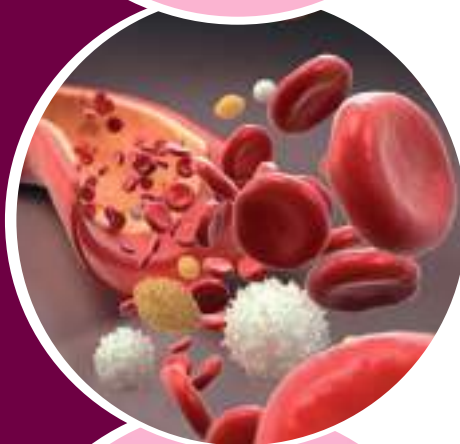


Hypertenze &

kardiovaskulární
prevence



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

01
2016

www.hypertension.cz

Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi Česká společnost pro aterosklerózu
Pracovní skupina: Asociace:	Pracovní skupina preventivní kardiologie ČKS Česká asociace srdečního selhání ČKS
Šéfredaktoři:	prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc. doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Zástupce šéfredaktora:	prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
Redakční rada:	prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. doc. MUDr. Jan Piřha, CSc. prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
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 Špinar, 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:	5.
Číslo:	1
Rok:	2016
ISSN:	1805–4129
Copyright:	TARGET – MD s.r.o.

Žádná část z obsahu tohoto časopisu, reprintu, suplementa nesmí být kopírována a rozmnořována 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

Komentáře ke klinickým studiím

- Studie EMPA-REG OUTCOME - význam pro klinickou v praxi
Š. Svačina.4
- Spironolakton jako přídatná léčba u rezistentní hypertenze ve srovnání
s bisoprololem, doxazosinem a placebem: výsledky studie PATHWAY-2
J. Filipovský.6
- Studie PATHWAY-3: Komentář
J. Widimský sr.9
- Studie SPRINT. Kam až snižovat systolický krevní tlak
M. Souček.11
- Změny výsledky studie SPRINT dosavadní doporučení pro léčbu hypertenze?
R. Cífková.15
- Komentář ke studii XANTUS
F. Málek.18
- Role přidání spironolaktonu a renální denervace u „true-resistant“ hypertenze.
Roční výsledky randomizované studie PRAGUE-15
J. Rosa.21
- Fixní kombinace perindopril/amlodipin a valsartan/amlodipin při zahajování
léčby hypertenze: výsledky mezinárodní multicentrické studie
J. Widimský jr.23

Doporučení a praktické postupy

- Jak postupovat při podezření na feochromocytom/paragangliom?
T. Zelinka.26

Přehledy a stanoviska

- Změny sérového kreatininu při léčbě fibráty
J. Franecková.29
- Indikace PCSK9 inhibitorů v nové léčbě hypercholesterolémie v zorném poli ČSAT
V. Soška.33
- Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society
k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolémií.
Z. Urbanová.36
- Léky snižující hladinu kyseliny močové a prevence kardiovaskulárních chorob
J. Widimský sr.39
- Rostlinné tuky obohacené o rostlinné steroly v rámci léčby familiární
hypercholesterolémie
J. Brát.40

Lékové profily

- Alirocumab (Praluent®) – přehled studií
R. Češka.43
- Evolocumab – budoucnost hypolipidemické léčby
J. Špinar, L. Špinarová.49
- Idarucizumab (Praxbind®) – studie RE-VERSE AD
M. Penka.54
- Kombinační léčba pacienta s rezistentní hypertenzí aneb „5 let s Twynstou“61

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Konference České společnosti pro hypertenzi
M. Souček.63
- XIX. kongres o ateroskleróze ve Špindlerově Mlýně na sklonku roku 201565

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

připravili jsme pro Vás první letošní číslo časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence, výsledek spolupráce České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a České společnosti pro aterosklerózu s vydavatelstvím TARGET-MD. Nadále se zaměřujeme na pestrou skladbu různých témat, která přesahují rámec hypertenze či aterosklerózy a zahrnují i příbuznou problematiku - preventivní kardiologii, srdeční selhání či farmakoterapii kardiovaskulárních chorob. Co Vás čeká v novém čísle?

V sekci klinické studie jsme pro Vás připravili komentář k významným nedávno proběhlým projektům. Výsledky studií PATHWAY-2 a 3 jsou velmi zajímavé, protože přinášejí přesvědčivou evidenci o výrazném antihypertenzním a neutrálním metabolickém působení některých kalium šetřících diuretik (spironolakton, amilorid). Spironolakton (v dávce 25–50 mg/den) osvědčil významnější antihypertenzní potenciál v kombinaci léčbě těžké hypertenze (jako 4. lék) ve srovnání s doxazosinem či bisoprololem. Podle mého názoru je však podávaná dávka 50 mg (u části pacientů) z dlouhodobého pohledu příliš riziková.

Studie PATHWAY-3 ukázala, že kombinace amiloridu s hydrochlorothiazidem v dávkách 5 mg/12,5 mg a 10 mg/25 mg brání vzniku glukózové intolerance a zlepšuje kontrolu krevního tlaku oproti monoterapii amiloridem nebo hydrochlorothiazidem. Je tak možná škoda, že vhodné kombinace hydrochlorothiazidu neobsahují u nás vyšší dávku amiloridu. Rozpaky vzbuzují výsledky studie SPRINT díky neobvyklému měření TK (automatické měření TK v ordinaci bez přítomnosti zdravotníka) či výběru pacientů. V podrobnostech odkazují na specifický komentář v textu.

Studie PRAGUE-15 dokumentuje výsledky české multicentrické (Praha, Olomouc, Třinec) studie zkoumající jednorocní výsledky renální denervace (+farmakoterapie) oproti intenzifikované farmakologické léčbě. Přidání spironolaktonu do kombinací strategie vedlo k významnějšímu ovlivnění TK oproti renální denervaci. Zdá se tak, že renální denervace by v současné době neměla být rutinní metodou v léčbě rezistentní hypertenze.

Přinášíme stručně i další komentář ke studii EMPAREG, která prokázala impresivní pokles celkové i kardiovaskulární mortality při léčbě empagliflozinem u diabetiků 2. typu.

Studie XANTUS je mezinárodní prospektivní observační studií dokumentující použití rivaroxabanu v prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní v reálné klinické praxi. Výsledky ukazují, že výskyt závažného krvácení a incidence tromboembolických příhod je při terapii rivaroxabanem v běžné klinické praxi nízký.

Krátkodobá studie s podáváním různých fixních kombinací dokumentuje výhodnost podávání fixní kombinace perindopril/amlodipin v nízkých dávkách již od počátku farmakologické léčby hypertenze.

Pokračujeme v uveřejňování praktických návodů jak postupovat u různých klinických situací. Tyto návody tvoří nejen důležitou součást našeho časopisu, ale jsou či budou (v případě současných textů ve vztahu k hypertenzi) umístěny i na webových stránkách ČSH (www.hypertension.cz) v sekci doporučení a praktické postupy.

Přinášíme nyní komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolemií, který navazuje na dřívější komentáře vytvořené v minulém roce, týkající se diagnostiky a léčby heterozygotní a homozygotní formy familiární hypercholesterolemie (FH) u dospělých. Současný text se věnuje zejména dětem s heterozygotní formou FH a je také dostupný prostřednictvím webových stránek ČSAT (www.athero.cz).

Prezentujeme i stanovisko České společnosti pro aterosklerózu týkající se nové třídy hypolipidemik - PCSK9 inhibitorů. Text se zabývá vhodnými indikacemi v klinické praxi. Přinášíme rovněž praktický návod jak postupovat při podezření na feochromocytom či paragangliom v klinické praxi. V sekci lékové profily se zaměřujeme na alirocumab, evolocumab a idarucizumab.

Uvádíme i některé užitečné přehledové články, v podrobnostech odkazují na vlastní texty.

Nadále přinášíme aktuality z České společnosti pro hypertenzi a České společnosti pro aterosklerózu včetně tradičního ohlédnutí za podzimními výročními konferencemi v Mikulově, respektive ve Špindlerově Mlýně v loňském roce.

Děkuji všem přispívajícím autorům za spolupráci. Jménem redakční rady Vám přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na akcích pořádaných nebo spolupořádaných ČSH či ČSAT - těmi hlavními jsou letos nepochybně výroční konference v Českém Krumlově (XXXIII. konference České společnosti pro hypertenzi, XXV. konference Pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS a České asociace srdečního selhání ČKS, 6–8. října 2016) a ve Špindlerově Mlýně (20. kongres o ateroskleróze 8–10. prosince 2016).

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Místopředseda České společnosti pro hypertenzi

Šéfredaktor časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Studie EMPA-REG OUTCOME - význam pro klinickou v praxi

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Klinika endokrinologie a metabolismu, III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Úvod

Existuje velmi málo onemocnění, kde se farmakoterapie rozvíjí tak dynamicky jako farmakoterapie diabetu 2. typu. Léčbu diabetu 2. typu mění nejen stoupající efektivita léků v ovlivnění glykemií, ale i výsledky prováděných kardiovaskulárních studií s antidiabetiky. Jedním z poměrně nových antidiabetik je empagliflozin, inhibitor sodíko-glukózoového transportéru 2 (SGLT2). Tento selektivní inhibitor SGLT2 blokuje zpětné vstřebávání glukózy z moči a vede tak ke zvýšenému vylučování glukózy močí. Mimo snížení glykemie tak jeho podávání vede i k poklesu hmotnosti a krevního tlaku. Empagliflozin je také první z SGLT2 inhibitorů, který již má data z dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnostní studie, tedy ze studie EMPA-REG OUTCOME.

Studie EMPA-REG OUTCOME

Výsledky studie byly poprvé prezentovány na Evropském diabetologickém kongresu ve Stockholmu v září 2015. Byla to první studie, která přímo prokázala snížení rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem 2. typu. (1) Studie EMPA-REG OUTCOME byla randomizovaná, dvojíte zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zkoumala dlouhodobý efekt empagliflozinu versus placebo po přidání ke standardní léčbě na mortalitu a morbiditu u pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém riziku kardiovaskulárních příhod. Mimo antidiabetické medikace byli pacienti léčeni i anti-hypertenziivy (95 %), hypolipidemiky (80 %) a antikoagulanty nebo antiagregancii (více než 88 %). Díky této terapii byli pacienti velmi dobře kompenzováni z hlediska kardiovaskulárních rizikových faktorů (průměrný krevní tlak byl 135/76 mm Hg). Průměrná doba sledování byla 3,1 roku a více než 97 % pacientů dokončilo studii.

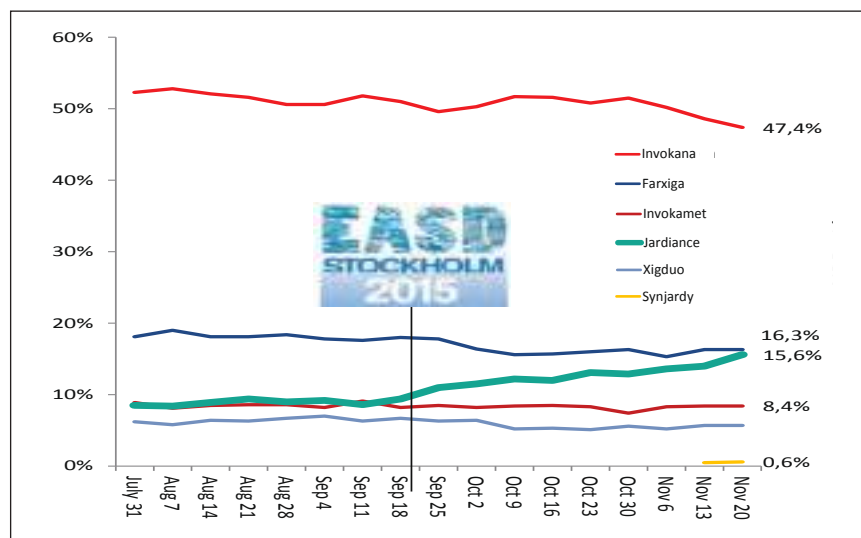
Kardiovaskulární bezpečnostní studie s DPP-4 inhibitory (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS) nebo GLP-1 agonisty (ELIXA) byly provedeny na podobných souborech pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku, tj. s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním. Tyto studie však neprokázaly benefit, nýbrž jen noninferioritu léčby ve srovnání s placebem.

Studie EMPA-REG OUTCOME prokázala superioritu v primárním cíli (3P-MACE). Pacienti randomizovaní k užívání empagliflozinu měli o 14 % méně příhod primárního cíle. Empagliflozin ve srovnání s placebem signifikantně snížil riziko smrti z kardiovaskulárních příčin o 38 %, smrti z jakékoliv příčiny o 32 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %. Podrobnější analýza dat týkající se srdečního selhání ukázala, že riziko hospitalizace pro srdeční selhání bylo sníženo nejen u pacientů s anamnézou srdečního selhání, ale také u pacientů, kteří při vstupu do studie srdeční selhání neměli. (2) Analýza také ukázala, že riziko hospitalizace z jakékoliv příčiny bylo signifikantně

nižší u pacientů léčených empagliflozinem než u pacientů léčených standardní terapií. Tento výsledek je velmi pozitivní jak z pohledu kvality života pacientů, tak i z pohledu snížení ekonomické zátěže zdravotního systému.

Renální data ze studie EMPA-REG OUTCOME

Koncem roku 2015 byla na nefrologickém kongrese prezentována i renální data ze studie EMPA-REG OUTCOME. Tato nová data ukázala, že empagliflozin mimo významného snížení rizika makrovaskulárních komplikací, dokáže významně snížit i výskyt komplikací mikrovaskulárních. Pacienti, kteří dostávali ke standardní antidiabetické a kardiovaskulární terapii empagliflozin, měli významně sníženy renální komplikace. Progrese nefropatie byla snížena o 39 % a nově vzniklá mikroalbuminurie o 38 %. Kardiovaskulární úmrtí u pacientů s proteinurií bylo také významně sníženo, a to o celých 45 %. Tzv. „tvrdý renální endpoint“, tedy zdvojnásobení hladiny sérového kreatininu, byl u pacientů léčených empagliflozinem snížen o 44 %. A konečně riziko zahájení

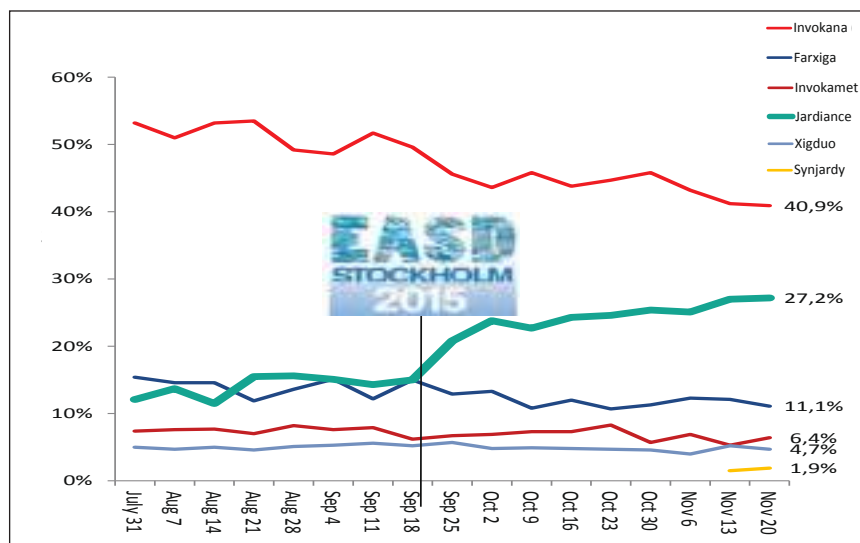


Obr. 1: Vývoj preskripce gliflozinů u praktických lékařů v USA po prezentaci výsledků studie EMPA-REG OUTCOME na kongrese EASD

hemodialýzy bylo sníženo o 55 %. Tyto výsledky mají nejen osobní význam pro život diabetiků s nefropatií, ale i obrovský ekonomický dopad ve snížení počtu dialýz u diabetiků skoro o polovinu. Empagliflozin tedy mimo snížení kardiovaskulárních komplikací ukázal také významný renoprotektivní efekt u pacientů s diabetem 2. typu.

Budoucnost využití empagliflozinu

Zatím nebyl podán vědecky podložený důkaz, že uvedené výsledky jsou *class efektem* gliflozinů. V klinické praxi je obvykle dlouhodobě nejvíce podáván ten lék skupiny, který byl uveden na trh jako první. Tak tomu bylo například u DPP-4 inhibitorů. I zde je však vidět posun v preskripci ve prospěch přípravků s konkrétními benefity vůči ostatním zástupcům (ve skupině DPP-4 inhibitorů má takové benefity linagliptin). Nedávno navštívil Českou republiku prezident Americké asociace klinických endokrinologů prof. MUDr. George Grunberger. Ve svých přednáškách prezentoval vývoj preskripce gliflozinů po prezentaci výsledků studie EMPA-REG OUTCOME v USA jak u praktických lékařů, tak i u specialistů – tedy endokrinologů. V USA byl prvním gliflozinem, který vstoupil na trh kanagliflozin a ostatní zástupci přišli s odstupem několika měsíců. Avšak po zveřejnění výsledků studie EMPA-REG OUTCOME se preskripce empagliflozinu u praktických lékařů výrazně zvýšila a u specialistů více než zdvojnásobila na úkor ostatních zástupců gliflozinů (kanagliflozinu a dapagliflozinu) a dále roste (obr. 1 a 2). Podobně je tomu i v České republice, kde roste podíl empagliflozinu, i když přišel na trh až jako třetí zástupce třídy gliflozinů. Je tedy vidět, že i čeští diabetologové léčí své pacienty moderně, na základě



Obr. 2: Vývoj preskripce gliflozinů u diabetologů v USA po prezentaci výsledků studie EMPA-REG OUTCOME na kongrese EASD

nejnovějších poznatků medicíny. Jako se podobá přístup specialistů k léčbě diabetu v USA a v České republice, tak se podobá i progresivita odborných společností v USA a v České republice. Americká asociace klinických endokrinologů ve svém algoritmu řadí skupiny antidiabetik podle jejich benefitu, přičemž (zatím) nerozlišuje mezi molekulami v těchto třídách. Glifloziny se také díky prokázanému benefitu empagliflozinu posunuly v pořadí před gliptiny a spolu s GLP-1 agonisty jsou ihned za metforminem. U nás vycházíme z doporučení ADA/EASD (3), kde ve druhé volbě můžeme volit jednu z 6 skupin léků. I Česká diabetologická společnost však ve svých aktualizovaných doporučeních pro léčbu diabetu 2. typu, která byla vydána 1. ledna 2016 zohlednila výsledky studie EMPA-REG OUTCOME a doplnila významnou větu: „Podávání empagliflozinu nemocným s KV vysokým rizikem v kombináční léčbě snížilo v prospektivní studii EMPA-REG OUTCOME celkovou mortalitu a riziko kardiovaskulárních komplikací včetně srdečního selhání“.(4)

Existují zde rozdíly. Zatímco v USA není lékový trh regulován preskripčními omezeními pojišťoven, ale pouze platným SPC a cenou, u nás bohužel zatím limituje využití nových antidiabetik jednak preskripční omezení na pacienty s HbA1c nad 60 mmol/mol a dále nepřenositelnost preskripce na praktické lékaře.

Závěr

Trh antidiabetik je dnes velmi rozsáhlý a je ovlivňován nejen doporučeními postupy, ale také cenou léků a jejich preskripčním omezením. Přesto se ukazuje, že zveřejnění tak významných kardiovaskulárních efektů empagliflozinu vede k zásadním změnám preskripce a podobný výsledek lze očekávat po publikaci výsledků renální části studie. Můžeme být rádi, že jsou v České republice k dispozici moderní léky, jako je empagliflozin. Pacienti mohou být rádi, že čeští diabetologové jsou progresivní a léčí své pacienty podle nejnovějších poznatků medicíny.

LITERATURA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Blumki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
2. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG

OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 26. pii: ehv728. [Epub ahead of print].

3. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes

Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-149.

4. Česká diabetologická společnost Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu Za ČDS: J. Škrha, T. Pelikánová, M. Kvapil Revize ze dne: 1.1.2016. Dostupný na: www.diab.cz/dokumenty/doporuzeni_DM_2015-2.pdf.

Spironolakton jako přídatná léčba u rezistentní hypertenze ve srovnání s bisoprololem, doxazosinem a placebem: výsledky studie PATHWAY-2

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Rezistentní hypertenze je častý klinický problém: odhaduje se, že se vyskytuje asi u 10 % všech léčených hypertenzí. U řady nemocných jde o pseudorezistenci způsobenou tím, že nemocný neužívá léky, avšak i při řádné adherenci k léčbě existuje řada nemocných, jejichž krevní tlak (TK) zůstává nad hranicí 140/90 mm Hg přes léčbu trojkombinací v maximálních tolerovaných dávkách včetně diuretika.

Za základní trojkombinaci se dnes považuje léčba blokátorem renin-angiotenzinového systému, blokátorem vápníkového kanálu a diuretikem thiazidového typu. Otázka, jaký lék přidat k této kombinaci při nedostatečném efektu, je velmi aktuální a navíc máme velmi málo přesných dat, podle nichž bychom mohli v praxi postupovat. Existuje hypotéza, že v řadě případů rezistentní hypertenze se na špatné kontrole TK podílí retence sodíku a tekutin, a proto by přidání dalšího diuretika mohlo vést k účinnému snížení TK. Existují observační údaje a málo četná data z kontrolovaných studií svědčící pro to, že u těchto nemocných může dobře fungovat spironolakton (1); tato data byla nedávno shrnuta do metaanalýzy (2). Proto byl spironolakton také testován ve studii britských autorů nazvané PATHWAY-2, jejíž výsledky byly nedávno publikovány (3). Do studie byli zařazeni nemocní ve věku od 18 do 79 let, u nichž dosažený klinický systolický TK přesahoval cílovou hodnotu (<140 mm Hg u nediabetiků a <135 mm Hg u diabetiků) nejméně o 5 mm Hg, a to přes zavedenou základní léčbu trvající nejméně tři měsíce. Touto základní

léčbou bylo podávání lisinoprilu 20 mg, amlodipinu 10 mg a bendroflumethiazidu 2,5 mg nebo ekvivalentních dávek jiných léků ze stejných skupin. Dalším zařazovacím kritériem byl průměr domácího systolického TK měřeného v průběhu čtyř dnů před vstupní klinickou návštěvou; ten musel přesahovat hodnotu 130 mm Hg. Kritérii vylučujícími zařazení byly zejména sekundární hypertenze, snížená glomerulární filtrace pod 45 ml/min, kardiovaskulární příhoda v posledních šesti měsících, permanentní fibrilace síní, jakákoli závažná chronická nemoc a konkomitanti soustavná léčba především kortikoidy a nesteroidními antirevmatiky. Studie byla zahájena jednoměsíční fází, kdy všichni nemocní užívali kromě základní léčby placebo. Pak vstoupili do vlastní studie, která trvala 48 týdnů. Nemocní rotovali

tak, že každých dvanáct týdnů měli jeden ze čtyř testovaných druhů léčby, přičemž v prvních šesti týdnech užívali nízkou dávku léku a v druhých šesti týdnech jeho plnou dávku. Jednalo se o spironolakton (25/50 mg), bisoprolol (5/10 mg), doxazosin (4/8 mg) a placebo. Pořadí léků bylo nemocným náhodně přiřazeno a nebylo známo ani lékařům, ani probandovi. Za primární parametr byl netradičně vybrán domácí systolický TK, a to kvůli eliminaci efektu bílého pláště; nemocní byli podrobně instruováni a měřili si TK 3× ráno a 3× večer ve čtyřech dnech před klinickou návštěvou. Pro měření doma i v ordinaci byl použit přístroj WatchBP Home od firmy Microlife se zabudovanou pamětí provedených měření. Adherence k léčbě byla sledována počítáním vrácených tablet a stanovením sérové aktivity angiotenzin konvertujícího enzymu.

