími novými IT technikami mu dovolila včasnou informovanost o výsledcích studií – mnohdy ještě před vydáním oficiální časopisecké verze. Proto nás často překvapoval, že ihned po návratu z nějakého zahraničního kongresu byl schopen podat kritický rozbor aktuálních „hotlines“. Jubilant se významně podílel na vypracování a opakovaných revizích „Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze

ČSH“, včetně poslední verze z roku 2013. Třetí přepracované vydání monografie „Hypertenze“ bylo oceněno vědeckou radou IPVZ jako nejlepší publikace roku 2008. Další oblastí odborného zájmu prof. Widimského je srdeční selhání. Své poznatky shrnul v monografii „Selhání srdce“ z roku 2009.

Za svoji vědeckou, publikační a odbornou činností byl odměněn udělením Hlávkovy medaile. Z výčtu publikovaných prací vyplývá, že jsme se soustředili jen na uplynulou dekádu, protože plný výčet článků, monografií, kapitol v knihách atd. by zaplnil celou kapacitu časopisu. Proto jen číselně celoživotní počet

publikací v časopisech převyšuje 1000 článků, více jak 60 monografií a bezpočet přednášek na odborných sjezdech a doškolovacích akcích. Jubilant je vynikající přednášeč a diskutér, proto je často zván jako „invited speaker“ při celostátních sjezdech a konferencích včetně zahraničních.

K úspěšnosti v odborné oblasti přispěla neúnavná osobní a domácí podpora jeho manželky paní Dášy Widimské i podpora rozvětvené „dynastie Widimských“. Oba synové profesora Widimského „se potatili“ a patří dnes mezi špičkové odborníky v oborech invazivní kardiologie (prof. Petr Widimský) a arteriální

hypertenze (prof. Jiří Widimský jr.).

Rád bych při příležitosti životního jubilea popřál profesorovi Widimskému, aby se ještě další léta mohl těšit v dobré kondici nejen s vlastní rodinou svých blízkých, ale i se širší rodinou hypertensiologů a kardiologů.

Proto Ti, milý Jirko, do dalších let přeji, aby Ti fyzická kondice umožnila využít plně Tvého duševního potenciálu a nehasnoucího elánu jedinečného lékaře, vědce a především dobrého přítele a člověka.

Ad multos annos

prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.



XXII. kongres
České internistické společnosti
ČLS J. E. Purkyně

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

22. – 25. listopadu 2015
Kongresové centrum Praha,
5. května 1640/65, Praha 4

 **ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST**

www.kongrescis2015.cz

Vzpomínka na doktorku Jarmilu Stříbrnou



MUDr. Jarmila Stříbrná, DrSc.

MUDr. Jarmila Stříbrná, DrSc. se narodila v roce 1927 v Praze, v roce 1946 maturovala na reálném gymnáziu Elišky Krásnohorské v Praze. Medicínu vystudovala na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, kde promovala v roce 1951. Hned po promoci nastoupila jako sekundární lékařka na I. interní kliniku VFN, kde se později stala odbornou asistentkou.

MUDr. Jarmila Stříbrná spolupracovala dále s týmem nefrologů II. interní kliniky, který pod vedením dr. Chytila vybudoval první dialyzační středisko pro akutní dialýzu u nás. Přednostou kliniky byl prof. Vančura, který proslul svým výzkumem v oblasti hypertenze. Ve vědecko-výzkumné problematice se dr. Stříbrná věnovala otázkám vesikorenálních vztahů a metodice stanovení močového rezidua. Na toto téma obhájila v roce 1963 svoji kandidátskou disertační práci. Následně se věnovala studiu renálního vylučování elektrolytů a vody.

Od roku 1964 pracovala v Ústavu klinické a experimentální terapie v Krči, který byl veden prof. Šmahelem, nefrologickou skupinu tam vedl dr. Schück. Po integraci jednotlivých výzkumných ústavů působila dr. Stříbrná na III. interní výzkumné základně IKEM. Věnovala se problematice diuretik z hlediska lokalizace jejich působení na tubulární transport natria, kalía a vody.

Od počátku 70. let dr. Stříbrná spolupracovala s cévními chirurgy IKEM v problematice renovaskulární hypertenze. Účastnila se rozvoje chirurgické léčby renovaskulární hypertenze a následně až do konce své profesní dráhy spolupracovala s radiology, jmenovitě s dr. Peregrínem, nejdříve na zavedení méně invazivních

technik diagnostiky a léčby renovaskulární hypertenze (DSA a PTA) a následně, od roku 1976, pak hypertenzi při stenóze arterie transplantované ledviny. V roce 1982 obhájila doktorskou disertační práci na téma "Renovaskulární hypertenze a funkce ledvin".

Za svoji vědeckou kariéru publikovala dr. Stříbrná více než 240 odborných prací v našich i zahraničních časopisech; napsala 3 monografie a 17 kapitol v monografiích. V posledních letech spolupracovala více s prof. Widimským sen., podílela se na přípravě opakovaných vydáních monografie Hypertenze. Dr. Stříbrná byla také ceněna za svoji postgraduální činnost, pravidelně přednášela problematiku hypertenze v ILF. Pamatuji si dobře jednu z jejích posledních přednášek na větším fóru na Trilaterálním symposiu ve Wroclawu před deseti lety, kterou přednesla v bezchybné němčině. Za svoji vědeckou práci byla oceněna řadou cen, například cenou Československé akademie věd nebo cenou Ministerstva zdravotnictví. MUDr. Jarmila Stříbrná, DrSc. byla čestnou členkou České nefrologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi.

Vlastně až před 4 lety ukončila svoji lékařskou dráhu, kdy ještě na malý úvazek pracovala na ambulanci Kliniky nefrologie IKEM. Až do poslední chvíle se zajímala o medicínské dění na Klinice a samozřejmě o novinky v oblasti hypertenze. Jejím velkým pomocníkem v posledních letech byla sestra Štollová, která ji nejenom zásobovala odbornou literaturou z IKEM, ale zprostředkovávala kontakt s kolegy. Ale její největší oporou jí byla její rodina, především neuvěřitelně vitální manžel.

Na dr. Stříbrnou vzpomínám jako na jednu z velkých osobností, zakladatelů československé nefrologie, se kterými jsem se setkal. Její kolegové vždy oceňovali její vstřícnost a především věcnost, se kterou řešila medicínské problémy. Měla také velmi osobitý humor, který často používala při komunikaci s mladými, medicínsky „naivními“ kolegy.

Dr. Stříbrná zemřela po tříletém stonání 5. ledna 2015 ve věku nedožitých 88 let.

Čest její památce.

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Přednosta Kliniky nefrologie IKEM

Dovoluji si připojit pár slov ke vzpomínce prof. MUDr. Ondřeje Viklického, CSc. na MUDr. Jarmilu Stříbrnou, DrSc.

Znal jsem MUDr. Jarmilu Stříbrnou, DrSc. dlouhá léta. Oba jsme pracovali v IKEM a setkávali jsme se při aktivitách České společnosti pro hypertenzi. MUDr. Stříbrná byla velmi pilným a aktivním členem této společnosti. Ráda přednášela o renovaskulární hypertenzi, vždy zapáleně a energicky diskutovala.

Velmi se zajímala rovněž o diuretika a uveřejnila ve spolupráci s prof. Otto Schückem, DrSc. řadu prací z této oblasti.

Spolupracoval jsem s Jarmilou Stříbrnou na monografii Hypertenze (3. rozšířené a přepracované vydání, Triton Praha 2008, 705 s.).

V této monografii jsme spolu napsali kapitolu Diuretika (Jarmila Stříbrná a Jiří Widimský str. 259–298). MUDr. Jarmila Stříbrná byla v této monografii také samostatnou autorkou kapitoly Renovaskulární hypertenze (str. 617–638).

V roce 2014 jsme spolu s mladším symem prof. MUDr. Jiřím Widimským jr. a kolektivem autorů vydali poslední čtvrté vydání monografie Hypertenze. Na této monografii již Jarmila Stříbrná nemohla být pro své onemocnění spoluautorkou.

Jarmila Stříbrná byla laskavým člověkem, zodpovědným spolupracovníkem a rád vzpomínám na vždy zajímavé debaty odborné nebo z oblasti kultury či historie.

Byla to velmi vzácná osobnost a budu na ni vždy s úctou vzpomínat.

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.

LDL-aféze: indikace, kontraindikace, klinický význam a vlastní zkušenosti

Vladimír Bláha¹, Milan Bláha², Miriam Lánská², Eduard Havel¹,
Pavel Vyroubal¹, Zdeněk Zadák¹, Pavel Žák², Luboš Sobotka¹

¹III. interní gerontometabolická klinika a ²IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Souhrn

LDL (low density lipoprotein) - aferéza je účinnou metodou v léčbě pacientů se závažnou hypercholesterolémií, kteří jsou rezistentní na konvenční terapii. LDL-aféze je extrakorporální eliminační metodika, která usiluje o pokud možno specifické odstranění LDL-cholesterolu z cirkulující krve. V současnosti je používáno 6 účinných metod k selektivnímu odstranění LDL-cholesterolu. Mezi hlavní indikace k léčbě LDL-afézou patří diagnózy homozygotní familiární hypercholesterolemie (FH), heterozygotní familiární hypercholesterolemie refrakterní nebo při intoleranci k standardní léčbě statiny a ezetimibem, a dále pacienti se zvýšením lipoproteinu(a) refrakterní nebo intolerantní k farmakoterapii. Slibná se jeví kombinace LDL-afézy s novými léčivými, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolémie mezi jednotlivými aferézami (mipomersen, lomitapide, inhibitory PCSK9). Dosud však není jednoty o tom, jaká hladina LDL-cholesterolu je rozhodující pro zahájení LDL-afézy, názory se liší i v jednotlivých státech. I když neexistují klasické velké randomizované studie, existuje dostatečný počet dobře řízených studií k tomu, aby v celém světě bylo uznáváno, že je efekt LDL-afézy na kardiovaskulární prognosu u závažné hypercholesterolemie významný. Vlastní soubor nemocných tvoří 14 pacientů s FH (8 mužů, 6 žen) ve věku 28-70 let (5 homozygotů FH a 9 heterozygotů FH), kteří jsou kontinuálně léčeni metodou LDL-afézy 12 měsíců až 17 let, a dosud bylo provedeno celkem 1922 výkonů. Ve sledovaném období nedošlo ke vzniku nové koronární příhody ani k úmrtí žádného pacienta léčeného LDL-afézou. Léčbu metodou LDL-afézy pokládáme za efektivní a bezpečnou.

Klíčová slova: LDL-aféze, kardiovaskulární onemocnění, hypercholesterolemie, ateroskleróza, hypolipidemická léčba

Úvod

LDL (low density lipoprotein) – aferéza je metoda extrakorporální eliminace patologicky zvýšených koncentrací LDL-cholesterolu. Využití LDL-afézy pro léčbu pacientů se závažnou hypercholesterolémií se dostalo v posledních letech do širšího povědomí kliniků, zejména lipidologů a kardiologů. V silách současné medicíny tak existuje nová možnost podstatně zlepšit prognosu těchto nemocných. V České republice se touto problematikou, zejména s ohledem na náročnost realizace, zabývala od začátku 80. let dosud Fakultní nemocnice v Hradci Králové (1, 2, 3), III. interní klinika 1.LFUK a VFN v Praze (4) a v poslední době také pracoviště IKEM v Praze.

K extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu je možné využít v současné době několika systémů, ať už pro jednorázové či opakované použití. Metabolická efektivita LDL-afézy navíc koreluje se zpomalením progresu či dokonce s regresí koronární aterosklerózy (5-10).

Význam LDL-afézy a její účinky

Extrakorporální eliminace cholesterolu je pro homozygoty familiární hypercholesterolemie (FH), dominantně dědičné choroby, která je příčinou akcelerované aterosklerózy a vede k předčasným úmrtím v rámci ischemické choroby srdeční (ICHS), prakticky život zachraňujícím výkonem. Více jak čtyřicetileté zkušenosti s touto metodou potvrzují její neobyčejnou úspěšnost a bezpečnost. U této vysoce rizikové skupiny nemocných lze dosáhnout regrese aterosklerózy, primární i sekundární prevence aterogenních komplikací a tak významně ovlivnit kvalitu života i délku přežití. Podobného výsledku nelze docílit žádnou dosud známou léčebnou metodou. Efektivitu léčby ostatních nemocných s hypercholesterolémií lze posoudit mnohem obtížněji z několika důvodů. Léčba těchto nemocných je obvykle zahajována v pokročilejších fázích zejména koronární aterosklerózy, a pacienti jsou staršího věku. U mladších jedinců lze snáze dosáhnout regrese aterosklerózy. Většina ostatních nemocných je léčena v rámci sekundární pre-

vence, a odstranění či výrazné zmírnění anginózních a klaudikačních symptomů se příznivě odrazí zejména ve zvýšení kvality života. Nicméně i u těchto pacientů s těžkou hypercholesterolémií řada prací nespornou účinnost LDL-afézy prokázala (5-10).

Principy současných metod LDL-afézy

V současnosti je používáno 6 účinných metod k selektivnímu odstranění LDL-cholesterolu (tab. 1). Principy lze jednoduše sumarizovat – LDL-cholesterol lze z krve oddělit buď imunoabsorpční, iontovou vazbou, filtrací, anebo precipitací. Dvě metody odstraňují LDL-cholesterol přímo z plné krve (DALI a dextranulfátová přímá adsorpce), další čtyři primárně získávají plazmu buď centrifugací nebo filtrací a s ní dále pracují.

INDIKACE K LDL-AFERÉZE U FH

Ve světě dosud bylo publikováno několik prací o indikacích k LDL-aféze. Podle Thompsona (2013) (12) jsou tři hlavní indikace k léčbě LDL-afézou:

- Homozygotní familiární hypercho-

Tab. 1: Přehled současných možností LDL-aferézy (modifikováno dle: 11)

Systém	Výrobce	% redukce	Antikoagulace	ACE inhibitory kontraindikovány
Imunoabsorpce	Pocard, Moskva, Rusko Plasmaselect, Teterow, Germany	80–90	Heparin, citrát	Ano
Dvojitá filtrace plazmy	Několik výrobců	60–70	Heparin, citrát	Ne
Dextranululfát	Kaneka, Osaka, Japonsko	57–65	Heparin	Ano
HELP – heparinem indukovaná precipitace	Braun, Melsungen, Německo	67	Heparin	Ne
DALI – přímá adsorpce lipoproteinů	Fresenius, Bad Homburg, Německo	61	Heparin, citrát	Ano
Dextranululfát – přímá adsorpce	Kaneka, Osaka, Japonsko	62	Heparin, citrát	Ano

Legenda: Metoda imunoabsorpce a dvojité filtrace plazmy je v tabulce podle Winterse et al., 2014 (11) modifikována podle vlastních zkušeností; redukce je vyšší nežli podle Winterse et al. především proto, že zpracováváme větší množství plazmy.

lesterolémie (HFH)

- Heterozygotní familiární hypercholesterolémie refrakterní nebo při intoleranci k standardní léčbě
- pacienti se zvýšením lipoproteinu(a) refrakterní nebo intolerantní k vysokým dávkám kyseliny nikotinové

Dosud však není jednoty o tom, jaká hladina LDL-cholesterolu je při FH rozhodující pro zahájení LDL-aferézy, ná-

s FH a projevy ICHS a/nebo diabetem 1,8 mmol/l. Není ani úplná jednoty v tom, kdy se má začít s LDL-aferézou u dětí, zejména homozygotů. Jisté je, že je třeba začít časně. Thompson et al. (12) doporučuje v 7 letech věku, jiní autoři – např. Graesdal et al., 2012 ve věku 3–5 let, Dann et al. při dosažení hmotnosti 14 kg – což odpovídá v České republice věku asi 3 roky). European

Vliv LDL-aferézy na kardiovaskulární riziko u FH Homozygoti FH

První údaje o prospěšnosti LDL-aferézy byly publikovány na skupině pěti párů sourozenců - homozygotů FH. Všichni neléčení pacienti zemřeli (průměrný věk úmrtí 17,7 let), zatímco čtyři páry sourozenců, kteří byli léčeni 8,4 let metodou výměn plazmy, zůstali naživu (průměrná doba života činila v době sle-

Tab. 2: Kritéria pro LDL-aferézu

Region	Kritéria
USA	HoFH, LDL-cholesterol >12.9mmol/l nebo HeFH, LDL-cholesterol >7.8mmol/l, nebo 5.2mmol/l a přítomnost ICHS Všichni pacienti, u kterých selhala nebo netolerují standardní farmakoterapii a dietní opatření
UK	HoFH, když léčba hypolipidemiky snížila LDL-cholesterol o <50 % nebo je LDL-cholesterol >9mmol/l nebo Všichni pacienti se závažnou hypercholesterolémií včetně HeFH s progresivní ICHS, když léčba hypolipidemiky snížila LDL-cholesterol o <40 % nebo je LDL-cholesterol >5mmol/l nebo Zvýšení Lp(a) >60mg/dl s progresivní ICHS a LDL-cholesterol >3.2mmol/l i při léčbě hypolipidemiky
Německo	FH a LDL-cholesterol >4.2mmol/l při léčbě hypolipidemiky a dietou a s rodinnou anamnézou kardiovaskulárního onemocnění nebo Všichni pacienti s progresivní ICHS, když je při léčbě hypolipidemiky a dietou LDL-cholesterol >3.1 mmol/l nebo Všichni pacienti s progresivní ICHS a Lp(a) >60mg/dl
Austrálie	HoFH, HeFH, <50 % snížení LDL-cholesterolu i při maximální léčbě hypolipidemiky a dietou nebo HoFH, LDL-cholesterol >7mmol/l při maximální léčbě hypolipidemiky nebo HeFH a přítomnost ICHS, když jsou pacienti refrakterní nebo netolerují léčbu hypolipidemiky, LDL-cholesterol >5mmol/l nebo Děti s HoFH po 5.roce věku, zejména když je LDL-cholesterol >9mmol/l při léčbě hypolipidemiky

zory se liší v jednotlivých státech (tab. 2)

Striktní jsou kritéria v Německu (14). Cílové hodnoty LDL cholesterolu jsou podle posledního konsensu European Atherosclerosis Society u pacientů s FH pod 2,5 mmol/l a u pacientů

Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia z r. 2014 doporučuje začít v 5 letech, nejpozději v 8 letech.

dování 23,2 let ($p = 0.03$) (14). V delší observační německé studii byla mortalita u sedmi neléčených homozygotů FH 43 %, zatímco u 14 léčených došlo ke snížení na 21 % při léčbě LDL-aferézou po dobu ≥ 1 let (15). Jiná novější ob-

servační jihoafrická studie zahrnovala rozsáhlý soubor 149 homozygotů FH, přičemž 15 % pacientů bylo léčeno LDL-aférezou. Průměrná doba života v období bez léčby statiny zde činila 18,4 let, a při kombinaci s léčbou statiny a LDL aférezou (u 15 % nemocných) se život pacientů v celém souboru prodloužil na 32,9 let ($P < 0.0001$); benefit byl spojen se snížením LDL cholesterolémie o 26 % (16).

Heterozygoti FH

LDL-aférezá je metodou, která je využívána u heterozygotů FH s progresivní koronární aterosklerosou, kteří jsou refrakterní na standardní farmakoterapii. Výsledky ze tří angiografických studií prokázaly, že snížení LDL-cholesterolémie při standardní farmakoterapii činí 34-47 %, avšak při kombinaci farmakoterapie s aférezou dosahuje 43-63 % (17). Kvantitativní koronografie prokázala, že u 57-92 % léčených LDL-aférezou nedochází během 2-letého sledování k dalšímu zhoršování koronárního postižení nebo je dokonce patrná regrese změn, zatímco bez aférez jsou tyto fenomény patrné pouze u 36-79 % nemocných ($P < 0,004$). V ne-randomizované japonské studii u 130 heterozygotů FH, která trvala 10 let, došlo při léčbě hypolipidemiky ke snížení LDL cholesterolémie o 28 %, ale při současné léčbě LDL-aférezou dokonce o 58 % (18). Incidence koronárních příhod činila 36 % při farmakoterapii, ale pouze 10 % při současné léčbě aférezou ($P < 0,01$).

I když tedy data podle klasických pravidel evidence based medicine – tj. z randomizovaných velkých mezinárodních, prospektivních, zaslepených a placebem kontrolovaných studií, která by detailně zhodnotila vliv LDL aférez na kardiovaskulární riziko u nemocných s familiární hypercholesterolémií – nemáme, existuje dostatečný průkaz k tomu, aby v celém světě bylo uznáváno, že efekt LDL-aférez na prognosu FH je prokázán do této míry:

- Úspěch LDL-aférez u homozygotů se pokládá za nesporný, podle znalců dokonce není třeba dalších studií v tomto směru.
- Pokládá se rovněž za prokázané, že u heterozygotní FH s postižením koronárních tepen je LDL-aférezá jedno-

značně prospěšná.

Z hlediska medicíny založené na důkazech (evidence based medicine) je do budoucna obtíž v tom, že obvyklá klasická prospektivní randomizovaná studie je z etických důvodů již nevhodná či dokonce nemožná. I když tomu ale tak je, platí stále, že nejdůležitější ukazatel efektu léčby je délka přežití. V období, než byla léčbou LDL aférezou dostupná, se pacienti s HoFH zřídka dožili třetího decénia. Podle klinického pozorování se však v současnosti dožívají pacienti s HoFH, léčení všemi dostupnými prostředky, řádově čtvrtého až pátého decénia. Proto je oprávněné tvrzení, že LDL aférezá významně (i když to není změřeno exaktně) prodlužuje přežití. LDL aférezá také prokazatelně snižuje riziko ICHS u heterozygotní FH.

Výhody a omezení LDL-aférez

Rozsáhlá data, která máme k dispozici z registrů pro aférezu a zkušenosti z velkých center potvrzují klinický benefit pravidelné a dlouhodobé léčby LDL aférezou zejména u HoFH (20). Poměr nákladů a efektivity léčby je rovněž jednoznačně pozitivní. Jednoznačná výhoda platná pro současné metody (a to všech 6 metod LDL-aférez) je, že sniží v krátké době LDL-cholesterol hluboce pod normu (naše cílová hodnota je 0,5 – 1 mmol/l na konci procedury). Obecně se udává jako úspěšné průměrné snížení LDL-cholesterolu o 70 – 80 %, naše výsledky z poslední doby ukázaly 80 – 90 %. Tento efekt nelze docílit žádným jiným dosud známým (např. medikamentosním) způsobem. Po LDL-aférezě proto vznikne velmi důležitá cca jednodenní perioda hypocholesterolémie, kdy se redistribuuje LDL-cholesterol z tkání. Dojde ovšem k opětovnému poměrně rychlému vzestupu hladiny LDL-cholesterolu a je dosaženo původní hladiny asi za dva týdny (u homozygotů pomaleji, u heterozygotů rychleji – podle poměrně složité „rebound“ dynamiky a procesu odbourávání). Proto je nutno výkony v přesně definovaných intervalech opakovat.

LDL-aférezá je také jako jediná možná v těhotenství, kdy jsou statiny i ezetimib kontraindikovány a díky léčbě LDL-aférezou může těhotenství někdy hladce proběhnout i u homozygotů.

Omezením při LDL-aférezě jsou

především cévní problémy. Dobrý přítok krve do přístrojů někdy nezajistí periferní žíly, zejména u dětí. Provádějí se A-V shunt, což přináší obvyklé možnosti komplikací jako jsou infekční nebo trombotické problémy. Pokud jde o dospělé, zpravidla vystačíme s periferními žilami. Další problém je časová ztráta pro nemocné, a to nejméně půl dne, často celý den – procedura trvá 3 – 5 hodin, čas zabere doprava do centra a po výkonu se cítí někteří nemocní unavení. Bolestivý je jen vpich do žil, ale při výkonu je nepohodlím nutnost ležet v klidu, obvykle s jehlami zavedenými do žil obou horních končetin. Další komplikace LDL-aférez jsou řídké, jde o slabost, nevolnost, krátkodobá hypotenze, obtíže z hypokalcemie (může ji působit předávkování antikoagulans – ACD-A) aj.; zaznamenali jsme jich 3,1 %. Obdobný výsledek udává celosvětový registr WAA (World Apheresis Registry), kam údaje o všech výkonech pravidelně hlásíme.