Tabulka 1. Základní charakteristika jedinců při vstupu do studie PATHWAY-2

Věk	61,4 (9,6)
Muži	230 (69 %)
Ženy	105 (31 %)
Hmotnost (kg)	93,5 (18,1)
Kouření	26 (7,8 %)
Domácí systolický krevní tlak (mm Hg)	147,6 (13,2)
Domácí diastolický krevní tlak (mm Hg)	84,2 (10,9)
Domácí tepová frekvence (n/min.)	73,3 (9,9)
Klinický systolický krevní tlak (mm Hg)	157,0 (14,3)
Klinický diastolický krevní tlak (mm Hg)	90,0 (1,5)
Klinická tepová frekvence (n/min)	77,2 (12,2)
Sodík (mmol/l)	139,6 (3,0)
Draslík (mmol/l)	4,1 (0,5)
Odhadnutá glomerulární filtrace (ml/min)	91,1 (26,8)
Diabetes mellitus	46 (14 %)
<i>Jsou uvedeny průměry (směrodatná odchylka) nebo počet (procenta).</i>	

Podařilo se randomizovat 335 nemocných, z nichž 230 jedinců ukončilo všechny čtyři léčebné cykly; základní charakteristiku zachycuje *tabulka č. 1*. Největší pokles TK na konci dvanáctitýdenního

významně nejúčinnější u osob s nízkým reninem ($p = 0,003$ pro trend podle hladiny reninu), zatímco doxazosin i bisoprolol vykazovaly pokles TK nezávislý na vstupní hladině reninu; přesto pokles

stejně četné ve všech léčebných větvích včetně kontrolní a všechny nežádoucí události byly mírně častější při léčbě doxazosinem a bisoprololem. Rovněž vyřazení ze studie bylo stejně časté při všech typech léčby včetně placeba. Laboratorní změny jsou uvedeny v *tabulce č. 5*. Není překvapivé, že spironolakton významně snížil hladinu sodíku a zvýšil hladinu draslíku; ledvinné funkce byly negativně ovlivněny všemi typy aktivní léčby, nejvýrazněji spironolaktonem.

Studie PATHWAY-2 je randomizovaná dvojité slepá studie kontrolovaná placebem a její závěry jsou nepochybně důležité pro praxi. Spironolakton se ukázal jako velmi účinné antihypertenzivum vhodné k podávání těm hypertonikům, u nichž léčba základní antihypertenzní trojkombinací nevede k dosažení cílové hodnoty krevního tlaku. Výrazně snížil zejména systolický TK, což je u rezistentní hypertenze žádoucí. Je však třeba mít na paměti, že má také výrazné nežádoucí účinky: hyper-

Tabulka 2. Domácí systolický krevní tlak na konci dvanáctitýdenního léčebného období		
	Krevní tlak (mm Hg)	Změna oproti začátku studie (mm Hg)
Spironolakton	133,5 (132,3; 134,8)	-14,4 (-15,6; -13,1)
Doxazosin	138,8 (137,6; 140,1)	-9,1 (-10,3; -7,8)
Bisoprolol	139,5 (138,2; 140,8)	-8,4 (-9,7; -7,1)
Placebo	143,7 (142,5; 145,0)	-4,2 (-5,4; -2,9)
	Rozdíly mezi léčebnými režimy	p
Spironolakton vs. placebo	-10,2 (-11,7; -8,7)	<0,0001
Spironolakton vs. doxazosin	-5,3 (-6,8; -3,8)	<0,0001
Spironolakton vs. bisoprolol	-6,0 (-7,4; -4,5)	<0,0001

Tabulka 3. Vysoká vs. nízká dávka léku: rozdíl v domácím systolickém krevním tlaku		
	Krevní tlak (mm Hg)	p
Spironolakton	-3,9 (-5,3; -2,4)	<0,0001
Doxazosin	-0,9 (-2,3; 0,6)	0,23
Bisoprolol	-1,5 (-2,9; 0,04)	0,04
Placebo	-0,7 (-2,1; 0,7)	0,35

Tabulka 4. Nežádoucí události během studie					
	Spironolakton	Doxazosin	Bisoprolol	Placebo	p
Závažné nežádoucí události	7 (2 %)	5 (2 %)	8 (3 %)	5 (2 %)	0,82
Všechny nežádoucí události	58 (19 %)	67 (23 %)	68 (23 %)	42 (15 %)	0,036
Vyřazení ze studie kvůli nežádoucí události	4 (1 %)	9 (3 %)	4 (1 %)	3 (1 %)	0,28

intervalu, tj. při vysoké dávce, byl zaznamenán po spironolaktonu v *tabulce č. 2*, přičemž tento pokles byl významně větší než po placebu i než po doxazosinu a bisoprololu. *Tabulka č. 3* srovnává pokles TK po nízké a po vysoké dávce léku: je patrné, že dávka nehrála roli u doxazosinu, ale vysoká dávka bisoprololu snížila domácí systolický TK o 1,5 mm Hg více než nízká dávka a největší rozdíl byl zaznamenán u spironolaktonu – o 3,9 mm Hg. Autoři také vyhodnotili léčbu podle hladiny plazmatického reninu stanovené během měsíční zabíhací fáze, kdy všichni nemocní užívali standardní léčbu ACE inhibitorem, blokátorem vápníku a diuretikem. Zjistili, že spironolakton byl

TK u osob, které měly vysokou vstupní hladinu reninu, nebyl menší po spironolaktonu než po druhých dvou léčích. Jako sekundární parametr byl vyhodnocen systolický TK měřený v ordinaci – bylo zjištěno, že jeho poklesy byly výraznější než u domácího TK, ale zachovávaly obdobné rozdíly mezi léčebnými skupinami (o 21 mm Hg po spironolaktonu, o 16 mm Hg po doxazosinu a bisoprololu a o 11 mm Hg po placebu). Pokles diastolického TK byl stejný po spironolaktonu jako u ostatních léků (pro domácí TK o 5–6 mm Hg po aktivní léčbě a o 1 mm Hg po placebu).

Nežádoucí události zaznamenává *tabulka č. 4*; závažné události byly

kalémie, hypokalémie a zhoršení renálních funkcí, zejména při vysoké dávce, se vyskytují poměrně často, zvláště u polymorbidních nemocných. Takoví nemocní nebyli zařazeni do studie PATHWAY-2, která pracovala především s nekomplikovanými hypertoniky, navíc za častých laboratorních kontrol. V praxi proto musíme na tyto nežádoucí účinky myslet a nemocné pečlivě kontrolovat. Spironolakton snížil TK podle očekávání nejvýrazněji při hypertenzi spojené s nízkou hladinou reninu, která odráží hypervolemii organismu, ale studie ukázala, že i při vysokém reninu je spironolakton účinný. Proto je možné tento lék používat bez znalosti hladiny reninu.

Tabulka 5. Změny iontogramu a ledvinných funkcí				
	Vstupní hodnota	Konečná hodnota*	Změna	p
Sodík (mmol/l)				
Spironolakton	139,7	137,8	-1,9	<0,001
Doxazosin	139,4	139,3	-0,1	NS
Bisoprolol	140,0	139,8	-0,2	NS
Placebo	139,1	139,3	0,1	NS
Draslík (mmol/l)				
Spironolakton	4,06	4,49	0,43	<0,01
Doxazosin	4,08	4,16	0,08	NS
Bisoprolol	4,11	4,26	0,15	0,007
Placebo	4,05	4,09	0,03	NS
Kreatinin (μmol/l)				
Spironolakton	84,8	93,2	8,4	<0,001
Doxazosin	83,8	91,0	7,3	0,003
Bisoprolol	84,1	89,7	5,6	0,002
Placebo	79,7	81,9	2,1	NS
GF (ml/min)				
Spironolakton	93,2	83,2	-10,02	0,004
Doxazosin	92,7	85,4	-7,3	0,023
Bisoprolol	92,4	86,4	-6,1	0,006
Placebo	92,5	92,7	0,2	NS
* Udána hodnota na konci dvanáctitýdenního cyklu při podávání vysoké dávky léku				

Spironolakton byl účinnější než doxazosin nebo bisoprolol, ale i tyto léky snížily TK významně více než placebo. Rozhodně je tedy nemusíme zavrhnout; volbu antihypertenzního léku, který použijeme nad rámec základní kombinace při léčbě rezistentní hypertenze, je nutné provést individuálně podle klinické situace, snášenlivosti a výskytu nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57: 1069–75.
2. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *Am J Hypertens* 2015; published online March 23. DOI:10.1093/ajh/hpv031.
3. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al., for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059–68.

Studie PATHWAY-3: Komentář

prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc., FESC, hon. FESH, FCMA

Klinika kardiologie IKEM Praha

Souhrn

Deplece kalia při léčbě thiazidovými diuretiky je provázána zvýšením glykémie. Studie PATHWAY-3 zkoumala, zda přidání kalium šetrícího diuretika – amiloridu k léčbě thiazidy je schopné zabránit glukózové intoleranci a současně zlepšit kontrolu krevního tlaku. Autoři studie (Brown MJ et al. 2015) provedli randomizovanou, dvojité slepou studii paralelních skupin v 11 centrech sekundární péče a 2 centrech primární péče ve Velké Británii. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18–80 let; jejich klinický systolický tlak byl 140 mm Hg nebo více a domácí systolický tlak 130 mm Hg nebo více při dovolené současné léčbě inhibitory ACE, AT1 blokátory, betablokátory, blokátory kalciových kanálů nebo inhibitory reninu a museli vykazovat alespoň jednu komponentu metabolického syndromu kromě hypertenze. Pacienti s diabetem byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 na 24 týdenní denní léčbu 10 mg amiloridu, 25 mg hydrochlorothiazidu nebo 5 mg amiloridu + 12,5 mg hydrochlorothiazidu; všechny dávky byly po 12 týdnech zdvojnásobeny. Randomizace byla provedena centrálním computerem. Studie PATHWAY-3 byla sponzorována Britskou srdeční nadací (British Heart Foundation) a Národním institutem pro výzkum zdraví (National Institute for Health Research).

Primárními cíli byl rozdíl ve výchozím oGTT provedeném za 2 hod. po 75 g glukózy mezi počátečními hodnotami a hodnotami po 12 a 24 týdnech. Dalším primárním cílem byla změna domácího systolického tlaku také po 12 a 24 týdnech. V době od 18. 11. 2009 do 15. 12. 2014 bylo randomizováno 145 pacientů k léčbě amiloridem, 146 k léčbě hydrochlorothiazidem a 150 pacientů ke kombinací léčbě (amilorid + hydrochlorothiazid).

Změny glykémie po oGTT

Analýza byla provedena metodou léčebného úmyslu (*intention to treat analysis*).

Průměrné koncentrace glykémie po oGTT za 2 hodiny, stanovené po 12 a 24 týdnech byly významně nižší ve skupině léčené amiloridem oproti skupině léčené hydrochlorothiazidem (průměrný rozdíl -0,55 mmol/l; 95 % CI -0,96 až -0,14, $p = 0,0093$) a také u pacientů léčených kombinací léčbou (amilorid + hydrochlorothiazid) oproti pacientům léčeným jen hydrochlorothiazidem

(průměrný rozdíl -0,42 mmol/l; 95 % CI; -0,84 až -0,004, $p = 0,048$).

Data v závorkách jsou 95 % CI. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě byla propočtena na bázi dat po 12 týdnech (léčba nízkými dávkami) a po 24 týdnech (léčba vysokými dávkami). Odhady metodou nejmenších čtverců byly adjustovány na předem zvolené kovariáty v modelu se smíšenými efekty; p -hodnoty se týkají srovnání s hydrochlorothiazidem.

Změny systolického krevního tlaku

Průměrná změna domácího systolického krevního tlaku za 24 týdnů byla -12,9 mm Hg (95 % CI -14,7 až -11,2) ve skupině léčené amiloridem, -12,2 mm Hg (95 % CI -13,9 až -10,5) ve skupině léčené hydrochlorothiazidem a -15,6 mm Hg (95 % CI -17,3 až -13,8) ve skupině léčené kombinací léčbou. Pokles domácího systolického krevního tlaku činil 3,4 mm Hg (95 % CI 0,9 až 5,8) více ve skupině léčené kombinací amiloridu a hydrochlorothiazidu nežli ve skupině léčené jen hydrochlorothiazidem,

vyjádřeno během průměrem z 24 týdnů ($p = 0,0068$).

Průměrné změny klinického systolického krevního tlaku během 24 týdnů se nelišily významně mezi skupinou léčenou amiloridem (změna oproti výchozímu stavu -16,8 mm Hg (95 % CI -18,8 až -14,5) a skupinou léčenou hydrochlorothiazidem -16,5 mm Hg (95 % CI -18,4 až -14,5). Ve skupině léčené kombinací amiloridu a hydrochlorothiazidu poklesl systolický krevní tlak o -20,4 mm Hg (95 % CI -22,4 až -18,4), což značilo významně větší pokles v porovnání se skupinou léčenou hydrochlorothiazidem (rozdíl činil -3,9 mm Hg, 95 % CI -6,7 až -1,1, $p = 0,0064$). Při každé kontrole systolického krevního tlaku byl tento kontrolován lépe kombinací léčbou nežli monoterapií hydrochlorothiazidem (RR 1,77, 95 % CI 1,05 až 2,96) ($p = 0,031$).

Průměrné zvýšení koncentrace reninu bylo 1,69 krát (95 % CI 1,36 až 2,01, $p < 0,001$) vyšší jak po 12 týdnech, tak po 24 týdnech ve skupině léčené kombinací léčbou oproti skupině léčené

Tabulka 1. Změny glykémie po oGTT během orálního glukózového testu v modifikované populaci podle léčebného úmyslu (*intention-to treat*)

	Amilorid (n = 132)	Amilorid plus hydrochlorothiazid (n = 133)	Hydrochlorothiazid (n = 134)
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě (mmol/l)	-0,35 (-0,69 až -0,01)	-0,22 (-0,56 až 0,11)	0,20 (-0,20 až 0,51)
Rozdíl oproti hydrochlorothiazidu (mmol/l)	-0,55 (-0,96 až -0,14; $p = 0,0093$)	-0,42 (-0,84 až 0,00; $p = 0,048$)	

jen hydrochlorothiazidem. Významné rozdíly byly také zjištěny v dalších markerech natriurézy, týkajících se koncentrací urey a kreatininu, ale nikoliv v tělesné hmotnosti.

Hyperkalemie se vyskytla u sedmi (4,8 %) pacientů ve skupině léčené amiloridem a u třech (2,3 %) pacientů léčených kombinací léčbou.

Výskyt nežádoucích účinků činil 13, ale častost se nelišila významně mezi jednotlivými skupinami.

Kombinace amiloridu s hydrochlorothiazidem, v dávkách ekvipotentních na krevní tlak brání intoleranci glykémie a zlepšuje kontrolu krevního tlaku v porovnání s monoterapií amiloridem nebo hydrochlorothiazidem.

Tyto nálezy, společně s dřívějšími daty o vlivu kombinací léčby na morbiditu a mortalitu – Studie INSIGHT (Brown MJ, et al. 2000), Studie Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults, principal results 1992, podporují používání kombinací léčby jako léků 1. linie u pacientů s hypertenzí, kteří potřebují léčbu diuretiky.

V těchto 2 studiích mortality a morbidit (INSIGHT a Medical Research Council Trial) byla kombinace amiloridu s hydrochlorothiazidem

významně lepší na primární i sekundární výsledky nežli blokátor kalciových kanálů nebo betablokátor.

Nízké dávky amiloridu s hydrochlorothiazidem byly ve studii INSIGHT stejně účinné jako nifedipin v prevenci cévních mozkových příhod a infarktů myokardu a významně účinnější v prevenci srdečního selhání. Ve studii Medical Research Council's Elderly Trial byla kombinace významně lepší než atenolol pro všechny kardiovaskulární komplikace.

Vztah mezi hypokalémií a glukózovou intolerancí je ale znám po více jak 40 let. Prvé zprávy se objevily v 50. letech. V roce 1964 zjistili Rapaport a Hurd, že porušenou glukózovou tolerancí lze minimalizovat normalizací hypokalémie. Meta-analýza 59 studií léčby hypertenze diuretiky (Zillich et al. 2006) prokázala významný negativní vztah mezi nižší sérovou koncentrací kalia a vyššími hodnotami glykémie. Vztah bylo možné vyjádřit zvýšením o 0,56 mmol/l při poklesu sérového kalia o 1 mmol/l.

Zcela nejasné pak zůstává riziko nově vzniklého diabetu vzniklého při léčbě diuretiky.

Nové britské guidelines (Krause et al. 2011) to výstižně vyjadřují:

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

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

Závěr

Tato studie ukázala, že kombinace amiloridu s hydrochlorothiazidem v dávkách 5 mg/12,5 mg-10 mg/25 mg brání vzniku glukózové intolerance a zlepšuje kontrolu krevního tlaku oproti monoterapii amiloridem nebo hydrochlorothiazidem a spolu s dřívějšími daty o příznivém působení této kombinace na morbiditu a mortalitu, jasně podporuje použití této kombinace u všech hypertoniků, potřebujících léčbu diuretikem.

LITERATURA

1. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al., for the British Hypertension Society's, Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Studies Group. Effect of amiloride or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (2): 136–147.
2. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with once daily calcium channel blockade or diuretic in the INTERNATIONAL Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
3. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Br Med J*. 2011; 343: d4891.
4. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults. principal results. *BMJ* 1992; 304: 405–12
5. Rapaport MI, Hurd HF. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch Intern Med* 1964; 113: 405–8.
6. Widimský J. sr. Riziko nově vzniklého diabetu při léčbě diuretiky. Jaké je skutečné riziko? *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2015; 4 (1): 4–7.
7. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes. *Hypertension* 2006; 48: 219–24

Studie SPRINT. Kam až snižovat systolický krevní tlak

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Souhrn

Při léčbě systolické hypertenze neznáme nejvýhodnější hodnotu krevního tlaku, která vede ke snížení kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární a celkové mortality. Výsledky studie ACCORD při srovnání intenzivní léčby systolického krevního tlaku (sTK) < 120 mm Hg a standardní léčby pod 140 mm Hg, nevedlo k ovlivnění primárního cíle u pacientů s diabetes mellitus. Na podzim loňského roku byla přednesena a publikována studie SPRINT s příznivým ovlivněním kombinovaného primárního cíle, což byl infarkt myokardu, jiné akutní koronární syndromy, cévní mozková příhoda (CMP), srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin při intenzivní léčbě sTK, tedy < 120 mm Hg, ale na druhé straně se statisticky významným výskytem vedlejších účinků (hypotenze, synkopy, renální poškození či selhání).

Klíčová slova: systolický krevní tlak, cílové hodnoty, kardiovaskulární příhody, hypotenze

Úvod

Vysoký krevní tlak (TK) je nejčastějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění, v ČR se vyskytuje ve 40,5 %. Jeho výskyt roste s věkem a u pacientů 50 roků a starších je nejčastější formou izolovaná systolická hypertenze. (1) Systolický TK se stává významnějším než diastolický a je nezávislým rizikovým faktorem pro koronární příhody, CMP, srdeční selhání a terminální selhání ledvin. (2, 3, 4) Klinické studie ukázaly, že léčba hypertenze snižuje riziko kardiovaskulárních příhod, např. výskyt CMP o (35–40 %), infarktu myokardu (15–25 %) a srdečního selhání (až 64 %). (2, 5, 6) Bohužel, na jaké hodnoty máme snižovat sTK přesně neznáme. Observační studie ukázaly, že kardiovaskulární riziko se zvyšuje již od sTK 115 mm Hg (7), ale z randomizovaných studií provedených u všeobecné populace pacientů s hypertenzí se prokázal prospěch z léčby při dosažení systolického TK < 150 mm Hg a máme pouze limitovaná data pro hodnoty ještě nižší. (8,9) Ve studii ACCORD zahrnující pacienty s diabetes mellitus 2. typu nebyl rozdíl v ovlivnění kardiovaskulárních příhod při sTK < 120 mm Hg ve srovnání s tlakem pod 140 mm Hg, pouze se prokázal nižší výskyt CMP. (10) Recentní studie u pacientů, kteří prodělali CMP srovnávala prospěch léčby mezi těmi, kteří dosahují hodnoty systolického TK < 130 mm Hg ve srovnání < 150 mm Hg. Výsledkem byl signifikantní pokles

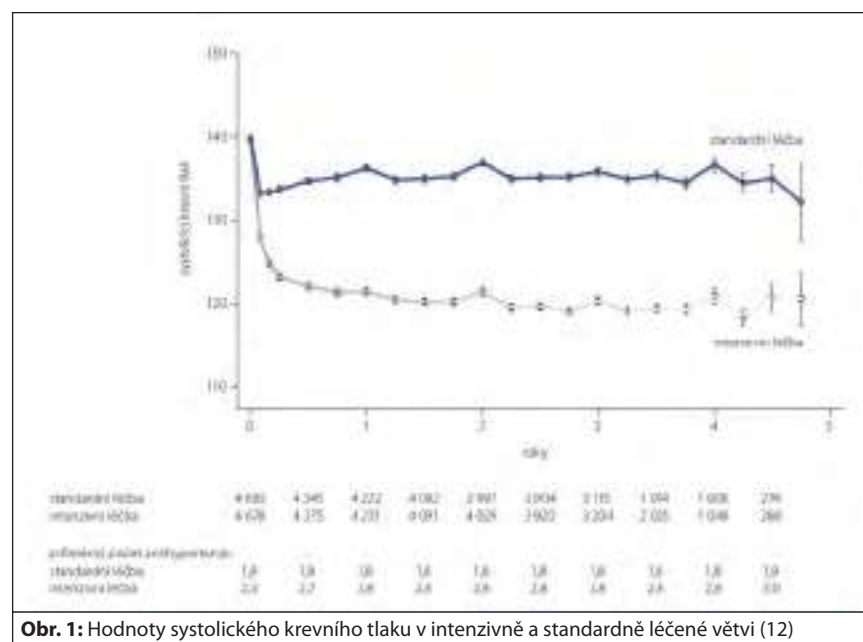
pouze pro hemoragické mozkové příhody. (11)

Hypotéza, že sTK < 120 mm Hg by mohl snižovat výskyt klinických příhod více než standardní cíl pod 140 mm Hg byl navržen v *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) expertním panelem již v roce 2007. Předpokládá se preventivní vliv intenzivního snižování sTK na snížení kardiovaskulárních komplikací u pacientů bez diabetu.