Nová hypolipidemika a LDL-aférez

V poslední době je k dispozici nebo ve vývoji několik účinných nových hypolipidemik. Jedná se o léčiva, která vedou ke snížení syntézy apolipoproteinu B100, buď tzv. antisense oligonukleotidy (mipomersen) a inhibitory MTP (microsomal triglyceride transfer protein) (tj. lomitapide), nebo léčiva, která posilují katabolismus LDL cholesterolu inhibicí PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9). Lék mipomersen a lomitapide byly již schváleny v léčbě v USA v indikaci homozygotní FH, inhibitory PCSK9 procházejí fázemi 3 klinických studií. Všechny tři léky byly a jsou podávány také pacientům s FH, a např. u homozygotů FH prokazují aditivní další snížení LDL-cholesterolémie o 16,5-50 % (19, 21). Přesto se nepokládá za pravděpodobné, že by bylo možno u většiny dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu, zejména u homozygotů bez LDL-aférez. Naopak se však předpokládá pozitivum, že by se vytvořily kombinace neúčinnějších a neekonomičtějších postupů – léků + LDL-aférez, aby u více pacientů bylo možno dosáhnout neoptimálnějších cílových hodnot tak, že by se progres FH nejen pozastavila, ale zcela odstranila. Bude také možno více přihlížet k vedlejším

účinkům, přáním pacientů (upravit časový harmonogram podle možností pacientů bez následků na omezenou účinnost) a regulovat intenzitu LDL-aferéz (snížit frekvenci nebo mohutnost pro pacienta nepříjemných procedur).

Současná situace v České republice

Metodu extrakorporální eliminace cholesterolu používáme na našem pracovišti od r. 1994 – zprvu plazmaferézu, od r. 1996 LDL-aferézu. Homozygotní pacienti jsou soustřeďováni do našeho centra z České republiky. Dlouhodobě sledujeme 14 pacientů s FH (8 mužů, 6 žen) ve věku 28-70 let (věkový průměr 52,5 roku, medián 57 let, rozmezí 28-70 let). Jedná se o 5 homozygotů FH, kde je věkový průměr nižší – 35 let (rozmezí 28-59 let) a 9 heterozygotů FH s věkovým průměrem 59 let (rozmezí 48-70 let). Medián sledování pacientů je 8,5 roku (rozmezí 1-17 let). 10 pacientů je léčeno imunoabsorpční (5 homozygotů a 5 heterozygotů) a 4 pacienti reohe- maferézou (2 muži, 2 ženy, všichni heterozygoti). Od r. 1996 bylo na našem pracovišti provedeno celkem 1922 výkonů, z toho 1590 LDL imunoabsorpční a 332 reohe- maferéz. Průměrná hodnota CH a LDL-CH byla před výkonem 5,34 a 3,12 mmol/l u imunoabsorpční, u reohe- maferéz 5,07 a 2,86; po výkonu 1,73 a 0,72 (pokles o 72 a 85 %), resp. 1,96 a 0,97 mmol/l. (pokles o 61 a 66 %). Ve sledovaném období nedošlo ke vzniku nové koronární příhody ani k úmrtí žádného pacienta léčeného LDL-aferézou. Pro přiblížení problematiky využití LDL-aferézy v léčbě hypercholesterolémie uvádíme níže dvě kasuistiky.

Kasuistika č.1: homozygotní forma familiární hypercholesterolémie

38letá pacientka, homozygot familiární hypercholesterolémie (FH) je sledována v poradně pro poruchy metabolismu a výživy Kliniky gerontologické a metabolické v rámci Fakultní nemocnice v Hradci Králové celkem 27 let. Zátěžová bicyklová ergometrie je s negativním závěrem, pacientka nejeví symptomy ICHS. Koronarografie nebyla dosud provedena. Matka i otec nemocné jsou v těžce poradně sledováni pro heterozygotní formu FH, jsou léčeni dietou a statiny, otec zemřel pro dg. infarktu myokardu. Babička pacientky zemřela na 2. infarkt myokardu v 68

letech, první infarkt myokardu měla ve 48 letech a dle dostupných anamnestických dat pravděpodobně trpěla břišní formou angíny. Průměrná koncentrace cholesterolu u pacientky se pohybovala mezi 15-22 mmol/l, průměrná hodnota LDL-cholesterolu 8 - 14 mmol/l při současně dobré compliance dané vysokou motivací pacientky a její rodiny, přísném dietním režimu a farmakoterapií. Sérová koncentrace Lp(a) je 0,32 g/l. Pacientka byla léčena sekvstranty žlučových kyselin v dávce 12 g denně od 9 let věku bez výraznějšího efektu na hyperlipidémii. Statiny je léčena od 18 let věku.

V 16 letech věku pacientky byly zahájeny plasmaferézy s intervaly zpravidla jeden týden a výměnou cca 1,5 l plazmy. To vedlo ke snížení cholesterolémie, ale ne dostateč-nému. Roku 1996 byla zahájena LDL-aferéza s využitím imunoabsorpčních kolon, intervaly mezi procedurami byly zpravidla jeden týden. To vedlo k relativně rychlému poklesu celkového cholesterolu i LDL-C. V roce 2012 pacientka otěhotněla, po celou dobu těhotenství byla léčena LDL-aferézou a byla přerušena léčba statiny. Těhotenství proběhlo bez komplikací. Následně porodila zdravého chlapce. Při LDL-aferéze obvykle promýváme 6 - 7 l plazmy. Cholesterolémie po výkonu je obvykle pod 2 mmol/l (LDL cholesterol 1 - 2 mmol/l) – tento pokles není možné dosáhnout jinou metodou. V prvních dnech po aferéze dochází k postupné progresi cholesterolémie, hodnoty však nadále zůstávají v rozmezí cílových koncentrací. Předpokládáme, že u naší nemocné dochází k regresi aterosklerózy, protože jsme zaznamenali vymizení kožních xantomů v mezprstí a významné zmenšení xantomů nad Achillovými šlachami. Nemocná snáší léčbu velmi dobře. Bezpečnost, tolerance a efektivita léčby tedy odpovídá literárním údajům.

Kasuistika č.2: pokročilá koronární ateroskleróza s hypercholesterolémií

53letá pacientka je heterozygotem FH. Léčí se pro ICHS, algickou formu, 2x prodělala infarkt myokardu (v 38 a 45 letech). Opakovaná koronarografie prokázala koronární sklerózu, a proto kardiochirurg indikoval provedení aortokoronárního bypassu po druhém pro-

dělaném infarktu myokardu. Pacientka užívá pravidelně statiny, nitráty a blokátory kalciového kanálu. Ačkoliv je psychicky velmi aktivní, je v invalidním důchodu a algické obtíže se u ní dostavují často i při běžných domácích pracích (NYHA II-III). Navíc pečuje o nemocného manžela. Průměrná koncentrace celkového cholesterolu v plazmě při dietní a farmakologické intervenci: 8 - 10 mmol/l; LDL cholesterolémie je 4,5 - 5,5 mmol/l; Lp(a) 0,48 g/l.

LDL-aferézou je pacientka léčena od r. 1997 při současně ještě tolerované hypolipidemické terapii statinem. Po prvních 6 týdnech terapie, kterou pacientka dosud dobře toleruje, došlo ke zlepšení, které trvá: zřetelný ústup anginózních obtíží a zvýšení tolerance fyzické zátěže. Léčebná taktika: pravidelnou léčbou snížit průměrnou hladinu LDL-C a celkového cholesterolu při zachování hladiny HDL-C.

Závěr

LDL-aferéza účinně a relativně selektivně odstraní 70 - 80 % LDL-cholesterolu u homozygotních nebo těžkých heterozygotních pacientů. Její působení má na vznik a vývoj aterosklerotických změn obdobný patogenetický význam, jako jiné léčebné postupy, včetně uplatnění principu „čím níže, tím lépe“ (22). I když rychle dochází k tzv. rebound fenoménu, může zajistit průměrný pokles (time-average reduction) LDL-cholesterolu asi o 40 %. Slibná se jeví kombinace LDL-aferézy s novými léčivy, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolémie mezi jednotlivými aferézami (mipomersen, lomitapide, inhibitory PCSK9). Oproti plazmaferéze nemá klinicky negativní dopad na HDL cholesterol, albumin nebo imunoglobuliny. I když neexistují klasické velké randomizované studie, pokládá se její pozitivní efekt na kardiovaskulární prognosu u FH za prokázaný.

Poděkování

Práce byla podpořena projekty IGA MZ ČR NT/12287-5 a PRVOUK P37/12.

LITERATURA

1. Zadák Z, Vaňásek J, Bláha M, Kalinová M. Treatment of hyperlipoproteinaemias using plasma exchange. *Coll Sci Comm Charles Univ Fac Med Hradec Králové* 1982;25(1):45-73.
2. Bláha M. Léčebná plasmaferesa. *Vnitřní lék* 1984;30:268-278.
3. Bláha, V., Bláha, M., Lánská, M., Havel, E., Vyroubal, P., Zadák, Z., Žák, P., Sobotka, L. LDL-aféze v léčbě familiárních hyperlipoproteinemií. *Vnitřní lékařství* 2014;60(11):970-976. ISSN 0042 - 773X.
4. Štulc T, Česka R. LDL-aféze – vývoj, technika a léčebné možnosti. *Diabetol Metabol Endokrinol Výživa* 1999;2(3):121-127.
5. Bambauer R, Olbricht CJ, Choeppe E. Low-density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *Ther Apher* 1997;1:242-8.
6. Jovin IS, Taborski U, Muller-Berghaus G. Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoabsorption columns for low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 2000;46:298-300.
7. Kroon AA, Demacker PNM, Kleinveld HA, Stalenhoef AFH. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Effects on chemical composition and LDL-oxidizability. *Atherosclerosis* 1999;147:105-113.
8. Schamberger BM, Geiss HC, Ritter MM, Schwandt P, Parhofer KC. Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000 May;41(5):727-33.
9. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, et al. The HELP-Apheresis Multicenter Study, an angiographically assessed trial on the role of LDL apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Investig* 1994;24:724 - 732.
10. Yamaguchi H, Lee YI, Daida H, et al: Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chem Phys Lipids* 1994;67/68:399 - 403.
11. Winters JL. American society for apheresis guidelines on the use of apheresis in clinical practice: Practical, concise, evidence-based recommendations for the apheresis practitioner. *J Clin Apher.* 2014;29(4):191-3.
12. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):67-70.
13. Julius U, Taseva K, Fischer S, Passauer J, Bornstein SR. Current situation of lipoprotein apheresis in Saxony. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):51-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.003.
14. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated by plasma exchange. *Br Med J.* 1989;291:1671-3.
15. Keller C. LDL-Apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atheroscler Suppl.* 2009;10:21-6.
16. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124: 2202-7.
17. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis.* 1999;144:409-17.
18. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Hokuriku-FH-LDL Apheresis Study Group, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1998;82:1489-95.
19. Stefanutti C, Thompson GR. Lipoprotein Apheresis in the Management of Familial Hypercholesterolaemia: Historical Perspective and Recent Advances. *Curr Atheroscler Rep* (2015) 17:465.
20. McGowan MP. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol--the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol.* 2013;7(3 Suppl):S21-6.
21. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet, Early Online Publication*, 2 October 2014, doi:10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
22. Borberg H. The lower the better: target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sci.* 2013;48(2):203-6.

Další literatura u autorů.

Rostlinné steroly a stanoly: zatím samy v doporučeních pro obohacování diety s cílem snížení hladin LDL-cholesterolu a KV rizika

MUDr. Jan Piřha, CSc.,¹ doc. MUDr. Michal Vrablík, PhD.²

¹Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)

²III. interní klinika 1. LF UK a VFN

Citace

Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ;

European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2014;232(2):346-60.

Změna diety a zvýšení pohybové aktivity, tzv. režimová opatření, patří k obecným doporučením pro udržení dobrého zdravotního stavu a představují iniciační fázi léčby prakticky všech chronických onemocnění. V prevenci a léčbě aterosklerózy byly provedeny desítky experimentálních, epidemiolo-

lem zvýraznit příznivé účinky vyvážené a racionální stravy na cévní systém také dále poutá pozornost odborníků i laické veřejnosti. Diskuse často nekončí jednoznačně a orientace v problematice je složitá. V distribuční síti tak dnes můžeme najít velké množství nejrozličnějších „účinných“ prostředků k ovliv-

společnost pro aterosklerózu v jednom ze svých konsenzů specificky zaměřila na konzumaci rostlinných sterolů a stanolů, které prokazatelně snižují hladiny aterogenních lipoproteinů. Kritické zhodnocení stávajících důkazů vedlo mezinárodní panel expertů sdružených Evropskou společností pro aterosklerózu ke shrnutí této oblasti do formy souhrnného konsenzu k použití rostlinných sterolů a stanolů v klinické praxi.

Z iniciativy České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) se nyní dostává odborné veřejnosti v Česku do rukou překlad celého dokumentu. ČSAT také formulovala stručné stanovisko shrnující nejdůležitější informace evropského konsenzu expertů, které přinášíme níže.

Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu ke konsenzu panelu expertů EAS k roli rostlinných sterolů a stanolů v ovlivnění dyslipidémie a prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Z hlediska prevence kardiovaskulárních onemocnění máme v současnosti velice kvalitní data o účinnosti dietních opatření typu středomořské diety obohacené o ořechy nebo olivový olej a také o účinnosti snižování aterogenního LDL cholesterolu i nestatinovým lékem - ezetimibem. Kombinace těchto dat také nepřímo potvrzuje příznivý účinek diet obohacených o rostlinné steroly a stanoly, které snižují LDL cholesterol. I když v současné době již není reálné

Tab. 1: Přehled hlavních doporučení ke změně diety v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění
Denní příjem nasycených mastných kyselin v dietě by neměl přesáhnout 10 % celkového denního energetického příjmu; měly by být nahrazovány tuky s obsahem polynenasycených mastných kyselin
< 5 g soli denně
30–45 g vlákniny denně z celozrnných produktů, ovoce a zeleniny
200 g ovoce denně (2–3 porce)
200 g zeleniny denně (2–3 porce)
Rybí pokrmy alespoň 2× týdně
Dvě sklenky alkoholických nápojů (20 g) denně pro muže a jedna sklenka (10 g) pro ženy

gických, observačních i intervenčních studií, které sledovaly vliv jednotlivých složek diety a způsobu stravování na riziko aterotrombotických vaskulárních komplikací v budoucnosti. Přes toto množství důkazů nadále běží více či méně bouřlivá diskuse o významu a správnosti jednotlivých doporučení. Jejich základní přehled shrnuje stručně tabulka 1.

Atraktivní téma možného prospěchu zařazení určitých potravin nebo doplňků stravy (někdy také označovaných jako funkční potraviny) do jídelníčku s cí-

lením metabolických a dalších rizikových faktorů aterosklerózy a snížení rizika infarktu myokardu či cévní mozkové příhody. Přitom pouze naprosté minimum z nich disponuje alespoň nějakými doklady o mechanismu působení a výsledku podávání takových doplňků stravy hodnoceném na základě seriózního vědeckého posouzení. Význam některých složek diety s prokázanými příznivými dopady na metabolismus plazmatických lipidů i průběh aterosklerózy tak zaniká v „šumu“ ne zcela ověřených tvrzení. I proto se Evropská

provedení studií vyžadujících desítky tisíc účastníků, které by potvrdily vliv sterolů/stanolů na redukci klinických příhod v randomizovaných, kontrolovaných studiích, většina dostupných dat svědčí pro jejich pozitivní účinek.

Tímto tématem se v současnosti zabývala i Evropská společnost pro aterosklerózu, která kriticky vyhodnotila důkazy důležité pro posouzení přínosů a rizik funkčních potravin s přidanými rostlinnými steroly a/nebo rostlinnými stanoly. Hlavní závěry byly následující. Rostlinné steroly/stanoly (v množství 2 g denně) způsobují významnou redukci vstřebávání cholesterolu s následným snížením plazmatických hladin aterogenního LDL-cholesterolu o 8–10 %. I přes určité obavy týkající se možné aterogenity extrémně zvýšených hladin cirkulujících sterolů/stanolů, jsou tyto účinky považovány za hypotetické a výrazně převažují data o jejich ochranných

účincích včetně dat z experimentálních studií. V dlouhodobých studiích pak nebyly vysoké plazmatické hladiny rostlinných sterolů/stanolů spojené s příjmem 2 g denně provázeny nepříznivými účinky na lidské zdraví. Na V dlouhodobých studiích pak nebyl příjem rostlinných sterolů/stanolů 2 g denně provázen nepříznivými účinky na lidské zdraví. Navíc byl s touto dávkou sterolů/stanolů pozorován další pokles LDL cholesterolu i u pacientů léčených statiny a tento pokles byl srovnatelný se zdvojnásobením dávky statinu.

Závěr

Panel Evropské společnosti pro aterosklerózu uzavřel, že potraviny doplněné rostlinnými steroly/stanoly mohou být podávány:

1) osobám s vysokou hladinou cholesterolu a s nízkým nebo středním kardiovaskulárním rizikem, které nepotřebují

farmakoterapii,

2) jako doplňující terapie pacientům ve vysokém nebo velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, u nichž se nedaří dosáhnout cílových hladin LDL cholesterolu statiny, včetně statinové intolerance,

3) dospělým a dětem starším šesti let s familiární hypercholesterolemií ve shodě se současnými guidelines.

Věříme, že publikovaný konsenzus i jeho stručné shrnutí vypracované výborem ČSAT přispěje k racionálnímu využití potenciálu, který nabízí zvýšení konzumace rostlinných sterolů/stanolů v léčbě nemocných s dyslipidemií a zvýšeným KV rizikem. Plný text konsenzu EAS v češtině je možné najít na www.athero.cz v sekci doporučení, výtisk může být objednan na emailové adrese

ČSAT: info@athero.cz

Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie

**M. Vrablík¹, R. Češka¹, V. Bláha², T. Freiburger³, V. Soška^{4,5},
pracovní skupina České společnosti pro aterosklerózu**

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

² Geriatrická a metabolická klinika fakultní nemocnice a lékařské fakulty v Hradci Králové

³ Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

⁴ Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně

⁵ Katedra laboratorních metod, LF MU, Brno

Evropská společnost pro aterosklerózu (European Atherosclerosis Society, EAS) organizuje od roku 2011 panely expertů, kteří se vyjadřují k jednotlivým tématům souvisejícím s patogenezi aterosklerózy a možnostmi jejího ovlivnění. Vzniká tak pozoruhodná série dokumentů formulovaných nikoli jako guidelines, ale jako konsensus rozsáhlých mezinárodních skupin expertů. S ohledem na jejich význam pro klinickou praxi se Česká společnost pro aterosklerózu (ČSAT) rozhodla připravit souhrny těchto dokumentů s komentáři k národně specifickým odlišnostem. Následující text připravila pracovní skupina jmenovaná výborem ČSAT ke konsenzu EAS týkající se homozygotní formy familiární hypercholesterolemie. Plný text tohoto konsenzu v anglickém jazyce lze nalézt na webových stránkách EAS (www.eas-society.org) a je snadno dostupný také prostřednictvím webových stránek ČSAT (www.athero.cz).

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (hoFH) je vzácné autosomálně dědičné onemocnění charakterizované výrazně zvýšenými koncentracemi celkového a LDL-cholesterolu v séru a výrazně akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi.

Epidemiologie homozygotní formy FH

Odhadovaná prevalence hoFH v populaci činí 1:1 000 000 se značnými regionálními rozdíly. Populační screening provedený v Holandsku či Dánsku ukázal, že prevalence onemocnění může ve sku-

tečnosti dosahovat až 1:160 – 300 tisíc osob v běžné populaci. V České republice je dnes v rámci programu MedPed pro aktivní vyhledávání nemocných s familiární hypercholesterolemií registrováno 11 homozygotních pacientů s FH.

Etiologie hoFH

HoFH má heterogenní genetickou podstatu. Nejčastější příčinou jsou mutace v genu pro LDL-receptor, které mají také nejtěžší fenotypové projevy. Dalšími příčinami hoFH mohou být mutace v genech pro apolipoprotein B (apoB) nebo proprotein konvertázu subtilisin kexin 9 (PCSK9). Do skupiny hoFH je řazena i autozomálně recesivní hypercholesterolemie způsobená defektními alelami genu pro LDL receptor adaptorový protein 1 (LDLRAP1). V případě, že je nemocný s hoFH nositelem identických mutací v obou alelách postiženého genu hovoříme o homozygotní formě FH. Častější formou hoFH jsou složení heterozygoti, u nichž lze identifikovat na každé alele postiženého genu jinou mutaci. Za dvojité homozygoty označujeme nemocné nesoucí mutace ve dvou z výše

popsaných genů zodpovědných za rozvoj FH. Na základě genetických odchylek dochází ke snížení vazebné afinity LDL-receptoru, která se u homozygotů FH pohybuje mezi 0–25 % normálních hodnot.

Klinický obraz hoFH

Genetická heterogenita hoFH vede k velké fenotypové variabilitě. Nejtěžší fenotypové projevy mají nemocní, kteří

vůbec netvoří protein LDL-receptoru – tzv. receptor negativní hoFH, relativně lehčí postižení a lepší odpověď na léčbu mají nemocní s mutacemi vedoucími k tvorbě poškozeného LDL-receptorového proteinu – tzv. receptor defektní hoFH.

Původní předpoklad, že hladiny LDL-cholesterolu (LDL-ch) u hoFH přesahují prakticky vždy 13 mmol/l nebyly potvrzeny genetickými studiemi z poslední doby. Ty identifikovaly i nemocné s homozygotní FH s hladinami LDL-ch do 10 mmol/l. Na druhé straně fenotyp homozygotní FH mají i někteří nemocní s genotypově heterozygotními formami onemocnění (heFH). Předpokládá se, že tito pacienti s těžkou heFH mají další genetické faktory zvyšující jejich hladiny LDL-ch do pásma běžného pro hoFH. Navíc ani nejcitlivějšími metodami se dnes nedaří odhalit genetickou podstatu onemocnění u všech nemocných. Proto je diagnóza

Tab. 1: Diagnostická kritéria homozygotní familiární hypercholesterolemie (hoFH)

Potvrzení přítomnosti dvou mutovaných alel v genových lokusech pro LDL-receptor, PCSK9, apolipoprotein-B anebo LDLRAP1

nebo

Hladina LDL-ch před léčbou > 13 mmol/l či hladina LDL-ch při léčbě > 8 mmol/l spolu s:

Kožními nebo šlachovými xantomy před 10 rokem věku

nebo

Zvýšením hladin LDL-ch na úroveň nacházenou u heFH u obou rodičů

choroby nadále založena na klinicko-biochemických kritériích a nevylučuje je ani negativní molekulární genetické vyšetření. Diagnostická kritéria pro hoFH podle panelu expertů EAS shrnuje *tabulka 1*.

S ohledem na velkou variabilitu fenotypového vyjádření zejména v dětském věku, kdy u více než 50 % postižených jsou nacházeny hladiny LDL-ch v širokém rozmezí 5,8–9,6 mmol/l je doporučeno vzít vždy v úvahu kromě hladin LDL-ch také přítomnost klinických známek hypercholesterolemie (xantomy, arcus lipoides corneae) a rodinnou anamnézu hypercholesterolemie. Genetická diagnóza má být provedena zejména tehdy, je-li biochemicko-klinická diagnóza nejistá, a také pro potřeby tzv. reverzního kaskádového screeningu (vyhledávání nositelů identifikovaných mutací v příbuzenstvu nemocného). Kardiovaskulární komplikace u nemocných s hoFH

Kardiovaskulární komplikace se u homozygotů FH diagnostikovaných na základě klinicko-biochemických kritérií objevují velmi časně a nemocní bez léčby se zřídka dožívají dvaceti let. Nejvýraznější a nejčasnější bývá aterosklerotické postižení kořene aorty včetně ústí koronárních tepen, aortální chlopně, aorty i ilickofemorálního povodí. Aterosklerotické změny ale postihují i jiná tepenná řečiště. Postižení aortální chlopně je typickou komplikací a může progredovat i při úspěšném snížení hladin LDL-ch v důsledku nepříznivých hemodynamických poměrů na postižené chlopni. Kardiovaskulární komplikace typicky provázející hoFH shrnuje *tabulka 2*.