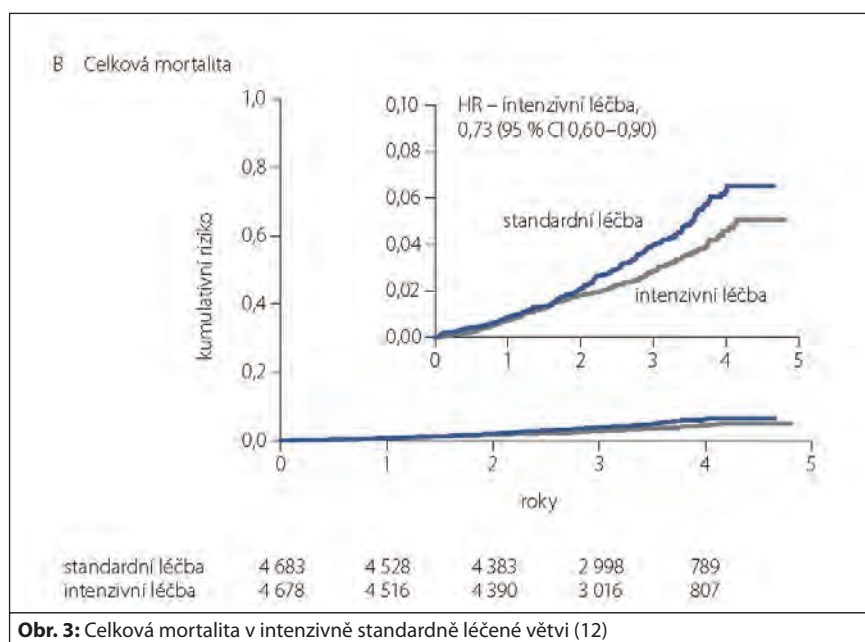
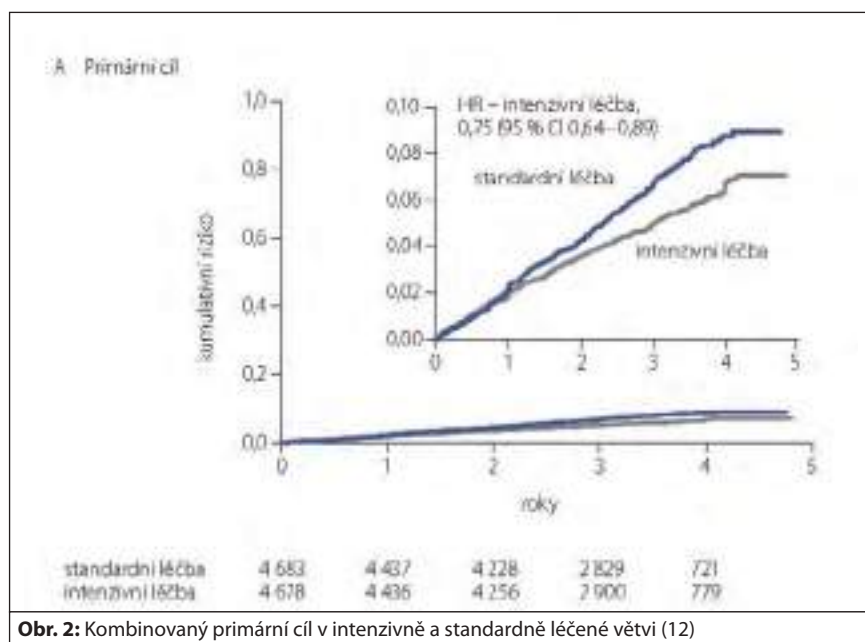
Dosavadní směrnice o léčbě hypertenze a to jak americké, tak evropské i české doporučují snižovat sTK jen pod 140 mm Hg.

Studie SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) byla zahájena na podzim roku 2010 ve 102 centrech v USA

a Puerto-Ricu. (12) Jedná se o největší studii tohoto druhu, snažící se zjistit, zda snížení sTK na hodnoty nižší než jsou dosud doporučované, mohou ovlivnit kardiovaskulární a renální choroby. Do studie byli zařazeni pacienti starší 50 let, s hypertenzí a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, definovaným: aktuální cévní onemocnění, chronické poškození ledvin (eGFR) 20 až 60 ml/1,73 m², Framinghamské skóre vyšší než 15 % nebo věk nad 75 let. Studie randomizovala 9 361 osob se sTK 130 mm Hg až 180 mm Hg a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, na intenzivně léčenou skupinu s cílem sTK < 120 mm Hg a porovnávala je se standardní léčbou s cílem sTK < 140 mm Hg. Ze studie byli



Obr. 1: Hodnoty systolického krevního tlaku v intenzivně a standardně léčené větvi (12)



vyloučení pacienti s diabetes mellitus a anamnézou CMP a s polycystickými ledvinami. Zhruba 30 % pacientů bylo 75 let a starších, 30 % mělo ledvinné onemocnění a 30 % bylo Afroameričanů. Pacienti s intenzivní kontrolou TK byli léčeni třemi a více antihypertenzivy, včetně diuretik (chlorthalidon), blokátorem kalciových kanálů (amlodipin) a inhibitory ACE (lisinopril). Pacienti druhé skupiny byli léčeni méně intenzivní léčbou k dosažení cíle 140 mm Hg. Užívali průměrně 2 antihypertenziva. Primárním kombinovaným cílem studie byl výskyt infarktů myokardu, jiných akutních koronárních syndromů, CMP, srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí.

Výsledky

Po jednom roce trvání studie byl průměrný sTK 121,4 mm Hg v intenzivně léčené skupině vs. 136,2 mm Hg ve standardně léčené skupině. Průměrný rozdíl v hodnotě sTK mezi oběma skupinami činil 14,8 mm Hg a byl zjištěn již po prvním roce studie, a dále přetrvával. Průměrný dTK po jednom roce léčby byl 68,7 mm Hg v intenzivně léčené skupině a 76,3 mm Hg ve standardně léčené skupině. Kromě domácího měření TK, které bylo pro studii směrodatné, byl TK měřen také v ordinaci lékaře. Kontrola byla prováděna po 1 měsíci a dále po 3 měsících. TK byl měřen v ordinaci lékaře vždy 3× a ze 3 hodnot se bral jejich průměr.

Během 3,2letého sledování byl průměrný sTK v intenzivně léčené skupině 121,5 mm Hg a 134,6 mm Hg ve standardně léčené skupině. Rozdíl činil 13,1 mm Hg.

Průměrný počet antihypertenziv činil 2,8 a 1,8 resp. Primární cíl studie byl potvrzen u 562 účastníků studie a to 243 (1,65 % ročně) v intenzivně léčené skupině a u 319 (2,19 % ročně) ve standardně léčené skupině (HR 0,75).

Studie byla předčasně přerušena po mediánu sledování 3,26 roků vzhledem k významně nižšímu výskytu primárního kombinovaného cíle v intenzivně léčené skupině oproti standardně léčené skupině (1,65 % vs. 2,19 % ročně, HR intenzivně léčené oproti standardně léčené skupině 0,75; 95 % CI, 0,64–0,89; $p = 0,003$).

Celková mortalita byla také významně nižší v intenzivně léčené skupině (HR, 0,73; 95 % CI, 0,60–0,90; $p = 0,003$). Studie SPRINT prokázala, že léčba vysoce rizikových hypertenziků ve věku 50 let a starších snižující sTK na 120 mm Hg, významně snížila celkovou mortalitu o 27 % a vedla k nižšímu výskytu kardiovaskulárních úmrtí o 43 % oproti standardní léčbě snižující sTK na 140 mm Hg.

Na druhou stranu větev s nižším cílem sTK vykazovala vyšší výskyt vedlejších účinků: hypotenze (2,4 % vs. 1,4 %, $p = 0,001$), synkopy (2,3 % vs. 1,7 %, $p = 0,05$), častější výskyt abnormalit elektrolytů (3,1 % vs. 2,3 %, $p = 0,02$) a také výskyt akutního poškození ledvin nebo selhání byl vyšší v intenzivně léčené skupině (4,1 vs. 2,5 %, $p < 0,001$). Výskyt všech nežádoucích účinků činil (4,7 % vs. 2,5 %, $p < 0,001$) a byl rovněž vyšší v intenzivně léčené skupině.

Tato studie tedy prokázala, že intenzivní léčba krevního tlaku může zabránit kardiovaskulárním komplikacím a zachránit životy.

Řešitelé studie SPRINT nezjistili vliv intenzivní léčby na jednotlivé parametry kardiovaskulárních komplikací, včetně infarktů myokardu, akutních koronárních syndromů a CMP.

Autoři současně uveřejněného editoriału Vlado Perkovic a Anthony Rodgers z Univerzity

v Sydney v Austrálii (13) zdůrazňují, že není pravděpodobné, že by zvýšený výskyt nežádoucích účinků v intenzivně léčené skupině mohl převážet celkové příznivé účinky intenzivně léčené skupiny.

Další editoriál napsal *Drazen a spol.* (14). Zdůraznil, že klinické poselství studie SPRINT není předmětem emergence, ale urgency.

Studie SPRINT má také podstudii zvanou SPRINT-MIND, která dosud probíhá a má zjistit, zda nižší cílová hodnota sTK snižuje také výskyt demence, zpomaluje pokles kognitivních funkcí a vede k menšímu postižení drobných cév mozku.

Výsledky studie nelze použít pro

celou populaci. Do studie nebyli zařazeni bohužel diabetici, dále pacienti s dříve podělanou CMP a osoby mladší 50 let.

Diskuze

Studie ACCORD (15) měla obdobné cíle. Snížení sTK pod 120 mm Hg vs. pod 140 mm Hg. Studie SPRINT však byla 2x větší než studie ACCORD. Počet účastníků studií 4 733 vs. 9 361. Ve studii ACCORD byly CMP sníženy zhruba o 40 %, ale ty představovaly jen sekundární cíl studie. Primární cíl studie ACCORD - celková mortalita ovlivněna nebyla. Nicméně je překvapivé, že snížení systolického tlaku nevedlo ve studii SPRINT ke snížení výskytu

CMP. Studie ACCORD byla provedena primárně u hypertoniků s diabetem a její populace byla poněkud méně riziková než studie SPRINT.

Závěr

Výsledky studie SPRINT vyvolávají diskuzi v odborných společnostech jak amerických, tak evropských a uvidíme, zda budou mít vliv na změnu cílových hodnot TK. Na závěry si budeme muset počkat. Myslím si, že hodnota kolem 130 mm Hg, jak je doporučena v našich doporučeních je vyhovující a víme, že snížení pod 120 mm Hg je velmi náročné na kombinační léčbu a dosažení této hodnoty je velmi obtížné. (16,17)

LITERATURA

- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869–874.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 923–928.
- Sundström J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162: 184–191.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overview of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–745.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio.Sis): a open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–533.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 373: 2180–2182.
- Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–515.
- Wright JT, Williamson PK, Snyder JK et al. A Randomised Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. The SPRINT Group. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
- Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015; 373: 2175–2178.
- Drazen JM, Morrissey S, Campion EW, and Jarcho JA. A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med* 2015; 373: 2174–2175.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 373: 2180–2182.
- Filipovský J, Widimský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2012. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2013; 03: 1–15.
- Souček M, Widimský J, Lánská V. Control of hypertension in patients with hypertension, diabetes a impaired fasting glucose by Czech primary care physicians. *Kidney and Blood Pressure* 2006; 29: 366–372.

Změní výsledky studie SPRINT dosavadní doporučení pro léčbu hypertenze?

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

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

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

Studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) zahrnuje 9 361 hypertenziků ve věku ≥ 50 let ve 102 centrech ve Spojených státech a Portoriku. Jedná se o nejvýznamnější studii v oblasti hypertenze, publikovanou v roce 2015.

Studie SPRINT byla předčasně ukončena 11. září 2015, kdy ředitel amerického *National Heart, Lung, and Blood Institute* oznámil, že intenzivnější léčba hypertenze (k hodnotám nižším než jsou obecně doporučované cílové hodnoty) významně snižuje incidenci kardiovaskulárních onemocnění a snižuje riziko úmrtí. Studie byla bezprostředně příznivě široce medializována (*New York Times* i *Washington Post* 12. září 2015). První výsledky byly předneseny na kongresu *American Heart Association* 9. listopadu a publikovány online tentýž den v *New England Journal of Medicine* (1).

Stručné shrnutí designu a výsledků studie SPRINT

Vhodní pacienti (splňující kritéria pro zařazení) byli náhodným způsobem zařazeni do skupiny s cílovou hodnotou systolického krevního tlaku (TK) < 120 nebo < 140 mm Hg. Studie nebyla sponzorována farmaceutickým průmyslem, nýbrž americkými vládními výzkumnými ústavy (*National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, a National Institute on Ageing*), a měla by být proto skutečně nezávislá. Maximální plánovaná doba sledování pacientů ve studii byla 6 let; předpokládalo se, že studie bude mít dostatečnou statistickou sílu prokázat 20% rozdíl v primárním sledovaném parametru mezi oběma rameny studie. Studie byla předčasně ukončena, protože primární sledovaný parametr i celková mortalita byly významně nižší v intenzivně léčené

skupině (cílová hodnota systolického krevního tlaku < 120 mm Hg). Medián délky sledování pacientů ve studii byl 3,26 let. Konečná analýza výsledků ukázala 25% snížení rizika primárního sledovaného parametru v intenzivně léčené skupině [HR 0,75 (0,64–0,89; $p < 0,001$)]. Celková mortalita byla rovněž významně nižší v intenzivně léčené skupině [HR 0,73 (0,60–0,90; $p < 0,003$)].

Komentář výsledků

Je třeba ocenit, že mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou pacientů bylo rychle dosaženo rozdílu v hodnotách systolického TK, a tyto rozdíly přetrvávaly po celou dobu studie. Průměrná hodnota systolického TK po celou dobu trvání studie byla v intenzivně léčené skupině 121,5 mm Hg, a 134,6 mm Hg ve standardně léčené skupině. Je skoro neuvěřitelné, že tohoto v průměru 13 mm Hg rozdílu v systolickém TK bylo dosaženo pouze užíváním jednoho antihypertenziva navíc v intenzivně léčené skupině (průměrný počet antihypertenziv v intenzivně léčené skupině 2,8; ve standardně léčené skupině 1,8).

Krevní tlak byl měřen zcela odlišným způsobem než v dosud provedených klinických studiích. Všechna participující centra obdržela automatický přístroj (Omron, model HEM 907, Matsusaka Company Ltd., Matsusaka, Japonsko), který byl naprogramován tak, že vlastní měření TK bylo zahájeno až po 5 minutách klidu. Personál byl instruován, aby po dobu měření TK opustil místnost a ponechal pacienta o samotě. Výsledky jsou postaveny na průměru tří měření. Je poněkud překvapující, že tyto důležité podrobnosti metodiky měření TK nejsou uvedeny v základní publikaci, nýbrž až v následujícím editoriale (2).

Hodnoty TK měřené automatickým přístrojem bez přítomnosti zdravotnického personálu jsou nižší než hodnoty

měřené stejným typem přístroje v přítomnosti lékaře nebo jiného zdravotnického personálu. Dalším důležitým faktorem je 5minutový interval zklidnění před zahájením měření.

Můžeme se jen dohadovat, o kolik vyšší by byly hodnoty TK měřené klasickým způsobem v ordinaci lékaře (3). *Filipovský a spol.* nedávno publikovali výsledky měření TK u 353 pacientů vyšetřených pro hypertenzi (4). Pacient byl posazen do oddělené místnosti, kde po uplynutí 5 minut měřených na stopkách si sám spustil měření automatickým přístrojem BpTRU (BpTRU Medical Devices Inc., Coquitlam, BC, Kanada). Potom následovalo auskultační měření TK klasickým rtuťovým tonometrem (v průměru 2 měření u každého pacienta). Průměrný rozdíl mezi auskultačně a automaticky změřeným TK činil $15,0 \pm 13,8/8,0 \pm 7,3$ mm Hg.

Rozdíly mezi auskultačně a automaticky měřeným TK je třeba ověřit v dalších studiích, protože návrhy na navýšení hodnoty TK měřené automatickým přístrojem kolísají od 5 do 20 mm Hg pro systolický TK (5).

V kontextu významného rozdílu v systolickém TK mezi oběma skupinami je proto podivné, že nebylo dosaženo rozdílu v cévních mozkových příhodách (CMP), kde existuje nespochybnitelný vztah mezi hodnotou systolického TK a rizikem CMP. Intervenční studie ukázaly, že snížení hodnoty systolického TK významně snižuje riziko CMP. Recentní meta-analýza 68 randomizovaných klinických studií zahrnující téměř čtvrt milionu pacientů prokázala snížení CMP o 36 % a pokles celkové mortality o 11 % (6), zatímco SPRINT uvádí pokles CMP o 11 % [HR 0,89 (0,63–1,25; $p = 0,50$)] a celkové mortality o 27 % [HR 0,73 (0,60–0,90; $p = 0,003$)].

Primární sledovaný parametr byl definován jako součet nefatálního

Tabulka 1. Příčiny úmrtí ve studii SPRINT			
Příčina úmrtí	Celkem	Intenzivní léčba	Standardní léčba
ICHs	102	37	65
CMP	50	18	32
NSS	13	2	11
městnavé srdeční selhání	17	8	9
nekardiální, ale jiná KV příčina	5	1	4
Úmrtí z jiných než KV příčin	192	90	102
úmrtí na onemocnění ledvin	2	1	1
úmrtí v souvislosti s dialýzou	1	0	1
úmrtí z jiných kardiálních, neischemických příčin	2	0	2
na nádorová onemocnění	101	49	52
úrazy/poranění/sebevraždy/vražda	14	4	10
úmrtí z jiných příčin (ne kardiální, ne CMP)	72	36	36
Úmrtí z neurčených příčin	71	28	43
neklasifikovatelné	35	13	22
dosud nehodnoceno	36	15	21
Celkem	365	155	210

Tabulka 2. Závažné nežádoucí příhody ve studii SPRINT				
	Intenzivní léčba n = 4678	Standardní léčba n = 4683	Poměr šancí	p
závažné nežádoucí příhody	1793 (38,3)	1736 (37,1)	1,04	0,25
hypotenze	110 (2,4)	66 (1,4)	1,67	0,001
synkopa	107 (2,3)	80 (1,7)	1,33	0,05
bradykardie	87 (1,9)	73 (1,6)	1,19	0,28
elektrolytové abnormality	144 (3,1)	107 (2,3)	1,35	0,02
pád s poraněním	105 (2,2)	110 (2,3)	0,95	0,71
akutní poškození ledvin nebo akutní selhání ledvin	193 (4,1)	117 (2,5)	1,66	< 0,001

infarktu myokardu, akutního koronárního syndromu nekončícího infarktem myokardu, nefatální CMP, nefatálního akutního dekompenzovaného srdečního

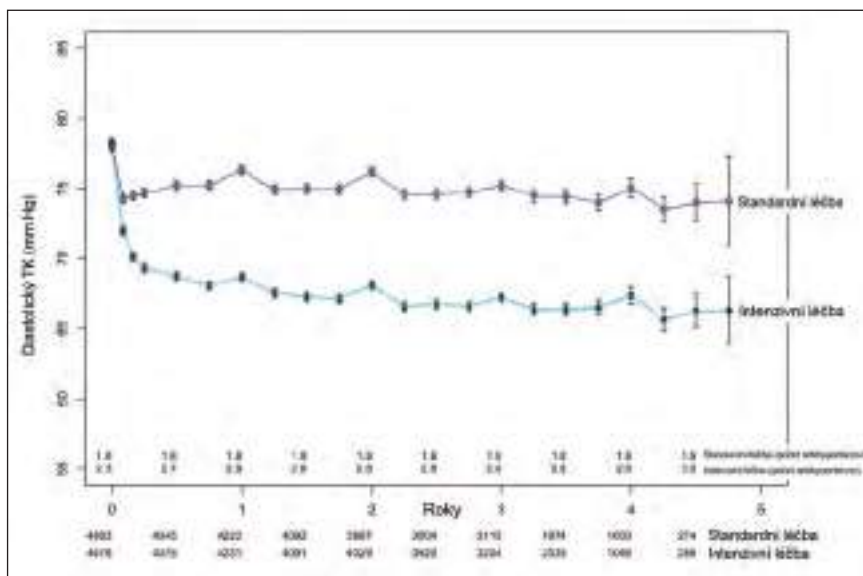
selhání, a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Ne všechny uvedené dílčí příhody jsou dohledatelné v publikaci v NEJM (1). Nicméně je zřejmé, že rozdíly mezi

oběma skupinami jsou způsobeny hlavně rozdílem v úmrtí z kardiovaskulárních příčin [0,8 % v intenzivně léčené skupině a 1,4 % ve standardně léčené skupině; HR 0,43 (0,38–0,85); $p = 0,005$] a nefatální akutní dekompenzací srdečního selhání, což je relativně měkké kritérium. Podle protokolu studie SPRINT bylo srdeční selhání definováno jako hospitalizace nebo ošetření na oddělení akutního příjmu s nutností intravenózní léčby. Identifikace a klasifikace případů srdečního selhání byla postavena na „multiple pieces of key clinical data“ a na klinickém úsudku dvou členů Hodnotícího výboru (Adjudication Committee). Pro doplnění uvádíme tabulku příčin úmrtí (tabulka č. 1), která je k dispozici pouze v elektronické podobě jako doplňkový materiál základní publikace. Chybí statistické zhodnocení a 71 (19,4 %) případů úmrtí je uvedeno v kategorii neurčeno (undetermined), z nichž 35 je vedeno jako neklasifikovatelné, a 36 nebylo v době publikace studie ještě zhodnoceno.

Rozdíly v klinické manifestaci srdečního selhání mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou mohou být způsobeny častějším užíváním diuretik v intenzivně léčené skupině, které tak mohly maskovat symptomy srdečního selhání (7).

Některé komentáře (8) kritizovaly, že v základní publikaci nejsou uvedeny hodnoty diastolického TK. V doplňkových materiálech základní publikace je uveden graf diastolického TK (obr. 1), ze kterého je patrné, že průměrná hodnota diastolického TK pro intenzivně léčenou skupinu byla prakticky po celou dobu studie < 70 mm Hg. Druhotná analýza studie INVEST (INterventional VErapamil-trandorapril STudy) našla více úmrtí ze všech příčin a více kardiálních příhod při nízkých hodnotách

Tabulka 3. Sledované kardiovaskulární příhody ve studiích ACCORD BP a SPRINT						
	Standardní léčba		Intenzivní léčba		Poměr šancí	
	ACCORD	SPRINT	ACCORD	SPRINT	ACCORD	SPRINT
všechna úmrtí (%)	1,19	1,40	1,28	1,03	1,07	0,73
úmrtí z KV příčin (%)	0,49	0,43	0,52	0,25	1,06	0,57
nefatální IM (%)	1,28	0,77	1,13	0,63	0,87	0,82
všechny CMP (%)	0,53	0,47	0,32	0,41	0,59	0,89
nefatální CMP (%)	0,47	0,45	0,30	0,39	0,63	0,88
srdeční selhání (%)	0,78	0,67	0,73	0,41	0,94	0,62
primární sledovaný parametr studie ACCORD (%)	2,09	1,52	1,87	1,15	0,88	0,75



Obr. 1: Hodnoty diastolického krevního tlaku v průběhu studie SPRINT v intenzivně a standardně léčené skupině

diastolického TK (< 70–80 mm Hg) (9). Naproti tomu ve studii VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) nebylo nalezeno více nežádoucích kardiovaskulárních příhod při hodnotách diastolického TK < 70 mm Hg (10).

Navzdory převážně pozitivnímu ohlasu studie SPRINT, v obou ramenech studie byl zaznamenán relativně vysoký počet závažných nežádoucích příhod (38,3 % v intenzivně léčené skupině a 37,1 % ve standardně léčené skupině; $p = 0,25$). Některé vybrané závažné nežádoucí příhody (hypotenze, synkopa, elektrolytové abnormality, a akutní poškození ledvin nebo akutní renální selhání) se vyskytovaly

významně častěji v intenzivně léčené skupině (tabulka č. 2). Tyto vyjmenované nežádoucí příhody také častěji přivedly pacienty ve studii k ošetření na oddělení akutních příjmů.

Významným omezením studie SPRINT je skutečnost, že nebyli zahrnuti pacienti po CMP a pacienti s diabetem. Výsledky studie SPRINT se tak poměrně zásadně liší od výsledků studie ACCORD, která zahrnuje diabetiky a hodnotila profit z více a méně intenzivní léčby hypertenze. Intenzivnější snížení TK ve studii ACCORD BP bylo spojeno s významným snížením CMP (11). Pro ostatní sledované parametry nebyl nalezen významný rozdíl, ale větší snížení TK bylo, podobně

jako ve studii SPRINT, provázeno větším výskytem nežádoucích účinků. Následující tabulka (tabulka č. 3) uvádí porovnání kardiovaskulárních příhod ve studiích ACCORD BP a SPRINT.

Závěr

Závěrem lze říci, že studie SPRINT prokázala významný pokles sledovaných příhod v intenzivně léčené skupině. Tento rozdíl byl způsoben především snížením dekompenzace srdečního selhání, což je relativně měkký parametr. Měření TK bylo odlišné od dosud provedných klinických studií (automatický přístroj, 3 měření po 5 min. klidu v oddělené místnosti). Intenzivní léčba hypertenze s cílovou hodnotou systolického TK < 120 mm Hg byla provázena větším výskytem nežádoucích příhod tak závažných jako je akutní poškození ledvin nebo akutní renální selhání.

Studie nezařadila diabetiky a pacienty po CMP.

Výsledky je třeba, podle mého názoru, hodnotit opatrně. Další analýzy studie SPRINT mohou napomoci objasnit některé nejasnosti. V tento okamžik není jasné, zda výsledky studie SPRINT povedou ke změně doporučení týkajících se cílových hodnot TK. Zcela jistě podporují současná doporučení dosáhnout hodnoty < 140/90 mm Hg u většiny pacientů. V běžné klinické praxi však velká část populace těchto hodnot nedosahuje.

LITERATURA

1. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9.
2. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, Wright JT Jr, Reboussin DM, Johnson KC, Oparil S; SPRINT Study Research Group. SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertension* 2016;67:263–265. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06722.
3. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials. *Hypertension* 2016;67:808–12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257. Epub 2016 Mar 21.
4. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2015.1134086>.
5. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobie SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195–200. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141879.
6. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–95. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
7. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancia G. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment masking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. *Blood Press* 2016;25:63–6. doi: 10.3109/08037051.2015.1130775. Epub 2016 Jan 8.
8. Touyz RM, Dominiczak AF. Successes of SPRINT, but Still Some Hurdles to Cross. *Hypertension* 2016;67:268–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06725. Epub 2015 Nov 10.
9. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1329–40. doi: 10.1586/erc.09.102.
10. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, Hua TA, Zappe D, Zanchetti A, Weber MA, Julius S. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press* 2016;25:83–92. doi: 10.3109/08037051.2015.1106750. Epub 2015 Oct 29.
11. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigler JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286. Epub 2010 Mar 14.

Komentář ke studii XANTUS

doc. MUDr. Filip Málek Ph.D., MBA

Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce

Souhrn

Studie XANTUS je první velká mezinárodní prospektivní observační studie, která dokumentuje použití rivaroxabanu v prevenci cévních mozkových příhod u široké populace pacientů s nevalvulární fibrilací síní v reálné klinické praxi. Tato studie ukázala, že výskyt závažného krvácení a incidence tromboembolických příhod byl při terapii rivaroxabanem v běžné klinické praxi nízký.

Úvod

Fibrilace síní je nejčastější arytmií v klinické praxi s prevalencí kolem 2 %. Její výskyt stoupá s věkem, u jedinců nad 80 let je odhad prevalence 10–17 %. Výskyt fibrilace síní je vyšší u pacientů s arteriální hypertenzí, chronickým srdečním selháním, ischemickou chorobou srdeční, u pacientů s jakýmkoli vaskulárním postižením včetně periferních tepen a u nemocných po cévní mozkové příhodě. Pacienti s fibrilací síní mají dvakrát vyšší riziko úmrtí a pětikrát vyšší riziko cévní mozkové příhody ve srovnání s běžnou populací. Rivaroxaban je přímý, jednou denně perorálně podávaný inhibitor faktoru Xa. Faktor Xa je klíčový enzym koagulační kaskády, jeho inhibice rivaroxabanem zajišťuje velmi silný antikoagulační účinek. V indikaci prevence systémové embolizace a cévní mozkové příhody je schválen pro dospělé pacienty s nevalvulární fibrilací síní, kteří mají alespoň jeden z rizikových faktorů: věk vyšší nebo roven 75 let, srdeční selhání, diabetes mellitus, arteriální hypertenze nebo předchozí cévní mozková příhoda nebo transitorní ischemická ataka (1).

Účinnost rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem byla testována ve studii ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) (2). Tato studie prokázala u 14 264 pacientů s nevalvulární FS, že rivaroxaban je stejně účinný ve snížení rizika CMP a systémové embolizace jako warfarin se srovnatelným rizikem krvácivých příhod (3). Výjimkou byl výskyt intracerebrálních krvácení a fatálních krvácení, kde výskyt těchto příhod byl významně nižší u pacientů léčených rivaroxabanem. Kromě výsledků studie ROCKET-AF vycházejí poznatky o účinnosti rivaroxabanu i ze studií reálného života (4).

Studie XANTUS

Cílem observační studie XANTUS (*XANTUS: a real world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention*)

in atrial fibrillation) bylo zjistit bezpečnost a účinnost podávání rivaroxabanu v běžné klinické praxi u pacientů s nevalvulární FS (5). Do studie bylo zařazeno 6 784 konsektivních

Tabulka 1. Základní charakteristika pacientů ve studii XANTUS (n = 6 784)

Parametr	Průměr/počet	Standardní odchylka/procento
Věk (roky)	71,5	10,0
Věk > 75 let	2 524	37,2
Muži	4 016	59,2
BMI (kg/m ²)	28,3	5,0
BMI > 30	1 701	25,1
Clearance kreatininu ml/min $\geq 50 \leq 80$	2 354	34,7
Komorbidita		
Hypertenze	5 065	74,7
Diabetes mellitus	1 333	19,6
Předchozí CMP/SE/TIA	1 291	19
Srdeční selhání	1 265	18,6
Infarkt myokardu	688	10,1
Fibrilace síní		
Paroxysmální	2 757	40,6
Perzistující	923	13,6
Permanentní	1 835	27,0
CHADS ₂ skóre	2,0	1,3
CHADS ₂ skóre 1	2 061	30,4
CHADS ₂ skóre 2	2 035	30,0
CHADS ₂ skóre 3	1 111	16,4
CHA ₂ -DS ₂ -VASc skóre	3,4	1,7
CHA ₂ -DS ₂ -VASc skóre 1	685	10,1
CHA ₂ -DS ₂ -VASc skóre 2	1 313	19,4
CHA ₂ -DS ₂ -VASc skóre 3	1 578	23,3
CHA ₂ -DS ₂ -VASc skóre 4	1 405	20,7

BMI – body mass index, SE – systémová embolizace, CHADS₂ skóre – srdeční selhání, hypertenze, věk > 75 let, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda (2 body)
CHA₂-DS₂-VASc skóre – srdeční selhání, hypertenze, věk > 75 let (2 body), diabetes mellitus, cévní mozková příhoda (2 body), vaskulární onemocnění, věk > 65 < 75 let, pohlaví

pacientů z 311 center v Evropě, Izraeli a v Kanadě, u kterých byla nově zahájena léčba rivaroxabanem. Po podepsání informovaného souhlasu byli jedinci sledováni ve tříměsíčních intervalech alespoň po dobu jednoho roku. Všechny nežádoucí příhody v průběhu sledování byly dokumentovány elektronicky. Hlavními sledovanými příhodami byly: závažné krvácení, tromboembolické příhody a úmrtí. Za symptomatické tromboembolické příhody byly považovány: CMP, systémová embolizace, transitorní ischemická ataka (TIA), infarkt myokardu. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku rovném nebo vyšším než 18 let, kteří podepsali informovaný souhlas a byla u nich zahájena léčba rivaroxabanem v prevenci CMP nebo systémové embolizace. Doporučená denní dávka rivaroxabanu byla 20 mg denně u jedinců s normální nebo jen mírně sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min) a 15 mg u pacientů se středně až více sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu 15–49 ml/min). Od června 2012 do prosince 2013 byly do studie vybrány jako vhodné 10 934 pacienti, z nichž 6 784 byli zařazeni do sledování. Hlavními důvody pro nezařazení bylo rozhodnutí pacienta, administrativní důvody, medicínské důvody nebo cena léku. Ze souboru 6 784 pacientů užívalo dávku rivaroxabanu 20 mg denně 78,7 % nemocných a 20,8 % pacientů užívalo 15 mg denně. U 35 pacientů nebyla dávka specifikována. Průměrná doba sledování byla 329 dní (medián 366 dní). Předchozí léčba antagonisty vitamínu K byla dokumentována u 45,5 % pacientů, 18 % užívalo před vstupem do studie kyselinu acetylsalicylovou a 54,5 % pacientů nebyly před tím léčeny antikoagulační terapií. Vstupní charakteristiku souboru ukazuje *tabulka č. 1*.

Nežádoucí příhoda	Incidence	Procento
Úmrtí	118	1,7
Tromboembolická příhoda	108	1,6
CMP/SE	51	0,8
CMP	43	0,6
Primárně ischemická CMP	32	0,5
Primárně hemoragická CMP	11	0,2
SE	8	0,1
TIA	32	0,5
IM	27	0,4
Závažné krvácení	128	1,9
Krvácení vedoucí k úmrtí	12	0,2
Kritické orgánové krvácení	43	0,6
Intracerebrální krvácení	26	0,4
Slizniční krvácení	60	0,9
Krvácení do GIT	52	0,8
Krvácení vyžadující transfuzi	53	0,8
Nezávažné krvácení	878	12,9

CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolizace, TIA – transitorní ischemická ataka, IM – infarkt myokardu, GIT – gastrointestinální trakt

Průměrně rizikové skóre CHADS₂ bylo 2,0 (medián 2,0) a průměrné rizikové CHA₂-DS₂-VASc skóre bylo 3,4 (medián 3,0).

Během průměrné doby sledování 329 dní nebyla u převážné většiny pacientů (96,1 %, 6 522 nemocných) zaznamenána žádná závažná příhoda zahrnující závažné krvácení vyžadující okamžitou terapii, úmrtí nebo cévní mozková příhoda či systémová embolizace. Z celého souboru mělo v průběhu sledování 2 709 (39,9 %) pacientů nežádoucí příhodu vyžadující léčbu a 1 200 (17,7 %) mělo závažnou nežádoucí příhodu vyžadující léčbu. Výskyt nežádoucích příhod zahrnujících tromboembolické příhody a krvácení vyžadující léčbu ukazuje *tabulka č. 2*.

Při rozboru příčin úmrtí byly hlavními příčinami: úmrtí

z kardiovaskulárních příčin (41,5 % z celkového počtu 118 úmrtí), z toho 20,3 % úmrtí na srdeční selhání, 11,9 % náhlá srdeční smrt, 5,1 % infarkt myokardu. Dále u 19,5 % bylo příčinou úmrtí nádorové onemocnění, u 8,5 % infekční onemocnění a u 10,2 % bylo příčinou smrti krvácení, z toho u 5,9 % krvácení.

Závěr

Studie XANTUS je první observační studie, kde byl podrobně sledován výskyt nežádoucích příhod při terapii rivaroxabanem. Tato studie reálného života prokázala nízký výskyt nežádoucích příhod zahrnujících tromboembolické příhody a krvácení vyžadující léčbu u pacientů převážně v primární prevenci cévní mozkové příhody.

LITERATURA

- Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. For ACC/AHA Task Force Members 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary J Am Coll Cardiol 2014;64(21):2246–80.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. For the ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation New J Engl Med 2011;365(10):883–891.
- Špinar J, Vítovec J., Studie ROCKET AF – konec warfarinu na obzoru? Kardiol Rev Int Med 2011, 13(2): 106–108.
- Barón-Esquivias G, Fernández-Avilés F, Atienza F, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in real-life patients with atrial fibrillation Expert Rev Cardiovasc Ther 2015;13(4):341–353.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation Eur Heart J 2015, doi:10.1093/eurheart/ehv466.

Role přidání spironolaktonu a renální denervace u „true-resistant“ hypertenze. Roční výsledky randomizované Studie PRAGUE-15.

Ján Rosa^{1,2}, Petr Widimský², Petr Waldauf³, Lukáš Lambert⁴, Tomáš Zelinka¹, Miloš Tábořský⁵, Marian Branny⁶, Petr Toušek², Ondřej Petrák¹, Karol Čurila², František Bednář², Robert Holaj¹, Branislav Štrauch¹, Jan Václavík⁵, Igor Nykl⁶, Zuzana Krátká¹, Eva Kociánová⁵, Otakar Jiravský⁶, Gabriela Rappová⁶, Tomáš Indra¹, Jiří Widimský jr.¹.

¹3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, 1. LF UK v Praze

²3. interní - kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. LF UK v Praze

³Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. LF UK v Praze

⁴Radiodiagnostická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, 1. LF UK v Praze

⁵Kardiocentrum Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Olomouc

⁶Kardiocentrum Nemocnice Podlesí Třinec

PRAGUE-15 je akademická, randomizovaná, multicentrická studie srovnávající efektivitu katéetrové renální denervace (RDN) proti samotné farmakoterapii u pacientů se skutečně rezistentní („true-resistant“) hypertenzí a sledovala efekt přidání spironolaktonu. Nedávno byly v časopisu *Hypertension* publikovány roční výsledky. (1)

„True-resistant“ hypertenze byla potvrzena pomocí 24h monitorování krevního tlaku po vyloučení sekundární hypertenze a potvrzení compliance k léčbě pomocí měření plazmatických hladin antihypertenziv. Do studie bylo zařazeno celkem 106 pacientů: 52 bylo randomizováno k RDN a 54 pacientů k přidání spironolaktonu.

Vstupní klinický systolický (TK) byl v skupině RDN 159±17 mm Hg při počtu antihypertenziv 5,1 a v konzervativní větvi 155±17 mm Hg při 5,4 antihypertenziv, ostatní vstupní parametry jsou zobrazeny v tabulce č. 1. Roční výsledky byly k dispozici u 101 pacientů a jsou zobrazeny v tabulce č. 2. Analýza podle původního léčebního záměru („intention-to-treat“) odhalila srovnatelný pokles 24h systolického TK, u RDN o 6,4 mm Hg, $p = 0,001$ proti poklesu o 8,2 mm Hg, $p = 0,002$ v konzervativní skupině. Analýza podle protokolu („per-protocol“) odhalila významný rozdíl v poklesu 24h systolického TK mezi kompletní RDN

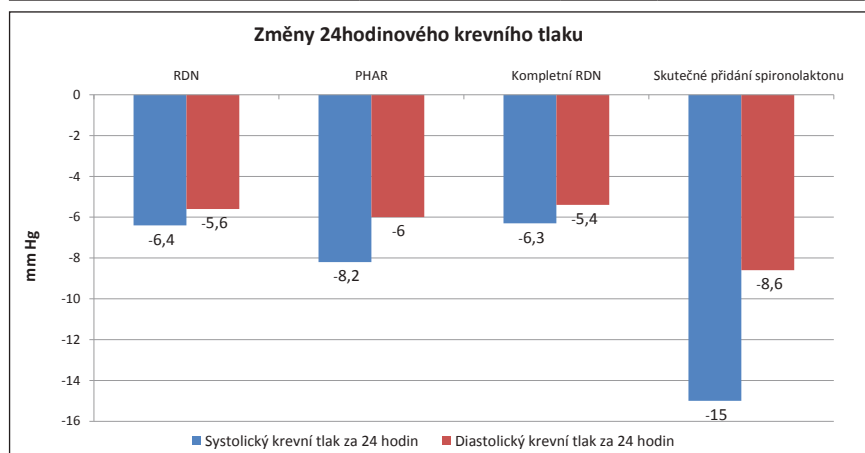
Tabulka 1. Úvodní charakteristika sledovaných subjektů

Proměnná	RDN	PHAR	p
Počet subjektů	52	54	-
Věk [roky]	56±12	59±9	0,20
Mužské pohlaví, n (%)	40 (77 %)	34 (63 %)	0,14
Délka trvání hypertenze [roky]	19±12	15±11	0,11
Diabetes 2. typu, n (%)	12 (22 %)	9 (17 %)	0,63
Ischemická choroba srdeční, n (%)	3 (6 %)	4 (7 %)	1,00
Kuřáci, n (%)	8 (15 %)	8 (15 %)	1,00
Užívání statinu, n (%)	22 (44 %)	33 (61 %)	0,12
Body mass index [kg.m ⁻²]	31,2±4,3	33,4±4,7	0,01
Natrémie [mmol/l]	141±3	141±3	0,76
Kalémie [mmol/l]	4,1±0,4	4,2±0,4	0,25
Kreatinin [μmol/l]	87 (78–97)	84 (72–94)	0,96
Clearance kreatininu [ml/s/1,73m ²]	1,5 (1,3–1,9)	1,6 (1,2–2,1)	0,98
Celkový cholesterol [mmol/l]	4,4±1,0	4,7±1,0	0,12
Hladina glykémie nalačno [mmol/l]	5,9 (5,1–7,2)	6,1 (5,1–7,8)	0,79
Klinický systolický TK [mm Hg]	159±19	155±17	0,26
Klinický diastolický TK [mm Hg]	92±14	89±14	0,21
Tepová frekvence [min ⁻¹]	71±14	72±11	0,78
24h systolický TK [mm Hg]	149±12	147±13	0,54
24h diastolický TK [mm Hg]	86±10	84±10	0,20
24h tepová frekvence [min ⁻¹]	69±10	70±10	0,72
Počet antihypertenziv	5,1±1,2	5,4±1,2	0,40
RDN - větev s renální denervací; PHAR - konzervativní farmakologická větev; TK - krevní tlak. Hodnoty jsou prezentovány jako průměr±SO nebo medián (mezikvartilové rozpětí) nebo absolutní čísla a procenta.			