Screening subklinické aterosklerózy, respektive stanovení rozsahu aterosklerotického postižení, musí být proveden při stanovení diagnózy. Panel EAS doporučuje následně každoroční echokardiografické vyšetření srdce s posouzením vývoje změn v oblasti aortální chlopně, každých pět let je doporučeno provedení CT angiografie koronárních tepen. Alternativně může být použita i magnetická rezonance. Zátěžové testování má být prováděno zkušeným pracovištěm s ohledem na rizikovost nemocných a častost obstrukce výtokové části levé komory.

Léčba hoFH

Léčba hoFH je stejně jako u ostatních forem dyslipidemií založena na režimových opatřeních a identifikaci a léčbě

Tab. 2: Kardiovaskulární komplikace hoFH

HoFH charakterizuje akcelerovaná ateroskleróza typicky postihující kořen aorty, ale přítomná ve většině vaskulárních povodích

První klinické komplikace aterosklerózy se typicky objevují během dospívání. U pacientů LDL-receptor negativních nebo neléčených i dříve

U dětských pacientů jsou časně symptomy spojeny s přítomností stenózy či regurgitace aortální chlopně způsobené masivní akumulací cholesterolu v chlopenním aparátu

Protože onemocnění aortální chlopně i supravulární aortální oblasti může progredovat i přes účinné snížení hladin cholesterolu v séru je doporučován pravidelný screening subklinického aterosklerotického postižení aorty, karotid a koronárního řečiště.

dalších přítomných rizikových faktorů. Je nutno připomenout, že ani dobrá adherence k dietě s nízkým obsahem nasycených tuků nevede u nemocných s hoFH k podstatnému zlepšení lipoproteinového fenotypu. Pacienti mají být fyzicky aktivní, před doporučením pohybové aktivity se ovšem doporučuje vyloučení těsné aortální stenózy.

Farmakologická léčba má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy. Jejím základem jsou statiny. Jejich použití v maximálních dávkách u hoFH většinou vede ke snížení hladin LDL-ch pouze o 10–25 %. Přidáním ezetimibu získáme dalších 10–15 %, tedy celkem dosahujeme snížení LDL-ch o 20–40 %. Panel připomíná, že lze využít i dalších hypolipidemik (pryskyřice, fibráty). Tato „konvenční terapie“ ve většině případů nevede k dosažení cílových hladin LDL-ch stanovených pro osoby bez anamnézy KV příhody na < 2,5 mmol/l a po příhodě < 1,8 mmol/l (u dětí s hoFH je cílová hladina LDL-ch < 3,5 mmol/l).

Lipoproteinová aferéza je instrumentální metodika extrakorporální eliminace LDL částic. Spolu s nimi dochází k žádoucí eliminaci aterogenního lipoproteinu(a) [Lp(a)]. Po jedné proceduře se hladiny LDL-ch snižují o 55–70 %. S ohledem na rychlý vzestup LDL-ch po proceduře je nutné ji provádět 1krát za týden až 14 dnů. Problematické aspekty představují nutnost spolehlivého žilního přístupu, snížení kvality života léčených a další specifické komplikace (hypotenze, nauzea, minerálová dysbalance, alergická reakce apod.). Panel EAS doporučuje zahájení lipoproteinové aferézy u hoFH co nejdříve,

většinou kolem 5 roku věku a ne později než v 8 letech. Naplnění takového doporučení v českých podmínkách zatím brání limitovaná dostupnost vyšetření (aktuálně možnost dlouhodobé LDL aferézy nabízí jediné centrum v Hradci Králové).

Využití transplantace jater nebo jiných chirurgických možností léčby hoFH (např. parciální ileální bypass) patří mezi specifické postupy s řadou limitací, které jsou indikovány jen ve speciálních případech.

Nové léčebné možnosti hoFH zahrnují inhibici mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP) či snížení produkce lipoproteinových částic v játrech interferencí s translací pomocí antisense oligonukleotidu proti mRNA apolipoproteinu B.

Syntetický oligonukleotid 2. generace mipomersen, interferující s translací genu pro apolipoprotein B (apoB), ovlivňuje koncentraci všech na apoB bohatých lipoproteinových částic zásahem do sekrece VLDL částic. Ve studiích s homozygotními pacienty s FH vedlo podávání mipomersen ke snížení koncentrací LDL-ch o 25 %. Hlavními nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu a vzestupy enzymů jaterního souboru provázející kumulaci tuku v játrech. Mipomersen byl schválen pro použití u homozygotních pacientů s FH v USA ale nikoli v Evropě.

Z nových léčebných možností máme i v Evropě již aktuálně k dispozici lomitapid, inhibitor MTP, který ovlivňuje lipidaci všech lipoproteinových částic vznikajících v hepatocytech i v buňkách střevní mukózy. Jeho účinnost u nemocných s homozygotní FH byla testována v klinických studiích, v nichž konzistentně snižoval hladiny LDL-ch o 50 % nad rámec dosažitelný ostatními léčebnými možnostmi včetně lipoproteinové aferézy. S ohledem na mechanismus účinku nepřekvapuje, že současně s LDL-ch klesá při podávání lomitapidu také triglyceridemie; v provedených studiích bylo zaznamenáno snížení přibližně o 45 %. Snižuje současně hladinu aterogenního Lp(a) přibližně o 15 %. Hlavní nežádoucí účinky představuje zvýšení obsahu jaterního tuku a gastrointestinální obtíže, které ale limituje dodržování nízkotukové diety. Lomitapid je schválen pro léčbu homozygotních forem FH v USA i v Evropě a tato léčba je v současné době dostupná i v České republice. Můžeme jej tedy v současnosti považovat za účinnou léčebnou možnost u nemocných s ho-

mozygotní FH, případně i u nemocných s těžkou formou heFH, fenotypově neodlišitelnou od homozygotní FH, u kterých ostatní léčebné možnosti nevedly k uspokojivé kontrole onemocnění.

Za hlavní přednosti uvedených nových léčebných přístupů můžeme považovat komplementaritu se zavedenými léčebnými možnostmi a zejména fakt, že oba dva zprostředkují svůj efekt zcela nezávisle na množství a vazebné afinitě LDL- receptoru na buněčné membráně. Fungují tedy i u jinak obtížně léčitelných pacientů s minimální nebo nulovou aktivitou LDL-receptoru (receptor negativní hoFH pacienti).

V brzké době lze očekávat příchod dalších léčiv, které budou využitelné i u pacientů s hoFH. Především jde o monoklonální protilátky proti PCSK9 (inhibitory PCSK9). Ty byly extenzivně testovány v populacích nemocných s heterozygotní FH, kde prokázaly významný přídatný vliv na snižování hladin LDL-ch pohybující se kolem 50 %. Existují údaje o účinnosti u receptor defektních hoFH (nikoli tedy u pacientů s receptor negativní hoFH), u nichž podávání PCSK9 inhibitorů vedlo k poklesu LDL-ch přibližně o třetinu nad rámec dosažitelný terapií statiny případně v kombinaci s ezetimibem. Dlouhou dobu jsou také v klinickém testování inhibitory CETP (cholesteryl-ester transferázového proteinu), která mají předběžná data o příznivém ovlivnění lipoproteinového fenotypu i u homozygotních pacientů s FH zvýšením clearance LDL částic. Jejich efekt je ale ve srovnání s dalšími popsávanými možnostmi terapie omezený.

Souhrn doporučení pro diagnostiku a léčbu hoFH uvádí tabulka 3.

Tento souhrn vypracovala skupina odborníků jmenovaná Českou společností pro aterosklerózu a představuje oficiální stanovisko této společnosti k diagnostickým a léčebným postupům u nemocných s fenotypem homozygotní familiární hypercholesterolemie v České republice.

Tab. 3: **Souhrn doporučení pro diagnostiku a léčbu hoFH**

Pacienti s podezřením na hoFH by měli být odesláni do specializovaného centra
V České republice funguje síť pracovišť Medped, která tuto péči zajišťují (více na www.medped.cz)
Genetická analýza by měla být zvážena
K potvrzení diagnózy
K usnadnění testování rodinných příslušníků (tzv. reverzní kaskádový screening)
Upřesnění diagnózy v případě hraničního fenotypu a nejednoznačnosti klinicko-biochemických známek onemocnění, případně k odlišení hoFH a těžších forem heFH
Negativní genetické vyšetření rozhodně nevylučuje přítomnost FH
Screening subklinické aterosklerózy
Pacienti musí být podrobně vyšetřeni v okamžiku stanovení diagnózy a následně s echokardiografickým vyšetřením srdce a aorty jedenkrát ročně, zátěžovým vyšetřením a, je-li dostupné, také CT koronarografickým vyšetřením každých 5 let (nebo podle klinické potřeby)
Management
Současná běžná léčba hoFH je založená na kombinaci změn životního stylu, terapie statinem (s nebo bez ezetimibu) a v případě dostupnosti lipoproteinové aferézy
Hypolipidemická terapie by měla být zahájena co nejčasněji
Lipoproteinová aferéza by měla být zvážena u všech pacientů s hoFH a léčba zahájena časně, optimálně ve věku 5 let a ne později než v 8 letech.
Lomitapid by měl být zvážen jako specializovaná léčba k dalšímu snížení LDL-cholesterolu u nemocných s fenotypem hoFH
Další aspekty
Otázka kontracepce a těhotenství jsou klíčovými tématy u ženských pacientů s hoFH a musí jim být věnována náležitá pozornost. Hormonální kontracepce je obecně u těchto pacientek kontraindikována. hoFH pacientky před plánovanou graviditou by měly podstoupit konzultaci a pečlivé vyšetření KV systému. Není-li těhotenství kontraindikováno, měly by hoFH ženy během těhotenství být léčeny lipoproteinovou aferézou.
Psychosociální podpora by měla být standardní součástí komplexní péče o nemocné s hoFH. Pacientské a rodinné podpůrné skupiny hrají v tomto aspektu péče důležitou roli.
Chirurgické odstranění velkých kožních nebo tuberózních xantomů může být zváženo z funkčních nebo estetických důvodů.

LITERATURA

- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35, 2146–2157.
- Freiberger T, Vrablík M. 15 let projektu MedPed v České republice. *Hypertenze & kardiiovaskulární prevence* 2013; 2(5): 58–60.
- Češka R (ed.) a kolektiv. *Familiární hypercholesterolemie*. Praha, Triton, 2015, stran 157.

Vysoký cholesterol není spojen s vyšší celkovou úmrtností

Ing. Jaroslav Hubáček, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, IKEM, Praha

Souhrn

Odborná i laická veřejnost je zaplavena články varujícími před zvýšenou hladinou cholesterolu v cirkulaci. Ve skutečnosti je předkládaný vztah přímé úměry výše celkového cholesterolu k celkové úmrtnosti diskutabilní. Řada studií ukazuje, že tento vztah má typický tvar U nebo J křivky a nejdelší doba dožití sice není spojena s nejvyššími, ale rozhodně ani s nízkými hodnotami tohoto biochemického parametru. Jako rizikový se zdá vysoký cholesterol pouze v mladším věku a ve vyšších věkových dekáдах vztah mizí (nad 50 let). V předkládaném přehledu jsou prezentovány výsledky studií ukazující, že zobecňování zvýšených hladin cholesterolu jako rizikového faktoru celkové úmrtnosti je zavádějící, nepřesné a nekoresponduje s výsledky rozsáhlých dlouhodobých studií. Cílem příštích studií by tak mělo být nalezení vyvážené a optimální cílové hladiny cholesterolu pro různé kategorie jedinců (v algoritmu by se měl objevit minimálně věk, pohlaví, rodinná anamnéza a genetické dispozice). Tato optimální hladina, zdá se, bude pro jedince od středního věku výše a bez zvýšené kumulace dalších komorbidit a environmentálních rizik (především u nekuřáků s dostatečnou fyzickou aktivitou) o 30–40 % vyšší než stávající doporučené hodnoty.

Klíčová slova: Cholesterol, celková mortalita.

Úvod

Cholesterol je molekula obsahující typickou steranovou strukturu, cyklopentan-perhydrofenantren. V lidském těle je syntetizován v množství přibližně 9 miligramů na jeden kilogram živé váhy denně a dalších několik set miligramů přijímáme v potravě. Endogenní syntéza cholesterolu je energeticky značně náročná, přesto si tělo pokrývá jeho potřebu přibližně z poloviny vlastní syntézou (van der Wulp a spol. 2013), což podtrhuje důležitost a nezbytnost cholesterolu v našem těle.