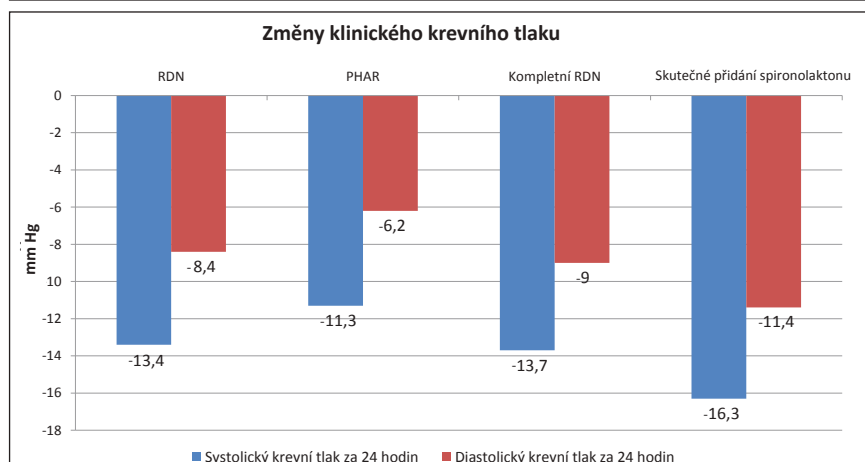
Tabulka 2. Rozdíly po 12 měsících podle "intention-to-treat" analýzy

Proměnná	Změna proti úvodu u RDN		Změna proti úvodu u PHAR		Meziskupinový rozdíl ve změně: RDN - PHAR	
	průměr (95 % CI)	p	průměr (95 % CI)	p	průměr (95 % CI)	p
Počet subjektů	51		50		-	
Body mass index [kg.m ⁻²]	-0,3 (-0,8, 0,1)	0,11	-0,1 (-0,7,0,5)	0,76	-0,3 (-1, 0,5)	0,48
Natrémie [mmol/l]	-0,1 (-1,1, 0,8)	0,80	-0,5 (-1,4, 0,3)	0,23	0,4 (-0,9, 1,7)	0,53
Kalémie [mmol/l]	0,08 (-0,1, 0,3)	0,36	0,04 (-0,1, 0,2)	0,54	0,04 (-0,2, 0,3)	0,74
Kreatinin [μmol/l]	-1,6 (-4,6, 1,3)	0,26	6,1 (-0,8, 13)	0,08	-7,8 (-15, -0,4)	0,04
Clearance kreatininu [ml/s/1,73m ²]	0,04 (-0,2, 0,3)	0,76	-0,08 (-0,3, 0,2)	0,56	0,12 (-0,3, 0,5)	0,53
Celkový cholesterol [mmol/l]	-0,2 (-0,5, 0,1)	0,16	-0,1 (-0,3, 0,2)	0,57	-0,1 (-0,5, 0,2)	0,48
Hladina glykémie nalačno [mmol/l]	-0,3 (-0,9, 0,2)	0,23	-0,1 (-0,7, 0,5)	0,75	-0,2 (-1, 0,6)	0,56
Klinický systolický TK [mm Hg]	-13,4 (-18,9, -7,9)	<0,001	-11,3 (-17,1, -5,5)	<0,001	-2,1 (-9,9, 5,8)	0,61
Klinický diastolický TK [mm Hg]	-8,4 (-11,9, -4,9)	<0,001	-6,2 (-10,5, -1,9)	0,006	-2,2 (-7,7, 3,2)	0,42
Tepová frekvence [min ⁻¹]	-3 (-6,1, 0,1)	0,06	-2,5 (-5,4, 0,5)	0,09	-0,6 (-4,8, 3,7)	0,79
24h systolický TK [mm Hg]	-6,4 (-10,1, -2,7)	0,001	-8,2 (-13,2, -3,3)	0,002	1,9 (-4,2, 8,0)	0,54
24h diastolický TK [mm Hg]	-5,6 (-7,8, -3,3)	<0,001	-6,0 (-8,8, -3,2)	<0,001	0,4 (-3,1, 4,0)	0,81
24h tepová frekvence [min ⁻¹]	-1,1 (-3,4, 1,3)	0,36	-1,6 (-3,6, 0,4)	0,12	0,5 (-2,6, 3,6)	0,74
Počet antihipertenziv	0,1 (-0,06, 0,3)	0,20	0,2 (-0,2, 0,6)	0,33	-0,1 (-0,5, 0,3)	0,69

RDN - větev s renální denervací; PHAR - konzervativní farmakologická větev; TK - krevní tlak; CI - interval spolehlivosti



Obr. 1: Byl pozorován signifikantní pokles 24h krevního tlaku po 12 měsících. Tyto změny byly výraznější u podskupiny, kde spironolakton byl přidán a bylo v jeho léčbě pokračováno. Panely vlevo ukazují výsledky podle „intention-to-treat“ analýzy, panely vpravo podle „per-protocol“ analýzy.



Obr. 2: Byly zjištěny signifikantní a srovnatelné změny klinického krevního tlaku po 12 měsících. Panely vlevo ukazují výsledky podle „intention-to-treat“ analýzy, panely vpravo podle „per-protocol“ analýzy. RDN – větev s renální denervací; PHAR – konzervativní farmakologická větev.

(o 6,3 mm Hg, $p = 0,004$) a podskupinou, kde byl spironolakton přidán a bylo v něm během 12 měsíců pokračováno (o 15 mm Hg, $p = 0,003$). Srovnání CT angiogramů před a rok po RDN neodhalilo relevantní změny.

Tato studie ukazuje, že RDN je v časovém horizontu 12 měsíců bezpečná, bez závažných vedlejších účinků na renálních tepnách. RDN však není u „true-resistant“ hypertenze s potvrzenou adherencí k léčbě superiorní k intenzifikované farmakologické léčbě. Přidání spironolaktону (když je tolerován) se v redukci TK zdá být efektivnější. RDN nepatří k rutinním terapeutickým metodám v léčbě rezistentní arteriální hypertenze.

LITERATURA

1. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M, et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. Hypertension. 2016;67(2):397-403.

Fixní kombinace perindopril/amlodipin a valsartan/amlodipin při zahajování léčby hypertenze: výsledky mezinárodní multicentrické studie

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

Charakteristika studie:

Jedná se o mezinárodní dvojité zaslepenou, randomizovanou kontrolovanou studii, která probíhala ve dvou paralelních skupinách ve 194 centrech v 18 zemích včetně České republiky (1).

Vstupní kritéria zahrnovala osoby ve věku nejméně 18 let s mírnou až středně těžkou arteriální hypertenzí. Pacienti nesměli užívat více

než dvě antihypertenziva. Kontraindikace ke vstupu do studie byly obvyklé jako u studií podobného typu. V podrobnostech odkazují na originální publikaci této studie (1). Design studie je uveden na (obr. 1).

Zajímavostí designu této studie je použití neobvykle nízkých dávek perindoprilu a amlodipinu při zahajování léčby (3,5 mg, resp, 2,5 mg) s postupnou uptitrací dávek.

Druhou zajímavost představuje navyšování dávky perindoprilu až na 14 mg.

Tato dávka převyšující obvykle doporučovanou maximální dávku perindoprilu 10 mg dle současných guidelines (2) byla podávána mezi 2.–6. měsícem studie.

Výsledky

Základní charakteristika obou sledovaných skupin byla porovnatelná, v podrobnostech odkazujeme na originální práci (1).

Základní charakteristika

Po jednom měsíci vedla nízká dávka perindoprilu 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg k lepší kontrole hypertenze ve srovnání s léčbou 80 mg valsartanu (obr. 2).

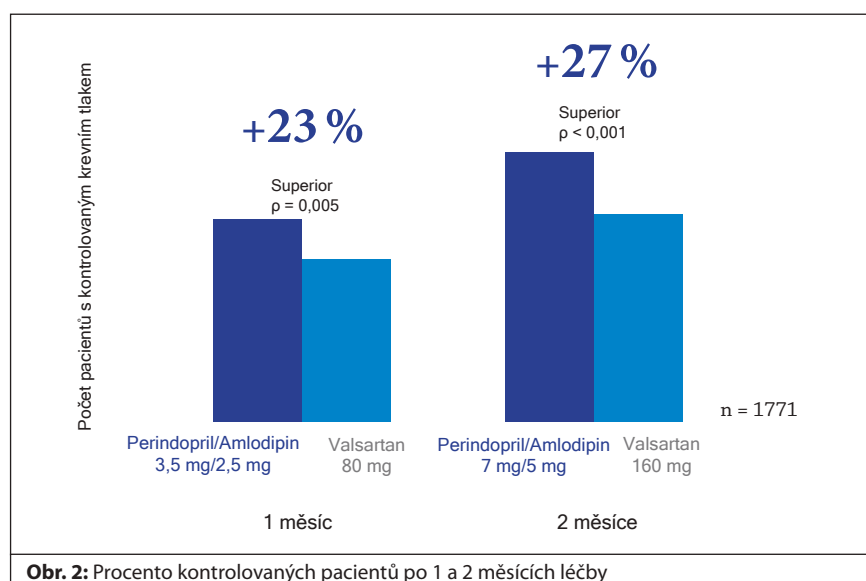
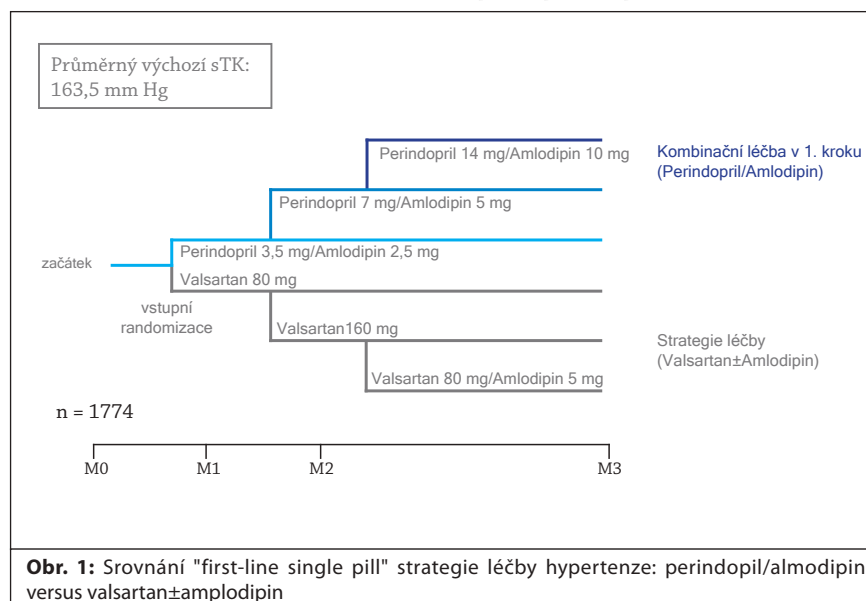
Po 3 měsících léčby činil průměrný klinický TK $137,8 \pm 12/83,3 \pm 8,7$ mm Hg v perindoprilové skupině a $139,7 \pm 13,3/84,8 \pm 9$ mm Hg ve valsartanové skupině. Pokles TK byl statisticky významnější při léčbě perindoprilem/amlodipinem ($-2,0/-1,5$ mm Hg, $p \leq 0,001$). Podobné rozdíly TK ve prospěch perindoprilové větve byly zaznamenány i během dalších kontrol v průběhu 6měsíčního sledování.

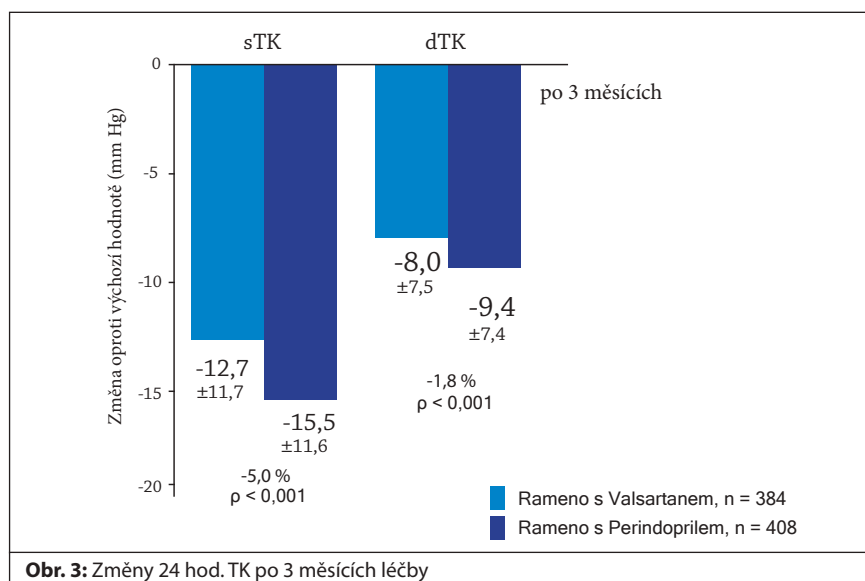
Léčba perindoprilem/amlodipinem vedla i k významnějšímu poklesu 24 hod. TK po 3 měsících léčby ve srovnání s valsartanovou/amlodipinovou větví (obr. 3).

Přes použití neobvykle vysoké dávky perindoprilu byla léčba dobře tolerována a výskyt vedlejších účinků byl v obou ramenech srovnatelný.

Závěry a interpretace:

Studie nebyla koncipována tak, aby porovnávala antihypertenzní účinek dvou fixních kombinací.





Cílem bylo posouzení antihypertenzního účinku fixní kombinace podávané od začátku farmakoterapie, resp. srovnání velmi nízkých dávek perindoprilu a amlodipinu ve fixní kombinaci s monoterapií jednou látkou (valsartan) při zahajování farmakologické léčby vysokého

krevního tlaku. Teprve v pozdějším průběhu studie byl k valsartanu přidáván amlodipin.

Použití kombinační strategie, již na začátku léčby, se ukázalo být pro nemocné výhodnější, což koresponduje s daty na velkých souborech pacientů (3,4) s delším

sledováním. Z klinického pohledu je zajímavý průkaz významného antihypertenzního účinku a dobré tolerance perindoprilu v neobvykle širokém dávkovacím pásmu. Právě podávání velmi nízkých dávek na počátku léčby s pozvolnou uptitrací může samo o sobě snižovat výskyt vedlejších účinků, například otoků dolních končetin po terapii blokátory kalciových kanálů.

Z výsledků studie lze tedy uzavřít, že zahajování farmakologické léčby mírné až středně těžké hypertenze fixní kombinací nízkých dávek perindoprilu/amlodipinu s postupnou uptitrací dávek vede k výraznější a rychlejší kontrole krevního tlaku ve srovnání s monoterapií valsartanem s pozdějším přidáváním amlodipinu. Tato skutečnost ve svém důsledku může vést ke zlepšení adherence k léčbě a ke snížení kardiovaskulárního rizika.

LITERATURA

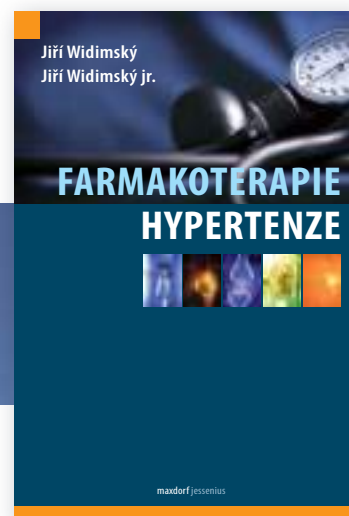
1. G. Mancia et al.: Comparison of single -pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipin versus valsartan/amlodipine. *Journal of Hypertension* 2015; 33, 401–411.
2. Filipovský J, Widimský J jr., Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi, *Vnitř Lék* 2012; 58, 10: 785–801.
3. Corrao G, Nicotra F, Parodi A et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive druha in daily life practice. *Hypertension* 2011; 58: 566–72.
4. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61: 309–18.



Nakladatelství Maxdorf
si Vám dovoluje představit publikaci
vydanou s podporou společnosti Servier

Jiří Widimský, Jiří Widimský jr.

FARMAKOTERAPIE HYPERTENZE



Jak postupovat při podezření na feochromocytom/paragangliom?

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

Feochromocytomy jsou nádory vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledviny. Paragangliomy pak vychází z chromafinních buněk mimo dřeň nadledviny sympatických paravertebrálních ganglií hrudníku, břicha

Tabulka 1. Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s feochromocytomem	
Příznaky	Procento
Bolesti hlavy	70–90
Palpitace ± tachykardie	50–70
Pocení	60–70
Anxieta	20
Nervozita	35–40
Bolest na hrudi/břicha	20–50
Nauzea	26–43
Únava	15–40
Dyspnoe	11–19
Závratě	3–11
Intolerance horka	13–15
Parestezie/bolesti	až 11
Poruchy zraku	3–21
Zácpa	10
Průjem	6
Projevy	Procento
Hypertenze	> 98
- trvalá	50–60
- paroxysmální	50
Ortostatická hypotenze	12
Bledost	30–60
Návaly horka	18*
Horečka	až 66
Hyperglykémie	42
Zvracení	26–43
Křeče	3–5
*Pro PPGL je typickou změnou barvy kůže zblednutí. Zčervenání se naopak vyskytuje u PPGL mnohem méně a tedy samotné záchvatovité zčervenání nebývá projevem PPGL. Upraveno dle (3).	

a malé pánve nebo parasympatických ganglií podél glosfaryngeálního nebo bloudivého nervu krku a base lební (1). V doporučení máme na mysli pacienty s feochromocytomem nebo se sympatickým paragangliomem (PPGL). Tyto nádory produkují katecholaminy, zodpovědné za většinu jejich klinických příznaků a projevů. Časná diagnóza PPGL je nejlepší prevencí četných komplikací - kardiovaskulárních, zvětšování nádoru včetně jeho ruptury nebo dokonce založení metastáz. Předpokládaná prevalence PPGL je kolem 0,2–0,6 % hypertoniků, je tedy ve srovnání s primárním hyperaldosteronismem výrazně nižší. Je také nutné mít na paměti, že PPGL mohou být diagnostikovány až při pitvě (prevalence cca 0,05–0,1 %) a není vyloučeno, že mohly být i příčinou úmrtí. Vznesení podezření na diagnózu PPGL je tedy nejdůležitější částí diagnostiky těchto nádorů (2).

V jakých situacích bychom měli pomýšlet na PPGL?

1) Klinické projevy a příznaky spojené s PPGL (tabulka č. 1)

a) Typické jsou pro pacienty s PPGL záchvatovité příznaky – bolest hlavy, palpitace a pocení (případně i bolesti břicha, nauzea nebo úzkost). Ty jsou ale velmi často zaměnitelné i s polymorfními obtížemi v rámci panických/úzkostných stavů (3). V tomto případě nám většinou pomůže podrobná anamnéza a rozbor obtíží pacienta – s ohledem na vzácnost PPGL jsou panické ataky mnohem pravděpodobnější než případný PPGL.

b) V některých případech by nás na možnost PPGL měla upozornit kombinace příznaků a projevů, která není typická pro určitou chorobnou jednotku. Na mysli máme především mladší a hubenější diabetiky 2. typu s arteriální hypertenzí a záchvatovitými příznaky nebo pacienty s arteriální

Tabulka 2. Léky, jejichž používání může u pacientů s feochromocytomem vyvolat krizi

Léková třída	Příklady
Antagonisté dopaminových D ₂ -receptorů (včetně některých antiemetik a antipsychotik)	Metoklopramid, sulpirid, amilsulprid, tiaprid, chlorpromazin, prochlorperazin, droperidol
Betablokátory*	Propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labetalol
Sympatomimetika	Efedrin, pseudoefedrin, fenfluramin, metylfenidát, fentermin, dexamfetamin
Opioidová analgetika	Morfín, pethidin, tramadol
Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (včetně tricyklických antidepresiv)	Amitriptylin, imipramin, venlafaxin
Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (velmi vzácně)	Paroxetin, fluoxetin
Inhibitory monoaminoxydázy	Tranlycypromin, moklobemid, fenelzin
Kortikoidy	Dexametazon, prednizon, hydrocortizon, betametazon
Peptidy	ACTH, glukagon
Myorelaxancia	Sukcinylcholin, tubokurarin, atrakurium
*β ₁ -selektivní betablokátory mohou vést k vyvolání feochromocytomové krize při použití vysokých dávek, kdy mohou ztratit β ₁ -selektivitu.	

Tabulka 3. Klinické nálezy spojené se syndromickým feochromocytomem a paragangliomem	
Léková třída	Příklady
Mnohočetná endokrinní neoplázie typ 2A	Medullární karcinom štítné žlázy, primární hyperparatyreóza, kožní lichenová amyloidóza
Mnohočetná endokrinní neoplázie typ 2B	Medullární karcinom štítnice, mukokutánní neuromy, kosterní deformity (kyfaskolióza, lordóza), kloubní pohyblivost, myelinizované rohovkové nervy, střevní ganglioneuromy (Hirschprungova choroba)
Syndrom von Hippel-Lindau	Hemangioblastom (mozeček, mícha nebo mozkový kmen), retinální angiomy, světlobuněčný karcinom ledviny, neuroendokrinní nádory a serózní cystadenomy pankreatu, tumory saccus endolymphaticus středního ucha, papilární cystadenomy epididymis a širokého vazů
Neurofibromatóza 1. typu	Neurofibromy, mnohočetné café-au-lait skvrny, píhy v axile a tříselech, hamartomy duhovky (Lischovy uzly), abnormality kostí, gliomy centrálního nervového systému, makrocefalie a kognitivní deficit

hypertenzi v kombinaci s ortostatickou hypotenzí, kterou není možno vysvětlit autonomním selháním či medikací.

2) Symptomy PPGL vyprovokované medikací, která je spojená s možností indukce krize (tabulka č. 2).

3) Závažné až život ohrožující stavy, které mohou být vyvolány náhlým nadbytkem katecholaminů.

Typická je především katecholami-ny indukovaná (takotsubo podobná) kardiomyopatie, infarkt myokardu, šok (včetně septického nebo v podobě multisystémové krize s laktátovou acidózou), plicní edém (i nekardiální), cévní mozko-vá příhoda nebo encefalopatie, závažnější arytmie (včetně fibrilace komor nebo polymorfní komorové tachykardie),

Tabulka 4. Medikace, která může ovlivnit výsledky stanovení metanefrinů				
Lék	Plazma		Moč	
	NMN	MN	NMN	MN
Acetaminofen (paracetamol)	++	-	++	-
Labetalol	-	-	++	++
Sotalol	-	-	++	++
α-metyldopa	++	-	++	-
Tricyklická antidepresiva (+ inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu)	++	-	++	-
Buspiron	-	++	-	++
Fenoxibenzamin	++	-	++	-
Inhibitory monoaminoxidázy	++	++	++	++
Sympatomimetika	+	+	+	+
Kokain	++	+	++	+
Sulfasalazin	++	-	++	-
Levodopa	+	+	++	+

NMN, normetanefrin, MN, metanefrin. Ve většině případů se jedná buď o interferenci s vlastním laboratorním stanovením (některé metody užívající kapalinovou chromatografii s elektrochemickou detekcí) nebo o přímou farmakodynamickou interferenci ovlivňující všechny metody.

disekující aneurysma aorty, syndrom střevní pseudoobstrukce (4, 5).

4) Náhodně zjištěný tumor nadledviny

V tomto případě musíme posoudit především charakter tumoru popsaného při jednotlivé zobrazovací metodě – CT nebo MR. Pokud má tumor jednoznačný charakter adenomu nebo například myelolipomu (typická je pro ně především nízká denzita na CT), tak je diagnóza feochromocytomu velmi nepravděpodobná a pacienta nemusíme v tomto směru dále vyšetřovat. Naopak absence hypertenze nám feochromocytom vyloučit nemůže, stejně tak i přítomnost jiného nádorového onemocnění nemusí vždy znamenat metastázu daného nádoru. Dnes bývá třetina až polovina feochromocytomů diagnostikována nejdříve jako náhodně zjištěný tumor nadledviny (6).

5) Hereditární predispozice nebo příznaky charakteristické pro syndrom spojený s výskytem PPGL (tabulka č. 3).

5) Anamnéza PPGL

Pacienti se známou diagnózou PPGL by měli být pravidelně sledováni pro možnost recidivy nebo vzniku metastáz více než 20 let od stanovení diagnózy (7).

Jaká vyšetření provést při podezření na PPGL?

1) Základním screeningovým vyšetřením při podezření na PPGL je stanovení metanefrinů v plazmě nebo v moči. Ty jsou senzitivnější i specifitější ve srovnání s mateřskými katecholaminy, protože se enzym katecholol-O-methyltransferáza, který metabolizuje konstantní rychlostí mateřské katecholaminy na metanefriny, se nachází jen ve dřeni nadledvin a tumorosní tkáni. Metanefriny by měly být specifické pro PPGL a měly by být zvýšené i v období mezi záchvaty. Nízká senzitivita a specifita je důvodem odklonu od kyseliny vanilmandlové a také i od stanovení mateřských katecholaminů. Jak plazmatické, tak i močové metanefriny by měly být stanovovány pomocí chromatografických technik – buď s elektrochemickým nebo fluorometrickým detektorem nebo

nověji s tandemovou hmotovou spektrometrií. Imunochemické stanovení metanefrinů má zatím menší diagnostickou výtežnost s ohledem na větší výskyt falešně negativních výsledků (8).

Abychom předešli některým nepřesnostem, je nutné zachovat několik podmínek pro správný odběr – odběry krve by měly být prováděny v poloze vleže (vsedě nebo dokonce vstoje mohou být zvýšené až 2,8x) a také až 20–30 minut od zavedení intravenózní kanyly jako prevence stresu spojeného s bolestivým vpichem. Pokud bychom provedli odběr vsedě, jsme vystaveni riziku častějších falešně pozitivních výsledků (pokud byly normy vytvořeny na základě odběrů vleže) nebo naopak falešně negativních výsledků v případě norem vytvořených na základě odběrů vsedě. Obě situace jsou nevýhodné – u stresovaných pacientů jim opakovaný odběr za standardních podmínek nepřidá na klidu a naopak přehlédnutí potenciálně život ohrožujícího nádoru může mít i fatální

následky (9). Nikdy bychom neměli zapomenout na skutečnost, že bychom měli odběry provádět jen u pacientů ve stabilizovaném stavu.

Interpretace výsledků

Ukazuje se, že až 20 % výsledků může být falešně pozitivních a to jak v plazmě, tak i v moči (10). Častým zdrojem nejasností jsou mírná zvýšení, především normetanefrinu. Protože se může jednat o stresové zvýšení, tak v tomto případě můžeme provést clonidinový test nebo odběr zopakovat s časovým odstupem (11). Zvýšení močových metanefrinů bývá vyvolané nejčastěji dietou a můžeme se s ním setkat mnohem častěji než u plazmatických (12). Z tohoto důvodu jsou plazmatické metanefriny nyní preferovány i pacientem, neboť u nich odpadá dodržování specifické diety a také i komplikovaný sběr moči a s ním spojené možné chyby. Jedním z dalších faktorů ovlivňujících výsledky je i užívaná medikace,

nejčastěji mohou být zdrojem obtíží psychofarmaka (*tabulka č. 4*).

2) Zobrazovací vyšetření

Provedení CT (MR) břicha jako první vyšetření je vhodné jen při podezření na PPGL u život ohrožujících stavů, kdy nemáme dostatek času na stanovení metanefrinů (13). V ostatních případech by měla biochemická diagnóza vždy předcházet morfologické (2).

Závěr

S ohledem na relativně častý výskyt pacientů se záchvatovitými obtížemi a také i pacientů s náhodně zjištěným tumorem je vhodné provádět základní vyšetření příslušnými odborníky (většinou endokrinolog, kardiolog či internista). Pacienti s pozitivními výsledky nebo s jednoznačným klinickým podezřením na PPGL by pak měli být odesíláni na pracoviště, která mají dostatek zkušeností nejen s diagnostikou, ale také s léčbou těchto pacientů.

LITERATURA

1. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacák K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress*. 2007;10(2):195–203.
2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915–42.
3. Pacák K. Feochromocytom. Praha: Galén; 2008.
4. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Mortality associated with phaeochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2013;45(2):154–8.
5. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Štrauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):379–84.
6. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Roses RE, Cohen DL, Kelz RR, et al. Clinicopathologic Characteristics of Incidentally Identified Pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2014;22(1):132–8.
7. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174(5):G1–G10.
8. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory Evaluation of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Chem*. 2014;60(12):1486–99.
9. Lenders JW, Willemsen JJ, Eisenhofer G, Ross HA, Pacak K, Timmers HJ, et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? *Clin Chem*. 2007;53(2):352–4.
10. Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(9):577–85.
11. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2656–66.
12. De Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2841–9.
13. Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing phaeochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with critical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(3):298–302.

Změny sérového kreatininu při léčbě fibráty

MUDr. Janka Franková, Ph.D., prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.

Pracoviště laboratorních metod, IKEM a 3. LF UK Praha

Úvod

Terapie statiny a ezetimibem není obvykle spojována se vzestupem sérového kreatininu nebo poruchou funkce ledvin. Jiná situace je u fibrátů, kde byl pozorován reverzibilní vzestup sérového kreatininu. Mechanismus, který vede ke vzestupu kreatininu v průměru o 10 %, není doposud spolehlivě objasněn. Předkládaná práce shrnuje přehledně problematiku a možné – byť nepotvrzené – hypotézy o příčinách zvýšení sérového kreatininu při terapii fibráty.

Možné mechanismy ovlivňující koncentrace kreatininu v séru v normě a patologii

Kreatinin se tvoří spontánní konverzí svalového kreatinu, je vzhledem ke své molekulové hmotnosti volně filtrován glomeruly a následně je vyloučen do moče. Množství kreatininu vyloučeného močí je úměrné svalové hmotě a denně se vylučuje kolem 0,17 mmol/kg tělesné hmotnosti. Přestože se clearance kreatininu používá jako nástroj pro odhad glomerulární filtrace, jde o nástroj nedokonalý, protože existuje významná tubulární sekrece kreatininu, která se zvyšuje se snižující se glomerulární filtrací. Glomerulární filtrace (GFR) odhadovaná pomocí clearance kreatininu je proto ve vyšších stadiích chronického onemocnění ledvin falešně zvýšena. Dalším běžným mechanismem, který ovlivňuje vylučování kreatininu, je konverze kreatinu z masa obsaženého v dietě na kreatinin, který je potom vylučován již popsány mechanismy a vede ke zvýšení odpadu kreatininu močí. Analogicky může dojít ke zvýšení sérového (a močového) kreatininu při významném zvýšení svalového katabolismu. Kromě toho existují extrarenální mechanismy vylučování kreatininu, z nichž významnější může být důsledkem činnosti střevních bakterií a méně významné až zanedbatelné je vylučování potem a stolicí. Pokud se studuje vliv fibrátů na metabolismus kreatininu a jeho koncentraci v séru, je nutné vzít

všechny uvedené mechanismy do úvahy. Kromě toho je řada biochemických faktorů, které mohou ovlivnit stanovení kreatininu nebo posouzení renálních funkcí, které uvádíme dále.

Biochemické faktory ovlivňující hodnoty kreatininu a odhad glomerulární filtrace

Koncentraci kreatininu lze stanovit dvěma základními principy. Častěji používané stanovení (v současné době 58 % laboratoří v ČR) je založeno na reakci Jaffého (kyselina pikrová v alkalickém prostředí), tato reakce není zcela specifická a je doprovázena větším množstvím interferencí. Negativní interference (snížení koncentrace) způsobuje kyselina askorbová, vysoká koncentrace bilirubinu nebo hemoglobinu u novorozenců, pozitivní interference způsobují aceton, acetoacetát, albumin, cefalosporiny (cefotaxim), glukóza, kyselina močová, metyldopa, pyruvát, trimethoprim. Druhým způsobem využívaným v praxi je měření koncentrace kreatininu pomocí série enzymových reakcí (41 % laboratoří v ČR), tento princip je z pohledu interferencí méně zranitelný (snížení se pozoruje u kontaminace vzorku dobutaminem nebo dopaminem a při hyperbilirubinémii, zvýšení po aplikaci kalcium dobesilátu). Vliv interferujících látek pro oba uvedené principy může být dále odlišný podle koncentrace kreatininu v séru a podle modifikace metody, kterou používá výrobce diagnostické soupravy (přehledně uvádí Greenberg, 2012) (1). Před mezinárodní standardizací měření koncentrace kreatininu se výsledky stanovené různými metodami neshodovaly, v současné době je rozdíl minimální, ale chyba měření enzymových metod je menší. Závěrem můžeme konstatovat, že enzymové stanovení je přesnější a vykazuje menší vliv interferujících látek než metody Jaffé.

Zdrojem chyb v interpretaci GFR může být používání různých metod odhadu GFR ze sérového kreatininu,

případně cystatinu C. V současné době přibližně 53 % laboratoří vydává odhad GFR (eGFR) podle rovnice CKD-EPI (doporučený postup), méně často rovnice MDRD (37 %) nebo starší výpočty a kombinace odhadů. Tyto faktory je třeba mít na paměti v případech, že je pacient vyšetřován v různých laboratořích.

Vysoká interindividuální variabilita sérového kreatininu se promítá do širokého referenčního rozmezí (muži 64–104 $\mu\text{mol/l}$, ženy 49–90 $\mu\text{mol/l}$). Významnost změn koncentrací u jednoho jedince v čase se vyjadřuje pomocí tzv. kritické difference, která je kombinací intraindividuální variability (6 %) a analytické variability (kolem 2 %). Hodnota kritické difference pro sérový kreatinin je 17,5 %: to znamená, že pro hodnotu 100 $\mu\text{mol/l}$ je první významně odlišná (s 95 % jistotou rozdílu) hodnota 117,5 $\mu\text{mol/l}$. Tyto úvahy jsou důležité pro posouzení vlivu fibrátů na sérový kreatinin.

Menší studie sledující ovlivnění renálních funkcí po terapii fibráty

Jedna z prvních a opakovaně citovaných studií Hottelartové ukázala, že fenofibrát zvyšuje sérový kreatinin, ale bez vlivu na glomerulární filtraci (2). Autoři v prospektivní studii podávali po dobu dvou týdnů 200 mg fenofibrátu 13 pacientům s normálními nebo mírně alterovanými renálními funkcemi. Byl pozorován reverzibilní vzestup sérového kreatininu, ale clearance inulinu (tj. standardní údaj o glomerulární filtraci) a clearance paraaminohippurové kyseliny (PAH, sledování průtoku krve ledvinami) se nezměnila. Autoři pozorovali vyšší vylučování kreatininu močí, ale nezměnila se clearance kreatininu (a tedy ani tubulární sekrece kreatininu). Spolehlivé vysvětlení mechanismu zvýšení kreatininu autoři nenašli (2).

Belgický kolektiv autorů (3) sledoval 8 pacientů s chronickým onemocněním ledvin a 19 pacientů po transplantaci ledvin po aplikaci fenofibrátu,

ciprofibrátu a bezafibrátu. U všech pacientů došlo ke vzestupu sérového kreatininu, který se kompletně nebo parciálně vrátil k bazálním hodnotám. Kreatinin byl stanoven Jaffého metodou, hodnoty glomerulární filtrace nebyly vyhodnoceny. Paralelně se vzestupem kreatininu byl pozorován vzestup urey, cystatinu C a homocysteinu; procentuální vzestup kreatininu nebyl závislý na jeho

bazální hodnotě. U transplantovaných pacientů došlo k poklesu koncentrací cyklosporinu A, zřejmě prostřednictvím ovlivnění cytochromu P450. Autoři v literárním přehledu dále ukázali doklady o zvýšení sérového kreatininu po fenofibrátu (vzestup o 8–18 %), bezafibrátu (8–40 %) a ciprofibrátu (6–16 %), kreatinin nezvyšoval gemfibrozil. Autoři předložili

hypotézu ovlivnění glomerulární filtrace po fibrátech aktivací PPAR α s následným ovlivněním enzymu COX-2 a změnou produkce vazodilatačních prostaglandinů. Důsledkem by mohl být pokles glomerulární filtrace a následný vzestup urey, kreatininu, cystatinu C a homocysteinu (3).

Lipscombe a kolektiv (4) hodnotili 10 pacientů s chronickým onemocněním

Tabulka 1. Malé prospektivní experimentální studie zaměřené na vliv fibrátů na koncentraci sérového kreatininu

Studie	Skupina pacientů	Terapie	Způsob určení GFR	Výsledky	Hypotéza, závěry
Hottelart, 1999 (2)	13 pacientů, normální nebo málo alterované renální funkce	Fenofibrát, 200 mg	Clearance inulinu, clearance PAH, clearance kreatininu	Reversibilní vzestup sérového kreatininu, zvýšené vylučování kreatininu močí, clearance inulinu, kreatininu a PAH beze změny	Nepotvrzeno ovlivnění GFR
Broeders, 2000 (3)	8 pacientů s CKD, 19 pacientů po Tx ledviny nebo srdce a plic	Fenofibrát, 200 mg/den, ciprofibrát 100 mg/den, bezafibrát 200 mg/den	Nebylo řešeno	Vzestup kreatininu, cystatinu C, homocysteinu, pokles koncentrace cyklosporinu A, kompletní nebo částečná reverzibilita vzestupu kreatininu	Změna produkce vazodilatačních prostaglandinů aktivací PPAR- α
Lipscombe, 2001 (4)	4 pacienti s CKD a 6 po Tx ledvin	Fenofibrát, gemfibrozil, bezafibrát, dávky neuvedeny	Nebylo řešeno	Reverzibilní vzestup sérového kreatininu	Neprokázán zvýšený svalový katabolismus, možná změna renální hemodynamiky, jednoznačný důvod pro změnu kreatininu nenalezen
Gajdoš, 2003 (5)	60 pacientů s normálními renálními funkcemi	Fenofibrát 200 mg, ciprofibrát 100 mg	Nebylo řešeno	Vzestup sérového kreatininu	Redukce renálních funkcí
Hottelart, 2002 (6)	26 pacientů s normálními nebo hraničními renálními funkcemi	Fenofibrát 200 mg/den (případně 200 mg/obden při nízké GFR), 2 týdny	Clearance kreatininu	Vzestup sérového kreatininu nesouvisející se svalovými enzymy, clearance kreatininu nezměněna při zvýšeném odpadu kreatininu močí	Zvýšená metabolická produkce kreatininu
Ansquer, 2008 (7)	24 pacientů s normálními renálními funkcemi	Fenofibrát 160 mg/den	Clearance inulinu, clearance PAH, clearance kreatininu	Reverzibilní vzestup sérového kreatininu bez poklesu GFR, nižší clearance PAH, tubulární léze neprokázána, změna sekrece kreatininu neprokázána	Jednoznačný důvod pro změnu kreatininu nenalezen
Ncube, 2012 (8)	12 pacientů	Fenofibrát 267 mg denně po dobu 3 měsíců	Výpočet pomocí MDRD rovnice	Vzestup sérového kreatininu a cystatinu C	Individuální změny GFR spíše než změny metabolismu kreatininu

(GFR = glomerulární filtrace, PAH = 4-aminohippurová kyselina, CKD = chronické onemocnění ledvin, Tx = transplantace, CK = kreatinkináza, MDRD = modification of diet in renal diseases)

ledvin (z toho 6 po transplantaci). Hyperlipidémie léčená fibráty byla spojena se vzestupem sérového kreatininu a urey, ale po ukončení léčby došlo k návratu koncentrací kreatininu na výchozí hodnoty. Autoři nehodnotili glomerulární filtraci, ale měřením aktivity kreatinkinázy vyloučili významnou změnu svalového metabolismu. Důvod pro změnu koncentrace kreatininu nicméně autoři označili za nejasný, i když změnu renální hemodynamiky považují za jednu z možných příčin (4). Na podobné téma ve stejném periodiku vyšel dopis redakci slovenských autorů, kteří upozornili na zvýšení sérového kreatininu po terapii fibráty u 60 pacientů s normálními renálními funkcemi. Glomerulární filtrace nebyla hodnocena podobně jako možné příčiny vzestupu sérového kreatininu (5).

Pokračování vlastní práce z roku 1999 uvedla v roce 2002 Hottelartová a kolektiv. Původní soubor 13 pacientů rozšířili na celkový počet 26 pacientů s normálními nebo hraničními renálními funkcemi. Byl opět popsán vzestup sérového kreatininu po dvou týdnech terapie fenofibrátem bez vazby na svalové enzymy, bez změny clearance kreatininu a bez interference se stanovením kreatininu, protože u pacientů byla vysoká korelace mezi metodou Jaffé a specifickým stanovením kreatininu kapalinovou chromatografií. Jako možnou hypotézu pro zvýšení kreatininu v séru autoři uvedli zvýšenou metabolickou produkci kreatininu (6).

Velmi podrobná a metodologicky dobře kontrolovaná studie byla publikována v roce 2008 Ansquerem a kolektivem (7). Autoři testovali 24 jedinců středního věku s normálními renálními funkcemi, které postupně zkříženě zatížili fenofibrátem nebo placebem po dobu 6 týdnů s washout periodou v délce 6 týdnů a follow-up periodou v délce 2 týdnů. Glomerulární filtrace byla měřena metodou „zlatého standardu“, tj. pomocí clearance inulinu, kreatinin byl v séru měřen metodou Jaffého, ale pro výpočet GFR referenční metodou IDMS (izotopová diluce s hmotnostní spektrometrií), průtok krve ledvinou byl určen pomocí clearance PAH, tubulární sekrece kreatininu byla hodnocena porovnáním clearance kreatininu a clearance inulinu (de facto jde o frakční exkreci

kreatininu) a byly rovněž stanoveny koncentrace biomarkerů tubulární léze (NAG, N-acetyl-beta-D-glukózaminidáza; RBP, retinol-binding protein; albumin v moči). Výsledky neukázaly žádnou změnu v glomerulární filtraci (clearance inulinu byla beze změny), mírný pokles clearance PAH, ale na hodnoty srovnatelné ve skupině s placebem, nebylo zvýšeno vylučování kreatininu moči, mírně poklesla clearance kreatininu. Byla ověřena přítomnost tubulární sekrece kreatininu, ale nebyla žádná změna v tubulární sekreci kreatininu po terapii fibráty. Nebyla rovněž prokázána tubulární léze, protože nedošlo ke změně koncentrace RBP v moči, zvýšení aktivity NAG po fibrátech bylo reverzibilní a autoři ho vysvětlili spíše zvýšeným obratem a nikoli tubulární lézí. Rovněž albuminurie se nezvýšila. Podstatné ale bylo, že došlo k reverzibilnímu vzestupu koncentrace kreatininu po fibrátech po 6 týdnech terapie průměrně o 9 %. Autoři sledování uzavřeli tak, že krátkodobá terapie fibrátem zvyšuje reverzibilně sérový kreatinin, nedochází ale k poklesu glomerulární filtrace a příčina vzestupu nebyla objasněna (7).

Jedna z posledních prací k tématu terapie fibráty a změn sérového kreatininu popisuje sice signifikantní, ale velmi malý vzestup kreatininu a cystatinu C. Autoři testovali 12 pacientů s dyslipoproteinémií (10 mužů, 2 ženy), fenofibrát v dávce 267 mg/den byl podáván po dobu 3 měsíců. Vzestup kreatininu byl o 15,1 % (rozmezí 5,5–23,2 %) a vzestup cystatinu C o 9,9 % (1,1–26,1 %). eGFR byla odhadována pomocí MDRD rovnice, výchozí hodnota kreatininu byla 87 $\mu\text{mol/l}$ (IQR 71–108) a zvýšila se na 89 $\mu\text{mol/l}$ (84–117). Cystatin C se z bazální hodnoty 0,79 mg/l (IQR 0,72–0,92) zvýšil na 0,89 mg/l (0,82–1,02). Autoři vysvětlují změny kreatininu individuální změnou glomerulárních funkcí a nikoli změnou metabolismu kreatininu, protože v jejich práci zjistili paralelní změnu sérového kreatininu i cystatinu C (8).

Přehledně uvedené práce uvádí *tabulka č. 1*. Celkově tyto experimenty na malých počtech osob prokazují reverzibilní vzestup sérového kreatininu po terapii fibráty, který nemá jednoznačnou vazbu na žádný z možných mechanismů ovlivňujících koncentraci kreatininu známými patofyziologickými procesy.

Retrospektivní analýzy a metaanalýzy

Subanalýza studie **DAIS** hodnotila vliv fenofibrátu u diabetiků 2. typu, bez anamnézy závažnějšího onemocnění ledvin, bez proteinurie a bez albuminurie nad 200 $\mu\text{g/min}$. V tříleté studii kontrolované placebem se albuminurie nezměnila u 79 % pacientů (123/155), regrese albuminurie u 13 % (20/155) a progresse u 8 % (12/155). Vyšší podíl osob s progresí albuminurie byl při terapii placebem 18 % (28/159). Sérový kreatinin se zvýšil průměrně o 27 % u pacientů s progresí albuminurie při léčbě fibráty, u ostatních pacientů na fibrátech nebo u placeba se sérový kreatinin zásadně nezměnil (9).

Studie **FIELD** analyzovala vliv fenofibrátu na kardiovaskulární příhody u 9 795 pacientů s diabetem 2. typu (10). Z hlediska funkce ledvin a koncentrace kreatininu se ve vstupním vyšetření skupina placeba a fenofibrátu nelišila: průměr 77,4 $\mu\text{mol/l}$ (SD 15,7) u placeba, resp. 77,7 $\mu\text{mol/l}$ (SD 15,9) ve skupině s fenofibrátem. Zvýšený kreatinin (nad 200 $\mu\text{mol/l}$) byl nalezen u 48 (1 %) pacientů ve skupině s placebem a u 73 (2 %) pacientů na fenofibrátu. Během studie byl kreatinin průměrně zvýšen o 10–12 $\mu\text{mol/l}$ ve fenofibrátové skupině (medián 91 $\mu\text{mol/l}$, ve skupině placeba 80 $\mu\text{mol/l}$). Hodnocení studie FIELD v roce 2011 bylo zaměřeno na změnu sérového kreatininu nejen v průběhu léčby, ale i po ukončení terapie fenofibrátem. Sledováno bylo 661 pacientů s periodou léčby fenofibrátem nebo placebem 5 let, s washout periodou 52 + 13 dnů. Ve skupině léčené fenofibrátem se kreatinin z bazální hodnoty 77,7 $\mu\text{mol/l}$ zvýšil na koncentraci 92,0 $\mu\text{mol/l}$ v době ukončení léčby a poklesl během washout periody na hodnotu 77,0 $\mu\text{mol/l}$. Hodnoty sérového kreatininu v analogických časech byly 77,4 $\mu\text{mol/l}$ bazálně, 82,0 $\mu\text{mol/l}$ na konci pětileté periody a 79,0 $\mu\text{mol/l}$ po vysazení placeba (11).