Cholesterol má v těle funkci především stavební. Je velice důležitou složkou všech buněčných membrán. Cholesterol je rovněž důležitým prekurzorem nejen steroidních hormonů (estrogeny, testosteron, glukokortikoidy,...) a oxysterolů, ale i nezbytného vitamínu/hormonu D (Pludowski a spol., 2013) či žlučových kyselin a podílí se tak v těle i na řídících funkcích.

Metabolismus cholesterolu

Syntéza cholesterolu je energeticky velice náročný proces, zahrnující celkem deset základních reakcí a vycházející z acetyl koenzymu A. Syntéza cholesterolu je přísně regulována a důležitou roli v regulaci syntézy cholesterolu hraje enzym hydroxymethyl glutaryl ko-

enzym A reduktáza (HMGCoA reduktáza) a dva regulační proteiny – SREBP („sterol regulatory binding protein“) a jeho aktivátor SCAP („SREBP cleavage activating protein“) (van der Wulp a spol., 2013; Lubanda a Vecka, 2009). Cholesterol je vylučován buď ve formě neutrálních sterolů (cholesterol a jeho bakteriální metabolity, především koprostanol) nebo formou žlučových kyselin (van der Wulp a spol., 2013). Při jejich syntéze hraje klíčovou roli enzym cholesterol 7 alfa hydroxyláza (CYP-7A1) (Hubacek a Bobkova, 2006).

Transport cholesterolu v plazmě

V plazmě je cholesterol transportován buď jako volný nebo ve formě svých esterů v lipoproteinových částicích. Ty jsou primárně dle své velikosti a denzity rozdělovány do čtyř tříd, označovaných jako chylomikrony, lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL), lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) a lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL). Tyto částice jsou z plazmy vychytávány různými povrchovými receptory, zajišťujícími přísun lipidů a cholesterolu do buněk (Tulenko a Sumner, 2002; Bobková a Poledne, 2003).

Přirozené kolísání hladin cholesterolu

Hladina cholesterolu v cirkulaci

není stabilní a podléhá řadě výkyvů. Nejvýraznější časovými změnami jsou sezónní výkyvy. Koncentrace cholesterolu je nejvyšší v zimě a nejnižší v létě (pro přehled viz. Ockene a spol., 2004; Rāstam a spol., 1992). Tyto rozdíly jsou dále závislé na zeměpisné šířce (čím blíže k pólům, tím je tato variabilita vyšší), věku, pohlaví a hladině cholesterolu (čím je vyšší, tím vyšší jsou i mezi-sezónní výkyvy) a mohou se pohybovat od desetin milimolů až do jednotek (!) milimolů (Ockene a spol., 2004; Rāstam a spol., 1992). Tato skutečnost vede k tomu, že prevalence hyperlipidémie může být u skupiny identických jedinců až dvojnásobná v zimních měsících oproti měsícům letním (Glasziou a spol., 2008).

Hladiny cholesterolu značně kolísají i u žen během různých fází menstruačního cyklu a výrazně rostou během těhotenství (Durrington, 1990).

Cholesterol jako rizikový zdravotní faktor

Rizikových faktorů spojených s civilizačními onemocněními a celkovou úmrtností je popsáno několik desítek. Vysoká hladina cholesterolu je zařazena mezi nejzávažnější příčiny úmrtnosti (spolu s kouřením, diabetem 2. typu, hypertenzí, nadměrnou konzumací alkoholu, centrální obezitou a nedosta-

tečnou fyzickou aktivitou) na civilizační onemocnění, především na onemocnění kardiovaskulární. Nejen odborné, ale především populárně naučné doporučení týkající se prevence civilizačních onemocnění jsou zaměřené především na snížení cholesterolu, ačkoli např. kouření je jistě mnohem závažnějším rizikovým faktorem.

Pro tuto až demonizaci cholesterolu však nelze nalézt dostatečnou podporu v nezávislé odborné literatuře. Při pečlivém vyhodnocení publikovaných studií je patrné, že obecná nebezpečnost vysokých hladin plazmatického/sérového cholesterolu je výrazně nadhodnocována a přeceňována. „Kacířská“ myšlenka, že naopak nízký cholesterol může být ve skutečnosti spojen s vyšší celkovou úmrtností je podpořena celou řadou (přehližených) studií.

Familiární hypercholesterolémie

Onemocnění zvané familiární hypercholesterolémie je obvykle zmiňováno jako důkaz nebezpečnosti vysokého cholesterolu. Neumíráme však pouze na kardiovaskulární onemocnění (a ne všechna kardiovaskulární onemocnění mají přímou spojitost s cholesterolem), přibližně polovina populace zemře z jiných důvodů. Podívejme se však i na výsledky získané při studiu tohoto onemocnění s určitým odstupem.

První pochybnosti o lineárním vztahu rizikivosti zvýšené hladiny plazmatického cholesterolu jsou přitom staré jako cholesterolová teorie sama. Již *Brown a Goldstein, 1983* ve své přelomové publikaci týkající se LDL-receptoru a familiární hypercholesterolémie (FH) zmiňují, že neexistuje žádná korelace mezi hladinami plazmatického cholesterolu a prognózou vývoje FH. Nizozemská studie sledující několik generací celkovou úmrtnost v rodinách s FH, ukázala, že až do poloviny minulého století, zhruba do doby, kdy se začala používat antibiotika, se heterozygoti s FH dožívali delšího věku než „normální“ populace (*Sijbrands a spol., 2001*). Přestože většina homozygotů s FH trpí předčasným infarktem myokardu, existují i zde kazuistiky/výjimky, dožívající se bez kardiovaskulárních komplikací normálního věku (*PEDIM kongres, 2014; Schwarzková + Vrablík, personal communication*). U heterozy-

gotů FH máme tyto informace pouze v případě, že jsou registrováni, o jejich skutečném výskytu a osudu v populaci ale příliš nevíme. Naše recentní výsledky (připravováno k publikaci) ukazují, že nositelé některých mutací v LDL-receptoru, které jsou považované za závažné, mají ve skutečnosti zcela normální hladiny cholesterolu.

Pro úplnost je třeba uvést, že existují jedinci s mutacemi v genu pro PCSK9 („proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“), kteří přecházejí v plném zdraví s velice nízkými plazmatickými hladinami cholesterolu a tato skutečnost bývá používána jako argumentace pro doporučení „čím nižší, tím lepší“ (*Vrablík, 2014*). Vzhledem k mechanismu působení PCSK9 je ale třeba poznamenat, že u těchto jedinců se jedná o výraznou depleci cholesterolu pouze v plazmě – veškeré ostatní tkáně jsou zde saturovány cholesterolem více než dostatečně, protože mutacemi není nijak ovlivněna jeho endogenní syntéza, je zvýšen počet LDL-receptorů, neboť tyto se recyklují, ale neodbourávají v lysosomech (*Lambert a spol., 2012*). Zdravotní rizika spojená s nižší hladinou cholesterolu (např. viz. *Alsheikh-Ali a spol., 2007*) tak u těchto jedinců nehrozí.

Pokles hladin cholesterolu v populaci

Intenzivní edukační a intervenční programy vedly k tomu, že plazmatické hladiny cholesterolu významně klesají. V České republice je dokumentován významný pokles celkového cholesterolu mezi roky 1985 a 2007/8 o více než jeden mmol jak u mužů, tak u žen (*Cífková a spol., 2010*). I z těchto čísel je patrné, že potenciální populační nebezpečí (?) plynoucí z vysokých hladin cholesterolu se tedy nyní týká mnohem menší části populace, než tomu bylo před několika desetiletími.

I v odborných kruzích se již objevují názory, zpochybňující zdravotní benefity paušálních snah o snižování cholesterolu na co nejnižší hodnoty u všech osob/pacientů bez ohledu na jejich skutečná rizika a které poukazují na možné zdravotní komplikace těchto snah (*Alsheikh-Ali a spol., 2007; Ravnskov, 2009; Oliver, 2010*).

Studie zabývající se celkovým cholesterolem a celkovou úmrtností

Do přehledu jsou zahrnuty pouze a jen populační observační studie. Záměrně byly vynechány jakékoli studie klinické, zabývající se farmakologickým snižováním vysokých hladin cholesterolu. Jednak primárně studují koronární onemocnění, ale ne celkovou úmrtnost a jednak je preselekcí jedinců zahrnovaných do studie mnohem vyšší než ve studiích observačních. Konečně, klinické studie trvají obvykle mnohem kratší dobu než studie observační. Přesto existují i klinické studie ukazující na negativní vztah mezi cholesterolem a celkovou úmrtností (např. *Matsuzaki a spol., 2002*). Stejně tak byly vynechány studie zabývající se např. HDL cholesterolem (byl významně zpochybněn protektivní účinek jeho zvyšování farmaky a mendeliánské randomizační studie navíc nepotvrdily kauzální vztah mezi HDL-cholesterolem a rizikem KVO onemocnění) triglyceridy (ty jsou v dlouhodobých observačních studiích sledovány minimálně) a LDL-cholesterolem (i zde je počet studií ve vztahu k celkové úmrtnosti je minimální).

Konečně, považuji za nutné zdůraznit, že v přehledu jsou práce (až na jednu výjimku) sledující výhradně celkovou úmrtnost, nikoli úmrtnost kardiovaskulární, nádorovou a podobně.

Tricetijednoleté sledování 14 000 jedinců z "Copenhagen City Heart study" nejen že neprokázalo spojitost vysokých hladin cholesterolu s celkovou úmrtností, ale dokonce ukázalo, že vyšší cholesterol by ve skutečnosti mohl být určitým ochranným faktorem (*Langsted a spol., 2011*). U žen i u mužů byla nejnižší úmrtnost spojena s hodnotami plazmatického cholesterolu mezi 5 a 7 mmol/l a dokonce ani hodnoty nad 9 mmol/l se neukázaly jako rizikové pro ženy, ale pouze pro muže.

Další dánská studie sledovala vztah (po dobu osmi let) cholesterolu a celkové úmrtnosti u téměř 120 000 lidí vybraných z populačního registru (*Bathum a spol., 2013*). Byli vybráni jedinci nad 50 let věku, bez diabetu a kardiovaskulárního onemocnění. Jedinci s hladinami cholesterolu pod 5 mmol/l měli v porovnání s ostatními cca o 30 % vyšší riziko úmrtí než ostatní. I zde bylo

mírně (a nesignifikantně) zvýšené riziko pozorováno až pro hodnoty cholesterolu nad 8 mmol/l.

Toto zjištění je zcela v souladu s mnohem rozsáhlejší norskou studií HUNT2 (Petursson a spol., 2012). Ta sledovala úmrtnost v průběhu deseti let u více než 52 000 jedinců. I zde, v porovnání s referenční skupinou s celkovým cholesterolem pod 5 mmol/l, měli jedinci s vyšším cholesterolem nižší riziko celkové úmrtnosti a tento vztah byl výraznější u žen než u mužů. Autoři této studie dokonce uzavírají, že „speciálně u žen nebudou zvýšené hladiny cholesterolu (dle současných standardů) škodlivé, ale naopak protektivní“. Dále autoři navrhuji, že cholesterol by měl být z odhadu rizik nejen celkové, ale i kardiovaskulární mortality buď zcela vyloučen nebo by měly být referenční rizikové hodnoty výrazně posunuty k vyšším hodnotám.

Je podivuhodné, že zvýšená hladina

studií sledující téměř 900 000 jedinců a (bohužel) pouze kardiovaskulární mortalitu (*Prospective Studies Collaboration*, 2007). Při snížení hladin plazmatického cholesterolu poklesne s každým milimolem cholesterolu CVD mortalita o více jak polovinu u jedinců do 50 let, o jednu třetinu u jedinců ve věku 50–70 let ale pouze o necelou šestinu u jedinců nad 70 let.

O dalších studiích již jen velice stručně.

Multietnická studie (2 300 jedinců ve věku nad 65 let) ukázala (Schupf a spol., 2005), že celková mortalita v nejvyšším kvartilu LDL-cholesterolu byla zhruba poloviční ve srovnání s nejnižší kvartilou.