Studie **ACCORD** prokázala reverzibilitu přechodně zvýšené koncentrace sérového kreatininu po pětileté léčbě fenofibrátem v průběhu 51 dnů po vysazení léčby (12). Zajímavým rysem této studie bylo porovnání pacientů s více než 20% vzestupem sérového kreatininu („cases“) s pacienty

s méně než 2% vzestupem („controls“) a pacienti s placebem („placebos“). Reversibilní pokles kreatininu u „cases“ dosáhl 51 dnů po vysazení fenofibrátu dokonce nižší koncentrace kreatininu než byly u „placebos“ a u „controls“ se koncentrace kreatininu dostaly dokonce pod bazální hodnoty. Koncentrace sérového cystatinu C, sledované na konci studie a po vysazení fenofibrátu, vykazovaly analogické změny jako kreatinin u všech tří sledovaných skupin pacientů (12).

Populační studie z Ontaria (Kanada) u rozsáhlého souboru starších jedinců (nad 60 roků) se zabývala skupinou v terapii fibrátem (19 072 pacientů) s kontrolní skupinou v terapii ezetimibem (61 831 pacientů). Šlo o skupinu pacientů obvykle vylučovanou z randomizovaných studií, byli zahrnuti i pacienti s onemocněním ledvin. Sledování proběhlo 90 dnů po preskripci fenofibrátu, byl sledován počet hospitalizací a konzultací nefrologa jako důsledek zvýšení sérového kreatininu po terapii fibrátem. Došlo ke zvýšení kreatininu po terapii fibrátem, u 9 % pacientů byl vzestup kreatininu o 50 % nebo více. To znamená, že podle klasifikace AKIN by bylo splněno kritérium akutního poškození ledvin (stadium AKIN 1). Dále byl zjištěn mírný vzestup počtu hospitalizací a konzultací nefrologem, ale nebyl evidovaný žádný vztah k potřebě dialýzy, AKI nebo mortalitě. Autoři konstatovali, že mechanismus a klinický význam vzestupu kreatininu je nejasný (13).

Ve stejném roce byla publikována metaanalýza 10 studií, které hodnotily vliv fibrátů na funkci ledvin. Šlo o vysoce selektovanou skupinu studií, na vstupu bylo analyzováno 2 142 publikací splňujících potřebná kritéria. V metaanalytickém zpracování byl ověřen vzestup sérového kreatininu pouze na třech publikacích, průměrná diference mezi placebovou a fibrátovou skupinou byla 32,6 $\mu\text{mol/l}$ (CI 21,6–43,7). Byla sice hodnocena také glomerulární filtrace, ale šlo o metaanalýzu 3 prací, z nichž každá GFR odhadovala jiným způsobem. Zajímavým výsledkem byla analýza albuminurie, kde se v metaanalýze 3 prací prokázala významně nižší progresse albuminurie po fibrátech a naopak významně vyšší regrese albuminurie po fibrátech (14).

Sumárně tedy velké studie prokazují vzestup sérového kreatininu během léčby fibráty, jednoznačnou reverzibilitu tohoto procesu řádově v týdnech po ukončení léčby a protektivní účinek fibrátů na rozvoj albuminurie u diabetiků.

Fibráty, renální funkce a guidelines

Guidelines KDIGO 2012 pro chronické onemocnění ledvin zmiňují možnost vzestupu sérového kreatininu přibližně o 12 $\mu\text{mol/l}$ při terapii fenofibrátem (15). Standardy péče o pacienty s diabetes mellitus Americké asociace pro diabetes, ADA 2016 (16) se vyjadřují ke kombinaci statin/fibrát z hlediska

zlepšení kardiovaskulárního postižení velmi zdrženlivě, ale léčbu statiny a fenofibrátem lze podle těchto guidelines zvážit u mužů se zvýšenými koncentracemi triacylglycerolů (2,3 mmol/l a více) a současně sníženým HDL-cholesterolem (0,9 mmol/l a méně).

Závěry

Terapie fibráty zvyšuje sérový kreatinin dosud neobjasněným způsobem. Většinou jde o změny, které jsou nižší, než by odpovídalo změnám daným biologickou variabilitou, nicméně u části pacientů, především se stigmatizovanými ledvinami před zahájením léčby, může být zvýšení kreatininu výraznější a vyžaduje podrobnější sledování. Zvýšení je reverzibilní a někdy může dokonce dojít po ukončení léčby k poklesu kreatininu na nižší hodnoty, než byly před zahájením terapie fibráty. Přechodně se může rovněž zvyšovat urea a cystatin C. Terapie fibráty může být spojena s regresí albuminurie a tedy protektivním působením na ledviny. Mechanismus vedoucí k reverzibilnímu zvýšení sérového kreatininu po léčbě fibráty nebyl v žádné z uvedených studií spolehlivě vysvětlen.

Disclosure

Autoři prohlašují, že v souvislosti s prezentovanou prací nemají žádný konflikt zájmů.

LITERATURA

- Greenberg N, Roberts WL, Bachmann LM, et al. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. *Clin Chem*. 2012;58:391–401.
- Hottelart C, el Esper N, Achard JM et al. Fenofibrate increases blood creatinine, but does not change the glomerular filtration rate in patients with mild renal insufficiency. *Nephrologie*. 1999;20(1):41–4.
- Broeders N, Knoop C, Antoine M, et al. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1993–9.
- Lipscombe J, Lewis GF, Cattran D, et al. Deterioration in renal function associated with fibrate therapy. *Clin Nephrol*. 2001;55:39–44.
- Gajdoš M, Dzúrik R. Fibrates and renal function. *Clin Nephrol*. 2003;60:65–6.
- Hottelart C, El Esper N, Rose F, et al. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron*. 2002;92(3):536–41.
- Ansquer JC, Dalton RN, Caussé E et al. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(6):904–13.
- Ncube V, Starkey B, Wang T. Effect of fenofibrate treatment for hyperlipidaemia on serum creatinine and cystatin C. *Ann Clin Biochem*. 2012;49:491–3.
- Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis*. 2005;45:485–93.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
- Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280–90.
- Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care*. 2012;35:1008–14.
- Zhao YY, Weir MA, Manno M, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study. *Ann Intern Med*. 2012;156:560–9.
- Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2061–71.
- KDIGO KDIGO CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
- American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S60–S71.

Indikace PCSK9 inhibitorů v nové léčbě hypercholesterolémie v zorném poli ČSAT

Vladimír Soška^{1,2}, Michal Vrablík³, Vladimír Bláha⁴, Renata Cífková⁵, Richard Češka³, T. Freiburger⁶, Pavel Kraml⁷, Jan Piňha⁸, Hana Rosolová⁹, Tomáš Štulc³, Helena Vavřková¹⁰, Zuzana Urbanová¹¹

¹Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob, FN u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika, Katedra laboratorních metod, LF MU Brno

³Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁴III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

⁵Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTN sP v Praze

⁶Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

⁷II. interní klinika 3. LF UK a FNKV v Praze

⁸Centrum experimentální medicíny – IKEM v Praze

⁹II. interní klinika Fakultní nemocnice v Plzni a Univerzity Karlovy Praha

¹⁰III. interní klinika (nephrologická, revmatologická a endokrinologická) lékařské fakulty UP a FN Olomouc

¹¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Lékem volby pro léčbu hypercholesterolémie jsou statiny, které snižují LDL-cholesterol až o 50 %, což u většiny pacientů stačí k dosažení jeho cílových hodnot. Výjimkou jsou nemocní s familiární hypercholesterolémií a pacienti s intolerancí statinů. Dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu u těchto dvou skupin nemocných by měly umožnit nové léky – PCSK9 inhibitory, které snižují LDL-cholesterol o dalších 50–60 %. První dva PCSK9 inhibitory (alirocumab a evolocumab) již byly schváleny pro klinické použití evropskými regulačními autoritami. Primární indikací ke kombinaci statin + PCSK9 inhibitor budou nemocní s potvrzenou diagnózou familiární hypercholesterolémie, kteří jsou dispenzarizováni v ČR převážně ve specializovaných centrech projektu MedPed. Dále by tato léčba měla být dostupná i pro ostatní nemocné ve velmi vysokém riziku kardiovaskulárních komplikací, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu ani maximální dávkou statinů, nebo pro nemocné s prokázanou intolerancí statinů.

Klíčová slova: Familiární hypercholesterolémie, statiny, PCSK9 inhibitory, LDL-cholesterol.

Úvod

Základními léky ke snižování LDL-cholesterolu (a tím ke snižování kardiovaskulární morbidity a mortality) jsou a nadále zůstanou **statiny**. Maximálními dávkami těch nejúčinnějších statinů (80 mg atorvastatinu, 40 mg rosuvastatinu) je možné snížit LDL-cholesterol v průměru o 50 %. Takovéto snížení stačí v běžné klinické praxi u většiny pacientů v kategorii vysokého rizika SCORE (5–10 %) k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l. U pacientů v kategorii velmi vysokého rizika SCORE (> 10 %), především pak u nemocných v sekundární prevenci KVO, je cílová hodnota LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l. Má-li takovéto nemocný

výchozí hladinu LDL-cholesterolu např. 4,0 mmol/l, lze ji maximální dávkou statinu snížit v průměru asi na 2,0 mmol/l. Za této situace by mělo být dalším krokem v léčbě přidání **ezetimibu** ke statinu, protože tím lze snížit LDL-cholesterol asi o dalších 15–25 %. U osob s velmi vysokou výchozí hladinou LDL-cholesterolu (5,0 mmol/l a více) je však v praxi dosažení LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l většinou nemožné. Totéž platí pro osoby v primární prevenci ve vysokém riziku, jejichž výchozí LDL-cholesterol je 6,0 mmol/l a více, což je typické pro nemocné s familiární hypercholesterolémií: dosáhnout cílového LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l zde nelze ani kombinací maximální dávky

statinu s ezetimibem. Problematické je také dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu u osob, které statiny netolerují buď vůbec, nebo netolerují jejich vyšší dávky. V takovémto případě lze použít ezetimib v monoterapii, při kterém ale snížení LDL-cholesterolu většinou nepřesahuje 10 %, protože dochází ke kompenzatornímu zvýšení syntézy cholesterolu v játrech. Dalšími hypolipidemiky, která snižují LDL-cholesterol a která lze teoreticky přidat ke statinu nebo ke kombinaci statinu s ezetimibem, jsou **pryskyřice** (sekvestranty žlučových kyselin). Ty jsou ale na našem trhu dostupné jen velmi omezeně a nemocní je většinou špatně tolerují (především ze strany zažívacího

traktu), takže adherence k dlouhodobé léčbě těmito léky je špatná. **Fibráty** (resp. dnes dominantní fenofibrát) nejsou ke snižování LDL-cholesterolu indikovány, protože ovlivňují především hladinu triglyceridů a HDL-cholesterolu. S velkými naděmi je proto očekáván vstup nové skupiny hypolipidemik – **PCSK9 inhibitorů** – na trh.

Mechanismus působení PCSK9 inhibitorů

PCSK9 inhibitory jsou nové léky ze skupiny tzv. biologické terapie, které jsou již v České republice registrovány pro klinické využití. Jde o monoklonální protilátky proti enzymu (bílkovině) PCSK9 (*proproteinkonvertáza subtilisin/kexin typu 9*), který ovlivňuje rychlost eliminace lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) z krve. Za fyziologických okolností se částice LDL vážou na LDL-receptor na povrchu hepatocytu, takto vzniklý komplex je internalizován, částice LDL je degradována v lysosomech a LDL-receptor recykluje zpět na povrch hepatocytu, kde může vázat další částici LDL. V hepatocytech je však syntetizován také PCSK9, který je secernován do krve a váže se na LDL-receptor. Takto „označený“ LDL-receptor může sice navázat částici LDL a komplex LDL-receptor + LDL + PCSK9 je poté internalizován, navázaný PCSK9 ale brání recyklaci LDL-receptoru zpět na povrch buňky. Je-li na LDL-receptor navázán PCSK9, je LDL-receptor degradován v lysosomech a tím se snižuje počet funkčních receptorů na povrchu hepatocytů. Tímto mechanismem PCSK9 zpomaluje eliminaci LDL z krve a zvyšuje hladinu LDL-cholesterolu. Podáním monoklonální protilátky proti PCSK9 zabráníme vazbě PCSK9 na LDL-receptor, tím se zvýší počet funkčních receptorů na povrchu hepatocytů, zrychlí se eliminace LDL z krve a hladina LDL-cholesterolu se snižuje.

PCSK9 inhibitory: účinky na krevní lipidy, dávkování a aplikace

Ve vývoji je několik látek, které inhibují činnost PCSK9 různými mechanismy. Nejdále v klinických zkouškách jsou dvě monoklonální protilátky proti PCSK9: **alirocumab** a **evolocumab**.

Aplikují se v podkožní injekci: evolocumab v dávce buď 140 mg 1× za 2 týdny nebo v dávce 420 mg 1× měsíčně, alirocumab 1× za 2 týdny 75 mg nebo 150 mg. Oba preparáty jsou k dispozici v automatických dávkovačích (předplněných perech), které si pacienti po zácviu aplikují doma sami. Oba léky snižují hladinu LDL-cholesterolu asi o 50–60 %, triglyceridy o 8–20 %, celkový cholesterol o 25–40 %, zvyšují HDL-cholesterol o asi 5–9 % (1, 2). Snižují také asi o 20–30 % lipoprotein (a), jehož hladinu významně neovlivňuje žádné jiné dostupné hypolipidemikum (3). Léčba nezpůsobuje prakticky žádné lokální reakce v místě vpichu a je pacienty velmi dobře tolerována. Nežádoucí účinky jsou vzácné, udávány jsou infekty horních cest dýchacích, vzácně pak reakce v místě vpichu. Podle předběžných výsledků probíhajících klinických studií snižují PCSK9 inhibitory již po prvním roce podávání i počty kardiovaskulárních příhod (1, 2). Výše uvedené dva PCSK9 inhibitory alirocumab (Praluent®) a evolocumab (Repatha®) již byly schváleny pro klinické použití regulačními autoritami.

Indikace a limitace použití PCSK9 inhibitorů

Klinické využití PCSK9 inhibitorů bude nepochybně při jejich uvedení na trh limitováno (především pro jejich očekávanou cenu) a v prvních fázích bude zřejmě omezeno na specializovaná centra. V SPC těchto preparátů se můžeme dočíst, že „*přípravek je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolémií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidémií jako přídavek k dietním opatřením: a) v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů; b) samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno.*“ To jsou relativně široce pojaté indikace a lze očekávat, že budou ze strany plátců zdravotní péče (alespoň v prvních letech) dále limitovány.

Nejvyšší prioritu dostupnosti těchto

léků by měli mít pacienti v kategorii velmi vysokého rizika fatální kardiovaskulární příhody, u kterých nelze dosáhnout cílového LDL-cholesterolu ani maximálními dávkami statinů v kombinaci s ezetimibem. Jsou to následující skupiny pacientů.

a) Familiární hypercholesterolémie (dále jen FH): do kategorie velmi vysokého rizika spadají pacienti s FH starší 40 let, pro které je cílový LDL-cholesterol < 1,8 mmol/l. Ostatní dospělí pacienti s FH mladší 40 let mají cílový LDL-cholesterol < 2,5 mmol/l (4–7). Je třeba si uvědomit, že nemocní s FH jsou vystaveni velmi vysokým hladinám LDL-cholesterolu po celý život: hladina jejich LDL-cholesterolu bez léčby prakticky vždy přesahuje 5–6 mmol/l, může ale dosahovat i hodnot 8–10 mmol/l a dosažení cílové hladiny LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l (resp. < 2,5 mmol/l) tak dosud není často možné ani při maximální dávce vysoce účinných statinů v kombinaci s ezetimibem. Před zahájením léčby PCSK9 inhibitory by ale měla být diagnóza FH vždy potvrzena na specializovaném pracovišti, a to nejčastěji splněním klinických/laboratorních kritérií pro FH podle skórovacího systému *Dutch lipid clinic network* (<http://www.athero.cz>). Diagnóza může být potvrzena také DNA analýzou nálezem příslušné mutace. Vždy je ale třeba vyloučit příčiny sekundární hypercholesterolémie. Většina diagnostikovaných nemocných s FH je u nás dispenzarizována a léčena na specializovaných pracovištích sítě projektu MedPed, který je garantován Českou společností pro aterosklerózu (8).

b) Druhou skupinou nemocných ve velmi vysokém riziku kardiovaskulárních komplikací, pro které by měla být dostupná léčba PCSK9 inhibitory, jsou nemocní v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, u kterých nelze dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l ani maximální dávkou vysoce účinných statinů, případně v kombinaci s ezetimibem. Jedná se o nemocné s ischemickou chorobou srdeční, nemocné po cévní mozkové příhodě a nemocné s klinicky manifestní aterosklerózou periferních tepen. Do kategorie velmi vysokého rizika spadají

i diabetici druhého typu s orgánovým postižením a nemocní s chronickým renálním onemocněním 4–5. stupně ($s\text{ GF} < 0,5\text{ ml/s/1,73 m}^2$), u kterých by léčba měla být započata ještě před nutností zahájení hemodialyzační terapie. Také pro tyto skupiny vysoce rizikových pacientů platí, že léčba PCSK9 inhibitory by pro ně měla být dostupná v situaci, kdy u nich nelze dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu ani maximální dávkou vysoce účinných statinů, event. v kombinaci s ezetimibem. Zcela zásadní je dosáhnout velmi nízkých hladin LDL-cholesterolu u pacientů po opakovaných revaskularizačních výkonech a s přetrvávajícími klinickými obtížemi.

c) Třetí skupinou pacientů, pro které by měly být dostupné PCSK9 inhibitory, jsou nemocní z prvních dvou výše uvedených skupin, u kterých nelze dosáhnout cílového LDL-cholesterolu pro intoleranci statinů (nebo kombinace statin + ezetimib). V běžné klinické praxi je ale někdy obtížné intoleranci statinů a kombinace statin + ezetimib jednoznačně prokázat

a zdokumentovat. Subjektivní obtíže nemocných totiž většinou nemají žádný klinický ani laboratorní korelát a může jít jen o náhodnou koincidence subjektivních svalových obtíží s léčbou statiny, ale bez kauzálního vztahu ke statinům. Při průkazu intolerance statinů se ale lze opřít o postup uvedený v recentním odborném doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 2015, který doplňuje konsenzus expertů České společnosti pro aterosklerózu a Slovenské asociace aterosklerózy z února 2016 (9, 10). V souladu s výše uvedeným konsenzem expertů by měla být prokázána intolerance nejméně dvou statinů, event. vyzkoušen i alternativní režim dávkování statinů. Za intoleranci statinů nelze považovat izolovaný vzestup CK nepřesahující čtyřnásobek horních mezí bez klinické symptomatologie; vyšší než čtyřnásobný vzestup CK by pak být vždy potvrzen opakovaným laboratorním vyšetřením, poklesem CK po vysazení statinu a opětovným zvýšením CK po jeho znovusazení (9). Běžnou příčinou vzestupu CK je např. zvýšená svalová námaha.

Závěr

PCSK9 inhibitory jsou velmi účinné léky ke snížení LDL-cholesterolu, které doplní paletu hypolipidemik pro léčbu pacientů ve velmi vysokém, případně vysokém riziku fatální kardiovaskulární příhody, u kterých nelze dosáhnout cílového LDL-cholesterolu stávajícími hypolipidemiky. Jsou to léky určené především do kombinace se statiny nebo do trojkombinace ke statinu s ezetimibem. Před zahájením hypolipidemické terapie musí být vždy vyloučeny příčiny sekundárních hyperlipidemií. Při snaze o dosažení cílové hladiny LDL-cholesterolu je hypolipidemická terapie standardně zahájena podáním statinu, jehož dávka pak může být dále titrována nebo může být zaměněn za jiný účinnější statin, především atorvastatin a rosuvastatin. K dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu napomáhá i kombinace s ezetimibem. Po vyčerpání těchto možností nebo při intoleranci uvedené terapie by mělo být u vybraných skupin nemocných indikováno přidání PCSK9 inhibitorů.

LITERATURA

1. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;372(16):1489–99.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;372(16):1500–9.
3. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in lipoprotein (a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1278–88.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–90.
5. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309–25.
6. Vrablík M, Česka R, Freiburger T, Bláha V, Soška V. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence*. 2015;4(1):59–61.
7. Vrablík M, Freiburger T, Bláha V, Soška V, Česka R. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*. 2015;4(2):44–8.
8. <http://www.athero.cz/cze/projekt-medped.html>.
9. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012–22.
10. Pella D, Gvozdičková A, Lietava J, Tisoňová J, Rašlová K, Vohnout B, et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a Českej spoločnosti pro aterosklerózu. *Atheroreview*. 2015;1(1):7–13.

Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolémií.

**doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc.¹, MUDr. Tomáš Freiburger Ph.D.²,
prof. MUDr. Milan Šamánek DrSc.³, doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.⁴,
prof. MUDr. Richard Česka, CSc.⁴**

Pracovní skupina České společnosti pro aterosklerózu

¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

²Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

³Dětské Kardiocentrum FN Motol, Praha

⁴III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Evropská společnost pro aterosklerózu (European Atherosclerotic society, EAS) organizuje od roku 2011 panely expertů, kteří se vyjadřují k jednotlivým tématům souvisejícím s patogenezí aterosklerózy a možnostmi jejího ovlivnění. Česká společnost pro aterosklerózu (ČSAT) se rozhodla připravit souhrny těchto dokumentů s komentářem k národně specifickým odlišnostem. Následující text je věnován dětem a navazuje tak již na vzniklé komentáře vytvořené v minulém roce, týkající se diagnostiky a léčby heterozygotní a homozygotní formy familiární hypercholesterolémie (FH) u dospělých. Vzhledem k předchozímu vyčerpávajícímu komentáři k vzácné homozygotní formě FH se budeme věnovat dětem s heterozygotní formou FH. Text je také dostupný prostřednictvím webových stránek ČSAT (www.athero.cz).