Rovněž tak 12 letá severoitalská studie více než 3 000 jedinců nad 65 let prokázala, že vztah celkové mortality u mužů a kardiovaskulární mortality u obou pohlaví má podobu J křivky (Tikhonoff a spol., 2005).

Ani studie čtyř set padesáti 75letých

Studií s podobným výsledkem v různých mírných obměnách týkajících se přesného počtu jedinců, věku vyšetřených, jejich etnického původu či době sledování je ještě celá řada (Rywik a spol., 1999; Song a spol., 2002; Yang a spol., 2012; Kim a spol., 2013; Liu a spol., 2014; Tamosiunas a spol., 2014, ...). Jejich přehled a základní poznatky v nich získané jsou shrnuty v Tabulce 1. K dalšímu studiu lze doporučit i shrnutí dalších více než deseti studií publikované v monografii *Prevention of Coronary Heart Disease* (Karger, 2007). Autoři uzavírají, že celková úmrtnost je v běžných populacích nižší u podskupin se zvýšeným cholesterolem než u skupin s cholesterolem „normálním“ či nízkým (Okuyama a spol., 2007).

Je možné pochopitelně nalézt i několik studií s opačným výsledkem poukazujícím na pozitivní vztah mezi celkovým cholesterolem a celkovou úmrtností (např. MRFIT, CHA, PG) (přehled studií

Tab.: Příklady studií ukazujících na neexistenci rizikovosti vyšších hodnot cholesterolu ve vztahu k celkové mortalitě

Jméno studie či země	Počet	Doba	Výsledek
Copenhagen City Hearth ¹	14 000	31 let	Nejnižší úmrtnost spojena s cholesterolem 5–7 mmol/l
Dánsko ²	120 000	8 let	Jedinci s cholesterolem pod 5 mmol/l mají o 30 % vyšší celkovou úmrtnost
HUNT ^{2,3}	52 000	10 let	Vysoké hladiny cholesterolu jsou, speciálně u žen, žádoucí
Multietnická studie ⁴	2 300	nejasně	Mortalita je poloviční v nejvyšší kvartile LDL-c v porovnání s nejnižší kvartilou
Severní Itálie ⁵	3 000	12 let	Vztah cholesterolu a celkové úmrtnosti má tvar J křivky
Švédsko ⁶	450	10 let	Žádný vztah mezi cholesterolem a celkovou úmrtností
Framingham ⁷	4 500	30 let	Žádný vztah mezi cholesterolem a celkovou úmrtností ve věku nad 50 let
Nizozemí ⁸	6 000	14 let	Nekardiovaskulární mortalita klesá s každým milimolem cholesterolu navíc o 12 %
Polsko a USA ⁹	10 000	13 let	Mortalitní křivka závislosti na cholesterolu má tvar „U“
USA ¹⁰	50 000	až 20 let	Žádný vztah cholesterolu a celkové mortality
Korea ¹¹	12 500	18 let	Žádný vztah cholesterolu a celkové mortality
Čína ¹²	95 000	4 roky	Žádný vztah cholesterolu a celkové mortality
Litva ¹³	9 500	13 let	Nejvyšší mortalita spojena s cholesterolem nižším než 5,2 mmol/l
Korea ¹⁴	480 000	6 let	Nejnižší mortalita spojena s populačně nadprůměrným cholesterolem
Korea ¹⁵	380 000	10 let	Nejnižší mortalita spojena s cholesterolem 5,2–5,6 mmol/l

Reference: ¹Langsted a spol. 2011, ²Bathum a spol. 2013, ³Petursson a spol. 2012, ⁴Schupf a spol. 2005, ⁵Tikhonoff a spol. 2005, ⁶Nilsson a spol. 2009, ⁷Anderson a spol. 1987, ⁸Newson a spol. 2011, ⁹Rywik a spol. 1999, ¹⁰Yang a spol. 2012, ¹¹Kim a spol. 2013, ¹²Liu a spol. 2014, ¹³Tamosiunas a spol. 2014, ¹⁴Song a spol. 2000, ¹⁵Choi a spol. 2007

cholesterolu je považována za rizikovou ve všech věkových kategoriích i přesto, že existuje mnoho studií poukazujících na negativní korelaci cholesterolu s úmrtím právě v pozdějším věku. Tedy, čím vyšší cholesterol, tím nižší riziko úmrtí.

To že rizikovost vysokého cholesterolu je velmi závislá na věku je dále podpořeno i velice rozsáhlou metaanalýzou

nenášla pozitivní korelaci mezi celkovým cholesterolem a úmrtností (Nilsson a spol., 2009).

Dlouholeté sledování necelých 6 000 jedinců ve věku nad 55 let ukázalo, že nekardiovaskulární mortalita klesá o 12 % s každým zvýšením celkového cholesterolu o jeden milimol a protektivní efekt vysokého cholesterolu narůstá s věkem (Newson a spol., 2011).

viz. *Stamler a spol., 2000*). Tyto studie však sledovaly velice mladé jedince (od 18 do necelých 40 let) a vzhledem k době sledování tak podstatná část sledovaných nedosáhla k době ukončení studie ani 50 let. Je tedy zřejmé, že cholesterol lze brát jako validní rizikový faktor odhadu celkové úmrtnosti pouze v nižším věku, pravděpodobně pouze do konce páté dekády života.

Na závěr považuji za nutné zmínit jeden zásadní poznatek. Často nelze informaci o negativním vztahu mezi celkovým cholesterolem a celkovou úmrtností získat z názvu práce, ba dokonce ani z jeho veřejně dostupného abstraktu. Tato informace je obsažena v tabulkách, ale už nebývá dále diskutována v textu. To může ukazovat na určitou obavu autorů jít proti „cholesterolovému dogmatu“ a je tedy možné, že studií, které detekovali spojitost nízkých hladin cholesterolu a vyšší celkové úmrtnosti je ve skutečnosti mnohem více.

Příčina či následek?

Pokud je zvýšená hladina cholesterolu opravdu spojena s delším očekávaným dožitím, ale zároveň s vyšším rizikem úmrtí na kardiovaskulární onemocnění, pak jeho vyšší plazmatické koncentrace jsou logicky protektivním faktorem proti ostatním příčinám úmrtí, ať už se jedná o onemocnění infekční, psychiatrická či nádorová.

Ať již je nízká hladina cholesterolu příčinou či následkem onemocnění ve-

doucích k vyšší mortalitě, je zřejmé, že především ve vyšším věku je nutné věnovat jedincům s nízkým cholesterolem minimálně stejnou pozornost jako jedincům s cholesterolem příliš vysokým.

Závěry

Po objektivním zhodnocení výše zmíněných publikovaných studií je zřejmé, že zvýšené hladiny cholesterolu jsou nebezpečné především pro mladé muže. Celkové riziko úmrtí spojené s vysokým cholesterolem je nižší u žen a u obou pohlaví postupně a rovnoměrně klesá s věkem. Od určitého věku (při dožití cca 50 let bez koronární příhody) převažují pozitivní efekty vyšší hladiny cholesterolu nad potenciálními negativy a ve stáří se pak dostatečná hladina cholesterolu zdá být žádoucí prevencí proti infekčním, nádorovým, a za určitých okolností patrně i proti kardiovaskulárním onemocněním (Petursson a spol., 2012).

Vysoké hladiny plazmatického cholesterolu jsou s pravděpodobností hraničící s jistotou spojeny s ateroskle-

rózou, stejně jasný vztah s úmrtností na aterosklerotická onemocnění ale neplatí. Možná překvapivě jsou však vyšší hladiny cholesterolu spojeny s delší očekávanou dobou dožití, což platí především od středního věku výše.

Zcela na závěr si dovoluji citovat v originále závěry z Framinghamské studie, z „kamene mudrců“ mezi studiemi sledování rizik (nejen) kardiovaskulárních onemocnění (a mortality), publikované již před téměř třiceti lety **„After age 50 years there is no increased overall mortality with either high or low serum cholesterol levels.”** (Anderson a spol., 1987).

Poděkování

Autor děkuje kolegům L. Vítkoví, B. Vohnoutovi, J. Piňhovi a M. Vrablíkovi za kritický komentář textu práce. Tato práce je podpořena projektem č. NT 12217-5 (IGA MZ, ČR) a projektem MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

LITERATURA

1. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 409-18.
2. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
3. Bathum L, Christensen DR, Pedersen LE, Pedersen PL, Larsen J, Nexøe J. Association of lipoprotein levels with mortality in subjects aged 50 + without previous diabetes or cardiovascular disease: A population-based register study. *Scand J Prim Health Care*. 2013; 31: 172-80.
4. Bobková D, Poledne R. Metabolismus lipidů a aterogeneze. *Čs. Fyziol*. 2003; 52:34-41.
5. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications in cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*. 1983; 52: 223-261.
6. Choi JS, Song YM, Sung J. Serum total cholesterol and mortality in middle-aged Korean women. *Atherosclerosis*. 2007; 192: 445-7.
7. Cífková R, Skodová Z, Bruthans J, Adámková V, Jozífová M, Galovcová M, Wohlfahrt P, Krajčovicová A, Poledne R, Stávek P, Lánská V. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis*. 2010; 211: 676-81.
8. Durrington PN. Biological variation in serum lipid concentrations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1990; 198: 86-91.
9. Glasziou PP, Irwig L, Heritier S, Simes RJ, Tonkin A; LIPID Study Investigators. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med*. 2008; 148: 656-61.
10. Hubacek JA, Bobkova D. Role of cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A1) in nutrigenetics and pharmacogenetics of cholesterol lowering. *Mol Diagn Ther*. 2006; 10: 93-100.
11. Kim JY, Ko YJ, Rhee CW, Park BJ, Kim DH, Bae JM, Shin MH, Lee MS, Li ZM, Ahn YO. Cardiovascular health metrics and all-cause and cardiovascular disease mortality among middle-aged men in Korea: the Seoul male cohort study. *J Prev Med Public Health*. 2013; 46: 319-28.
12. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515-24.
13. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med*. 2011; 270: 65-75.
14. Liu Y, Chi HJ, Cui LF, Yang XC, Wu YT, Huang Z, Zhao HY, Gao JS, Wu SL, Cai J. The ideal cardiovascular health metrics associated inversely with mortality from all causes and cardiovascular diseases among adults in a northern Chinese industrial city. *PLoS One*. 2014; 9: e89161.
15. Lubanda H, Vecka M. Cholesterol, přítel či nepřítel? *Chem. Listy* 2009; 103: 40-51
16. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J*. 2002; 66: 1087-95.
17. Newson RS, Felix JF, Heeringa J, Hofman A, Witteman JC, Tiemeier H. Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 1779-85.
18. Nilsson G, Ohrvik J, Lönnberg I, Hedberg P. Ten-year survival in 75-year-old men and women: predictive ability of total cholesterol, HDL-C, and LDL-C. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2009;158425.
19. Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ 3rd, Harmatz MG, Nicolosi R, Saperia G, Well AD, Freedson P, Merriam PA, Reed G, Ma Y, Matthews CE, Hebert JR. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 863-70.
20. Okuyama H, Ichikawa Y, Sun Y, Hamazaki T, Lands WE. Cancer and all-cause mortalities are lower in the higher total cholesterol groups among general populations. *World Rev Nutr Diet*. 2007; 96: 37-54.
21. Oliver MF. Cholesterol-lowering and cancer in the prevention of cardiovascular disease.

- QJM 2010; 103: 202.
22. Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C, Nilsen TI, Getz L. Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract* 2012; 18: 159-68.
 23. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12: 976-89.
 24. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
 25. Råstam L, Hannan PJ, Luepker RV, Mittelmark MB, Murray DM, Slater JS. Seasonal variation in plasma cholesterol distributions: implications for screening and referral. *Am J Prev Med*. 1992; 8: 360-6.
 26. Ravnskov U. Cholesterol was healthy in the end. *World Rev Nutr Diet*. 2009; 100: 90-109.
 27. Rywik SL, Manolio TA, Pajak A, Piotrowski W, Davis CE, Boda GB, Kawalec E. Association of lipids and lipoprotein level with total mortality and mortality caused by cardiovascular and cancer diseases (Poland and United States collaborative study on cardiovascular epidemiology). *Am J Cardiol* 1999; 84: 540-8.
 28. Schupf N, Costa R, Luchsinger J, Tang MX, Lee JH, Mayeux R. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 219-26.
 29. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ*. 2001; 322: 1019-23.
 30. Song YM, Sung J, Kim JS. Which cholesterol level is related to the lowest mortality in a population with low mean cholesterol level: a 6.4-year follow-up study of 482,472 Korean men. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 739-47.
 31. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000; 284: 311-8.
 32. Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, Scarpa R, Thijs L, Pessina AC, Staessen JA. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 2159-64.
 33. Tulenko TN, Sumner AE. The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol*. 2002; 9: 638-49.
 34. Van der Wulp MY, Verkade HJ, Groen AK. Regulation of cholesterol homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 368: 1-16.
 35. Vrablik M, Jak hluboko má LDL-cholesterol klesnout? *Hypert Kardiovask Prevence*. 2014; 2: 32-6.
 36. Yang Q, Cogswell ME, Flanders D, Hong Y, Zhang Z, Loustalot F, Gillespie C, Merritt R, Hu FB. Trends in cardiovascular health metrics and association with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA* 2012; 307: 1273-83.



ČSAT

Česká společnost pro aterosklerózu

pořádá ve spolupráci
s Českou obezitologickou společností ČLS JEP

19. kongres o ateroskleróze



Hotel Harmony Club

Špindlerův Mlýn, 3.–5. prosince 2015

www.athero.cz • www.gsymposion.cz

Je cholesterol "good" nebo opravdu "bad and ugly"?

prof. MUDr. Libor Vítek, PhD., MBA

4. interní klinika a Ústav lékařské biochemie a lékařské diagnostiky VFN a 1. LF UK v Praze

Komentář k článku dr. Hubáčka: Vysoký cholesterol není spojen s vyšší celkovou úmrtností

Cholesterol, naprosto esenciální molekula pro člověka, se v posledních několika desetiletích stal doslova strašákem lékařů zabývajících se prevencí kardiovaskulárních nemocí. V databázi Pubmed najdeme na klíčové slovo "cholesterol" více než 234 000 publikací, hypolipidemika patří dlouhodobě mezi nejpredepisovanější léky, o čemž svědčí i 250 miliónů preskripcí v roce 2011 jen v USA, i fakt, že Lipitor (atorvastatin) je nejprodávanějším lékem ve farmaceutické historii (1). Zatímco v roce 1988 byly za žádoucí považovány podle doporučení NCEP koncentrace celkového cholesterolu v krvi $<5,2$ mmol/l (a LDL cholesterolu $<3,4$ mmol/l) a za rizikové pak koncentrace $>6,2$ mmol/l (a LDL cholesterolu $>4,1$ mmol/l) (2), současné doporučení jsou mnohem přísnější (1,3).

Na druhou stranu je skutečností, že ne všechna data nás opravdu opravňují k takto jednoznačným závěrům. Článek Dr. Hubáčka k problematice cílových koncentrací cholesterolu v krvi z pohledu vlivu na celkovou mortalitu je nanejvýš žádoucí a měl by vyvolat věcnou diskusi na toto téma v odborné veřejnosti.

Údaje uváděné k podpoře negativního vztahu systémových koncentrací cholesterolu a celkové mortality je třeba brát s plnou vážností, ačkoli je třeba si uvědomit limitace předkládaných důkazů i některé další možné souvislosti. Uváděné práce vycházejí z převážně observačních studií se všemi potenciálními limity takových studií a lze se jen obtížně vyjádřit ke kauzalitě popisovaného vztahu.

Je třeba mít také na paměti, že systémové koncentrace cholesterolu jsou markerem nutričního stavu a jeho nízké hladiny jsou považovány za surogátní marker malnutrice, zánětu a kachexie (MISCS, Malnutrition-Inflammation-Cachexia syndrome) (4). Nízké koncentrace cholesterolu jsou

dokonce součástí skórovacího systému SCALES k hodnocení kachexie (5). Je zajímavé, že pokud jsou nízké hladiny cholesterolu adjustovány na jiné markery zánětu či malnutrice, negativní vztah mezi koncentracemi cholesterolu a mortalitou se ztrácí (6), či se dokonce obrací (7). Pozorovaná asociace nízkých koncentrací cholesterolu k mortalitě tak může být ovlivněna zahrnutím jedinců s nepříznivým nutričním stavem v důsledku jiné patologie, a to včetně nediagnostikovaných nádorových onemocnění, také často provázených nízkými koncentracemi cholesterolu. Hovoříme-li o nádorových onemocněních, je třeba dodat, že nízké koncentrace cholesterolu nemusí být jen markerem malnutrice či kachexie, ale dokonce i predisponujícím faktorem pro rozvoj budoucího nádorového onemocnění, jak vyplývá z dat Framinghamské studie (8). To může samozřejmě významně ovlivnit interpretaci pozorovaného vztahu nízkých koncentrací sérového cholesterolu k celkové mortalitě.

Že vztahy mezi metabolismem cholesterolu a patogenezi různých nemocí nejsou vůbec jednoduché, a že z těchto důvodů je nutné se vyvarovat zjednodušujících interpretací, dokumentuje i příklad vlivu cholesterolu na patogenezi nádorových onemocnění (9) obzvláště pak kancerogenezi kolorekta. Zatímco apoE2 homozygoti mají nízké systémové koncentrace cholesterolu (10) a současně i nižší výskyt kardiovaskulárních nemocí (11), málokdo již ví, že důvodem je vyšší syntéza žlučových kyselin (z cholesterolu) v játrech (12). Tento fakt je však s největší pravděpodobností příčinou vyššího výskytu kolorektálního karcinomu u nositelů $\epsilon 2$ alely (13), neboť sekundární žlučové kyseliny (kyselina deoxycholová a lithocholová), jejichž pool ve střevním lumen je závislý i na celkové syntéze žlučových kyselin v játrech (14), jsou významnými ko-kancerogeny (15).

Farmakologickým snížením syntézy cholesterolu však nezvýšíme syntézu žlučových kyselin a tedy ani nezvýšíme riziko vzniku kolorektálního karcinomu zprostředkovaného sekundárními žlučovými kyselinami. Tento fakt se však samozřejmě nijak nepromítá do závěrů observačních studií popisujících vyšší mortalitu u jedinců s nižšími koncentracemi cholesterolu.

Navíc, nízké koncentrace cholesterolu jsou ze zatím ne zcela známých důvodů asociovány s vyšší mortalitou v důsledku sebevražd i dalších násilných úmrtí (16), je znám vztah k anxiózní depresivním poruchám (16), i celkové funkční kapacitě seniorů (17). I toto tedy může být významný ovlivňující faktor diskutovaného vztahu.

Na druhou stranu je také nepochybné, že mnohá data udávaná na podporu nutnosti snižovat systémové koncentrace cholesterolu, která vycházejí z rozsáhlých statinových studií, mohou být významně ovlivněny pleiotropními účinky této skupiny léků (18), včetně účinků antiproliferativních (19,20). Popisované efekty nízkých koncentrací cholesterolu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu tak nemusí být zprostředkované snížením koncentrací cholesterolu.

Je také zajímavé, jak spolu s diskusí o prediktivní roli cholesterolu se současně i mění doporučení k dietnímu příjmu cholesterolu. Zatímco ještě v roce 2010 Dietary Guidelines for Americans uváděly jako doporučený denní příjem cholesterolu méně než 300 mg/den¹, podklady pro 2015 Dietary Guidelines for Americans zveřejněné v únoru letošního roku příslušným poradním výborem již dietní přísun cholesterolu nikterak neomezuje!² Toto revidované doporučení je v souladu s daty o omezeném vlivu dietního cholesterolu na jeho celkovou homeostázu. V této souvislosti jistě stojí za zmínku kazuistika 88letého muže publikovaná

v roce 1991 (21). Tento člověk konzumoval denně 20–30 vajec (cca 6–9 g cholesterolu!) po dobu nejméně 15 let a jeho plazmatické koncentrace cholesterolu se opakovaně pohybovaly i při tomto enormním přísunu cholesterolu v rozmezí 3,9–5,2 mmol/l, a to v důsledku velmi nízké střevní resorpce (jen 18 %) a extrémně zvýšené produkce žlučových kyselin (21).

Blízká budoucnost nepochybně ukáže, jak se bude vyvíjet další strategie v oblasti hypolipidemické léčby. Přestože stále přetrvávají názory na další

snížování koncentrací cholesterolu, objevují se již i názory méně dogmatické z pohledu cílových hodnot systémových hladin cholesterolu, které jsou již reflektovány dokonce i v recentních doporučených postupech vycházejících z komplexnějšího přístupu k odhadu rizika kardiovaskulárních chorob (22–24).

Je zřejmé, že naše znalosti i přes explozi poznatků v posledních desetiletích jsou stále nedostatečné a teprve dobře provedené, rozsáhlé prospektivní epidemiologické studie mohou přinést

přesnější informace k této nesmírně důležité problematice. Jakkoli je možné, že naše současné názory na úlohu cholesterolu v predikci kardiovaskulární i celkové morbidity a mortality budou v budoucnosti určitým způsobem revidovány, je nutné varovat před zjednodušujícími závěry směrem k běžné populaci, které by mohly přinést více škody než užítu.

Podpořeno granty PRVOUK 4102280002 a RVO VFN64165.

LITERATURA

- Ledford H. Cholesterol limits lose their lustre. *Nature* 2013;494:410–411.
- Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988;148:36–69.
- Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol* 2014;8:29–60.
- Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:304–311.
- Morley JE. Assessment of malnutrition in older persons: a focus on the Mini Nutritional Assessment. *J Nutr Health Aging* 2011;15:87–90.
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291:451–459.
- Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887–1893.
- Sorlie PD, Feinleib M. The serum cholesterol-cancer relationship: an analysis of time trends in the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:989–996.
- McMichael AJ, Jensen OM, Parkin DM, Zaridze DG. Dietary and endogenous cholesterol and human cancer. *Epidemiol Rev* 1984;6:192–216.
- Miettinen TA. Impact of apo E phenotype on the regulation of cholesterol metabolism. *Ann Med* 1991;23:181–186.
- Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlborn A, Keavney B, Collins R, Wiman B, de Faire U, Danesh J. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA* 2007;298:1300–1311.
- Angelini B, Holmquist L, Leijed B, Einarsson K. Bile acid metabolism in familial dysbetalipoproteinemia: studies in subjects with the apolipoprotein E-2/2 phenotype. *Eur J Clin Invest* 1990;20:143–149.
- Kervinen K, Sodervik H, Makela J, Lehtola J, Niemi M, Kairaluoma MI, Kesaniemi YA. Is the development of adenoma and carcinoma in proximal colon related to apolipoprotein E phenotype? *Gastroenterology* 1996;110, 1785–1790.
- Van Erpecum KJ, Carey MC. Apolipoprotein E4: another risk factor for cholesterol gallstone formation? *Gastroenterology* 1996;111:1764–1767.
- McGarr SE, Ridlon JM, Hylemon PB. Diet, anaerobic bacterial metabolism, and colon cancer: a review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:98–109.
- Manfredini R, Caracciolo S, Salmi R, Boari B, Tomelli A, Gallerani M. The association of low serum cholesterol with depression and suicidal behaviours: new hypotheses for the missing link. *J Int Med Res* 2000;28:247–257.
- Shibata H. Nutritional factors on longevity and quality of life in Japan. *J Nutr Health Aging* 2001;5:97–102.
- Vitek L, Lenicek M. Cytoprotective and antiproliferative effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Enz Inhib* 2006;2:261–280.
- Vitek L. Statins and pancreatic cancer: are all statins the same? *Am J Gastroenterol* 2009;104:525.
- Gbelcova H, Lenicek M, Zelenka J, Knejzlik Z, Dvorakova G, Zadinova M, Pouckova P, Kudla M, Balaz P, Ruml T, Vitek L. Differences in antitumor effects of various statins on human pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2008;122:1214–1221.
- Kern F, Jr. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. Mechanisms of adaptation. *N Engl J Med* 1991;324:896–899.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC, Jr., Tomaselli GF, and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129, S1–45.
- Goff DC, Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC, Jr, Tomaselli GF, and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129, S49–73.
- Jackevicius CA. How do the 2013 cholesterol guidelines compare with previous cholesterol guideline reports? *Circulation* 2014;7:306–310.

¹<http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2010/dietaryguidelines2010.pdf>, přístup 23.4. 2015

²<http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/PDFs/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf>, přístup 23.4. 2015