Úvod

Heterozygotní forma familiární hypercholesterolémie je časté autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované zvýšenými koncentracemi celkového a LDL-cholesterolu v séru a akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi. Předpokládá se, že v Evropě je 4,5 miliónů pacientů s FH, z toho je 20–25 % dětí, a každou minutu se na světě rodí jedno dítě s FH. Familiární hypercholesterolémie může být diagnostikována na základě fenotypových kritérií se zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu a familiární zátěží, nebo geneticky cestou detekce mutace v některém z genů, jejichž defekt je zodpovědný za vznik onemocnění. Předpokládá se, že je stále velké množství pacientů, kteří nejsou diagnostikováni v dětství. Vzhledem k možnostem farmakologické léčby statiny, která oddálí klinické projevy aterosklerózy, je žádoucí co nejvíce dětí diagnostikovat v dětství tak, aby léčba (včetně zavedení pravidel zdravého životního stylu a výživy) mohla být zahájena co nejdříve.

Epidemiologie a etiologie heterozygotní formy familiární hypercholesterolémie

Odhadovaná prevalence FH v populaci činí 1: 200–250 jedinců. FH má heterogenní genetickou podstatu. Nejčastější příčinou jsou mutace v genu pro LDL-receptor, jejichž výsledkem je absence LDL-receptorů nebo porucha jejich funkce. Je známo již více než 1700 mutací genu pro LDL-receptor na 19. chromozomu, 79 % probandů s těmito mutacemi má fenotypové projevy. Dalšími příčinami FH mohou být mutace v genech pro apolipoprotein B-100 (ApoB – v evropském kontextu asi 5 % geneticky charakterizovaných případů FH, v ČR přibližně 30 %) nebo pro protein konvertázu subtilisin-kexin 9 (PCSK9 – 1 %). Asi u 30 % pacientů s typickými fenotypovými FH projevy nenalezneme mutaci ani v jednom z uvedených genů. Proto není-li v rodině detekována mutace, diagnostiku FH to nevylučuje.

Klinický obraz familiární hypercholesterolémie u dětí

Dvě významné studie (*Bogalusa Heart Study* a *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth – PDAY*), prokázaly kauzální souvislost zvýšené hladiny cholesterolu u dětí s vývojem aterosklerotických cévních změn. Porušená funkce nebo snížený počet LDL-receptorů vede k akumulaci LDL-cholesterolu, zejména jeho oxidované modifikace v arteriální stěně, vytváří se zánět a poškození intimy s vývojem aterosklerotického plátu. Některé práce prokazují sonografické změny intimy-medie karotických tepen (cIMT) od 10 let věku, ale vzhledem k nejednotnosti norem pro děti a kontroverzním výsledkům, lze tuto metodu použít spíše k semikvantitativnímu zhodnocení změn při rozhodování o zahájení farmakologické léčby ve specializovaných centrech. Typické klinické známky FH (xantelasmata, šlachové xantomy a arcus lipoides corneae) jsou v dětství extrémně vzácné, ale je třeba po nich pátrat, neboť jejich nositelé mají horší prognózu.

Diagnostika familiární hypercholesterolémie v dětství

Optimální strategie screeningu pro diagnostiku FH je takzvaný kaskádovitý screening využívající fenotypovou i genetickou diagnostiku v rodinách s FH. V České republice je diagnostika FH součástí unikátního programu prevence ICHS v dětství uzákoněném Vyhláškou MZ ČR č. 56/1992 Sb.

Praktičtí lékaři pro děti a dorost provádějí selektivní screening dětí z rizikových rodin při preventivní prohlídce v 5 letech. Zaměřují se na pečlivou rodinnou anamnézu a genealogii (úmrtí mladých dospělých příbuzných na infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, předčasná manifestace aterosklerózy u příbuzných 1. stupně (muži <55 let, ženy <60 let), 2. stupně (muži <45 let, ženy <50 let), výskyt dyslipidémie, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezity).

Při pozitivní rodinné anamnéze odebírají krev na stanovení celkového, HDL, LDL-cholesterolu a triglyceridů. Stejný screening se provádí při preventivní prohlídce ve 13 letech, kdy se u dětí mohou projevit další rizikové faktory aterosklerózy. Při zjištění izolované hypercholesterolémie (nejčastější poruchy metabolismu lipidů v dětství), je doporučeno potvrdit nález odběrem za 8 týdnů a vyloučit sekundární příčinu hyperlipidémie (zejména hepatopatii, nefropatii, hypothyreozu).

Vše je pak zaznamenáno ve zdravotním a očkovacím průkazu, který má každé dítě v ČR. Také rodiče si mohou zkontrolovat, jestli byl screening proveden. Při hladině celkového cholesterolu nad 5 mmol/l praktičtí lékaři děti kontrolují a intervnují. Sledují vývoj všech rizikových faktorů (hypercholesterolémie, obezita, arteriální hypertenze, DM), učí děti i rodiče, jak se správně stravovat, snaží se zařadit je do pravidelné fyzické aktivity. Zcela zásadní je nutnost přesvědčit děti s rizikovými faktory a zejména s FH, aby se vyvarovaly kouření.

Při hladině celkového cholesterolu nad 6 mmol/l, kdy je diagnóza FH pravděpodobná, odesílají dítě k dětskému kardiologovi nebo do centra pro poruchy metabolismu lipidů, kde jsou vyšetřeni rodiče i další rodinní příslušníci. Ve spolupráci v rámci projektu MedPed

(*Make early diagnosis to prevent early deaths*) je pak možná genetická diagnostika u toho z rodičů, který má hodnoty celkového a LDL-cholesterolu konzistentní s diagnózou FH. Rodiče dětských pacientů jsou většinou příliš mladí, aby měli klinické projevy aterosklerózy, a o svém onemocnění netuší. Pokud se u rodiče mutace prokáže, vyšetřují se geneticky i jejich děti a všichni další dostupní pokrevní příbuzní.

V doporučení EAS je zmiňována možnost univerzálního screeningu. Jedním z argumentů je, že nelze v současné době získat dobrou rodinnou anamnézu (dětí nebydlí s rodiči, rodiče jsou často rozvedeni a nemají o sobě žádné informace). V mnoha zemích také není dobrý systém preventivních prohlídek pro děti a ani dost vzdělaných pediatriů v této problematice, takže děti s familiární hypercholesterolémií nejsou včas diagnostikovány (z některých průzkumů až 30–60 %). Na druhou stranu není určena ekonomická efektivita univerzálního screeningu a nejsou důkazy, že léčba v raném dětství změní prognózu pacientů v dospělosti.

laboratorních kontrolách mimo stanovení lipidů pátráme po anemii a depleci vitamínu D.

Farmakologická léčba

O farmakologické léčbě by měl vždy rozhodovat dětský lipidolog nebo kardiolog. Rodinná anamnéza předčasné manifestace kardiovaskulárního onemocnění má u nemocných s familiární hypercholesterolémií zcela zásadní význam. A to jak v oblasti diagnostiky, tak především v oblasti terapie, zejména pak farmakoterapie. Farmakologická léčba bude především indikována u dětí z rodin, kde se vyskytla předčasná manifestace ICHS, nebo dalšího kardiovaskulárního onemocnění. Naopak v rodinách, které se dožívají vysokého věku, navzdory diagnóze FH, bez kardiovaskulárního onemocnění, můžeme být konzervativnější. U FH se však setkáváme i s rodinami postiženými KVO již ve čtvrté, nebo dokonce třetí dekádě - u dětí z těchto rodin je pak účinná farmakoterapie imperativem. Pokud mluvíme o současné farmakologické léčbě u dětí, máme na mysli léčbu statiny (atorvastatin, rosuvastatin) (*tabulka č. 1*). Měli bychom ji zahájit s nejmenší doporučenou dávkou

Tabulka 1. Klinické sledování dětí s familiární hypercholesterolémií

1.	Časná diagnostika FH a optimalizace rizikových faktorů a životního stylu
2.	Léčba dietní a režimová od 2 let; farmakologická léčba statiny od 8–10 let ve specializovaných ambulancích podle individuálního rizika
3.	Cílová hodnota LDL-cholesterolu pokud možno na 50 % původní hodnoty
4.	U dětí nad 10 let, zejména s již rozvinutými rizikovými faktory je cílová hodnota LDL-cholesterolu 3,5 mmol/l
5.	Riziko léčby nesmí být větší než benefit
6.	Zabránit vývoji dalších rizikových faktorů (obezita, hypertenze, kouření)
7.	U děvčat spolupráce s gynekology při výběru vhodné antikoncepce
8.	Sledování ve specializovaných centrech (dětská kardiologie, lipidologie)

Léčba dětí s familiární hypercholesterolémií

Dietní opatření

U dětí s familiární hypercholesterolémií doporučujeme zahájit již po 2. roce života úpravu stravy. Snažíme se o optimalizaci energetického zastoupení tuků <30 %, z toho nasycených <7 % a cholesterolu 200 mg/den ve stravě dětí, optimalizujeme příjem energie a všech složek stravy, důležitých pro vývoj dítěte. 1–2× ročně kontrolujeme antropometrické parametry a růst dítěte, měříme krevní tlak a při

a postupně ji titrovat. Ezetrol se používá v monoterapii u dětí pouze tehdy, pokud nelze léčit statiny. Prskyřice jsou toho času v ČR omezeně dostupné a jejich nežádoucí účinky limitují dlouhodobou adherenci k léčbě. Monoklonální protilátky proti PCSK9 jsou u dětí ve fázi klinického zkoušení. Farmakologickou léčbu zahajujeme ve věku 8 až 10 let, ideálním cílem je hladina LDL-cholesterolu 3,5 mmol/l nebo alespoň jeho 50 % snížení. Hladiny kreatinkinázy (CK) a transamináz (ALT, AST) vyšetřujeme před zahájením

farmakoterapie a poté za měsíc. Dále provádíme kontrolní vyšetření CK a transamináz individuálně pro zjištění účinnosti a bezpečnosti léčby, většinou 1× za 6 měsíců. U děvčat ve spolupráci s gynekology indikujeme antikoncepci (tabulka č. 2). Když zvažujeme zahájení farmakologické léčby, musíme si uvědomit, že tato léčba je dlouhodobá, většinou celoživotní.

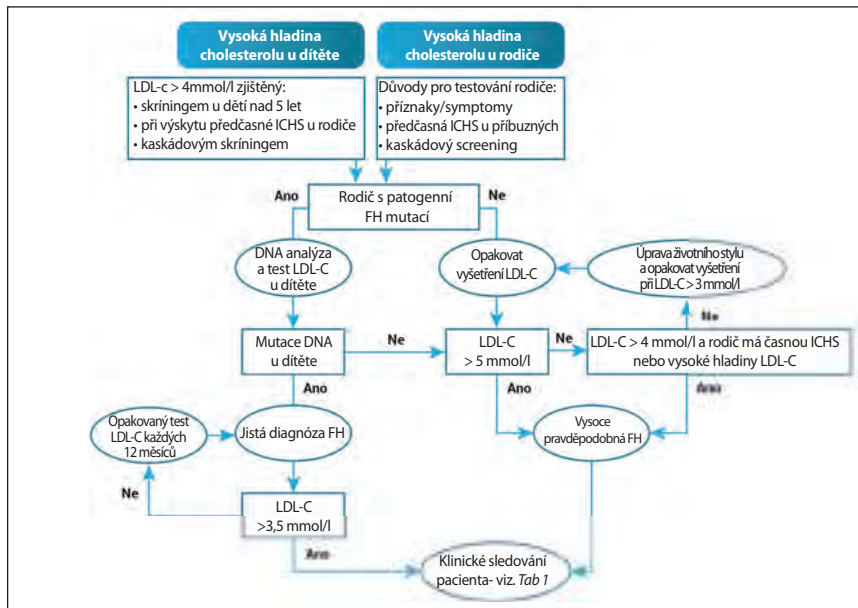
Závěr

Unikátní program prevence ICHS, selektivní screening a diagnostika dětí a rodičů s familiární hypercholesterolemií je v České republice efektivní. Je výsledkem výborné organizace primární péče, kterou zajišťuje více než 2 000 praktických lékařů pro děti a dorost a více než 100 atestovaných dětských kardiologů. Ve spolupráci s projektem MedPed, jehož součástí jsou i pediatrická centra se daří i genetická diagnostika. Cílem screeningu familiární hypercholesterolemie v dětství je nejen děti včas diagnostikovat, ale zajistit jim i optimální léčbu a minimalizovat vývoj ostatních rizikových faktorů, které by mohly v průběhu dětství a dospívání získat. Dalším cílem je diagnostikovat FH i u rodičů, kteří o onemocnění často nevědí a mohou významně profitovat ze zavedení hypolipidemické léčby.

Tabulka 2. Monitoring léčby dětí s familiární hypercholesterolemií

1.	Před léčbou stanovit ALT, AST, CK
2.	Po zahájení léčby sledovat růst a vývoj dětí
3.	Kontrolovat hodnoty lipidů, jaterních enzymů, CK a glykémie
4.	Kontroly 1× za 6–12 měsíců, u dětí s hepatopatií v anamnéze 1× za 3 měsíce

Vysvětlivky: ALT = alaninaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, CK = kreatinkináza



Obr. 1: Doporučený postup při diagnóze familiární hypercholesterolemie u dětí a dospívajících. Převzato z Wiegman A, Gidding S, Wats GF et al: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European Heart Journal*, 10;109, 2015, 1–19.

Tento souhrn vypracovala skupina odborníků jmenovaná Českou společností pro aterosklerózu a představuje oficiální stanovisko této

společnosti k diagnostickým a léčebným postupům u dětí s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie v České republice.

LITERATURA

1. Stephen R, Daniels MD, Gidding SS et al.: Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendation from the National Lipid Association Expert Panel on Familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 5, 2011, 530–537.
2. Urbanová Z, Šamánek M, Česka R, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor et Vasa*, ČR, 0010–8650. 2008, 49;3, K41–K47.
3. Vrablík M, Česka R, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2015, 1:59–61.
4. Vrablík, Freiburger T, Česka R, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2015, 2:44–48.
5. Wiegman A, Gidding S, Wats GF et al: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European Heart Journal*, 10;109, 2015, 1–19.

Léky snižující hladinu kyseliny močové a prevence kardiovaskulárních chorob

prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.

Klinika kardiologie IKEM Praha

Vztah plasmatických hladin kyseliny močové u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním byl historicky znám již před 2 stoletími, kdy Alexander Haig uveřejnil sdělení pojednávající o kauzální úloze hyperurikémie u pacientů s hypertenzí a některými dalšími onemocněními. Podstatně později výrazný počet epidemiologických a experimentálních studií demonstroval skutečnost, že hyperurikémie a dna vykazují těsný vztah s hypertenzí, metabolickým syndromem, chronickým onemocněním ledvin a kardiovaskulárním onemocněním (*Borghiet al. Desideri 2016*). Vztah mezi hyperurikémií a hypertenzí a metabolickým syndromem byl potvrzen jak v pediatrické populaci, tak v populaci dospívajících a přetrvává i po extenzivní adjustaci na téměř všechny možné další stavy (např. hypertenzi, diabetes mellitus, poruchy lipidů, ledvinové funkce atd.) a tím podporuje úlohu zvýšené hladiny kyseliny močové jako nezávislého kardiovaskulárního rizikového faktoru jak u pacientů se dnou, tak bez dny. Mechanismus, který spojuje zvýšení koncentrace kyseliny močové a dnu s kardiovaskulárními komorbiditami se zdá být multifaktoriální, zahrnující systémový zánětlivý proces nízkého stupně a aktivitu xanthinové oxidázy jakož i škodlivý vliv samotné hyperurikémie. Podle očekávání, snížení koncentrace kyseliny močové v séru bylo provázeno zlepšením kontroly krevního tlaku (*Beattie et al. 2014, Hare et al. 2008, Dubreuil et al. 2015*) stejně jako s dalšími příznivými účinky ve vybraných populacích pacientů s kardiovaskulárními chorobami (např. ICHS, srdeční selhání) (*Borghiet al. 2016*).

V našem písemnictví vyšla nedávno na téma „Význam kyseliny močové v patogenezi arteriální hypertenze a možný přínos

terapie allopurinolem“ rozsáhlá práce Aleše Linharta a Daniela Roba obsahující na 135 citací (rozsah odpovídající téměř dřívější „kandidátské práci“). Čtenáře zajímající se o tuto problematiku tedy odkazují také na tuto práci. Naše malá studie pouze komentuje nedávné články, které byly v letošním roce uveřejněny v americkém časopise *Hypertension*.

Dna byla také nazývána „nemoc králů“, u nás jí trpěl Albrecht z Valdštejna. O Valdštejnovi je známo, že jej tato nemoc, zvaná tehdy také jako podagra, velmi trápila. Onemocněl dnou již v roce 1620, v roce 1629 proležel celé týdny ve svém paláci pod Hradem, v roce 1634 v Plzni a v Chebu (tam byl zavražděn) jej museli přenášet již jen v nosítkách. Císař nechal v Chebu umírajícího šlechtice zavraždit. Valdštejn sám připsal dnu nadměrnému pití, zapomněl na nadměrnou a bohatou stravu vedoucí k obezitě, hlavnímu rizikovému faktoru. Albrecht von Wallenstein byl a je dosud předmětem obrovského množství dramat (*Friedrich Schiller*) a monografií (např. *Golo Mann*).

Allopurinol snižuje krevní tlak u dospívajících a má i jiné vazoprotektivní vlastnosti. Allopurinol snižuje hyperurikémií blokádu tvorby kyseliny močové. Dosud nebylo však jasné, zda podobný příznivý účinek vykazuje allopurinol i u starších osob. *MacIsaac et al. 2016* předpokládali, že allopurinol vykazuje obdobné příznivé účinky i u starších osob s hypertenzí. K analýze použili data z *United Kingdom Clinical Research Practice Datalink*. Autoři aplikovali mnohorozměrné Coxovy regresní modely propočtu rizika k výpočtu rizika cévních mozkových příhod a srdečních příhod (definováno jako infarkt myokardu nebo

akutní koronární syndrom) provádějící užívání allopurinolu během 10leté periody u dospělých osob starších 65 let s hypertenzí. Metoda propensity-matched design byla použita k potlačení vlivu rušivých faktorů (*confounders*).

Dávka allopurinolu byla definována jako dichotomická proměnná, závislá na čase, vysoká dávka (300 mg a víc) a nízká dávka. Byl analyzován celkový počet 2 032 pacientů s allopurinolem a 2 032 párových kontrol (pacienti bez allopurinolu). Allopurinol vykazoval významně nižší riziko, jak pro cévní mozkové příhody (poměr rizik, 0,50; 95 % interval spolehlivosti, 0,32–0,80), tak pro srdeční příhody (poměr rizik, 0,61; 95 % interval spolehlivosti, 0,43–0,87) než kontrolní skupina pacientů.

Příznivý účinek byl bohužel omezen jen na pacienty užívající vysokou dávku allopurinolu u nichž urikémie poklesla o 0,15 mmol/l, zatímco urikémie poklesla o 0,11 mmol/l po nižších dávkách.

Bohužel neexistují prospektivní studie o vlivu allopurinolu na kardiovaskulární parametry.

Ve studii *MacIsaac et al* bylo léčeno allopurinolem jen 3,2 % z celé kohorty. Prevalence dny u pacientů s hypertenzí činí 3,1 %. V uvedené analýze pacientů léčených allopurinolem vs. neléčených allopurinolem měla patrně naprostá většina léčených pacientů dnu.

Neznáme také vliv jiných inhibitorů xanthin oxidázy jako např. febuxostatu.

Nicméně naši stať lze uzavřít konstatováním, že hyperurikémie sice představuje rizikový faktor, ale daleko méně významný, než-li jiné známé rizikové faktory, hyperlipidemií počínaje (*Egan BM, Li J, Quanungo S, Wolfman TE 2013*).

LITERATURA

1. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 1102–1107.
2. Borghi C, Desideri G. Urate-Lowering Drugs and Prevention of Cardiovascular Disease. The Emerging Role of Xanthine Oxidase Inhibition. *Hypertension* 2016; 67: 496–498.
3. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1368–1372.
4. Egan BM, Li J, Quanungo S, Wolfman TE. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients. *National Health and Nutrition Examination Surveys 1988–2019*. *Circulation* 2013; 128: 29–41.
5. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. for the OPT-CHF Investigators. Impact of allopurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2301–2309.
6. Linhart A, Rob D. Význam kyseliny močové v patogenezi arteriální hypertenze a možný přínos terapie allopurinolem. V *ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE – současné klinické trendy XIII*. Jiří Widimský jr. a kolektiv. TRITON Praha s.39–55.
7. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults with Hypertension. *Hypertension* 2016; 67: 535–540.

Rostlinné tuky obohacené o rostlinné steroly v rámci léčby familiární hypercholesterolémie

**doc. Ing. Jiří, Brát, CSc.¹, L. Csemezová², J. Tvrdíková²,
doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.²**

¹Vím, co jím a piju o.p.s. - Praha, ²Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Souhrn

Zvýšená hladina LDL-cholesterolu patří mezi hlavní rizikové faktory ischemické choroby srdeční. Můžeme jej ovlivnit změnami stravovacích návyků a životního stylu. Konzumace funkčních potravin obohacených o rostlinné steroly může významně přispět ke snížení hladiny LDL-cholesterolu, jak bylo prokázáno v mnoha studiích. Předložená práce se zabývala účinkem konzumace tuku obohaceného o rostlinné steroly vedle standardní léčby u osob s familiární hypercholesterolémií. U osob, které konzumovaly rostlinné steroly v doporučeném denním množství, došlo k významnému snížení hladiny LDL-cholesterolu ve srovnání se skupinou pacientů, kteří nekonzumovali tuk obohacený o rostlinné steroly vůbec.

Úvod

Správná výživa a zdravý životní styl hrají významnou roli v rámci prevence kardiovaskulárních onemocnění a režimových opatření v léčebné praxi. V poslední době vzrůstá zájem o tzv. funkční potraviny, jež vedle plnění odpovídajících výživových funkcí pozitivně ovlivňují zdravotní stav nebo snižují rizika onemocnění. Kategorie funkčních potravin nemá přesné legislativní vymezení. Mezi funkční potraviny nezařazujeme doplňky stravy. Míra účinku, zda daná potravina patří mezi funkční, může být předmětem diskuze. Například konzumace ovoce nebo zeleniny je nesporně zdraví prospěšná, přesto je mezi funkční potraviny většinou nezařazujeme. Na druhou stranu kritériem pro zařazení mezi funkční potraviny může být schválení zdravotní tvrzení v rámci legislativy EU vázané na snižování rizik onemocnění. Mezi funkční potraviny patří potraviny obohacené o rostlinné steroly a stanoly. Takto je označuje ve svých doporučeních i Evropská kardiologická společnost jako jediný příklad této kategorie (1).

Rostlinné steroly a stanoly snižují hladinu cholesterolu v krvi tím, že omezují vstřebávání cholesterolu ze zažívacího traktu. V odborné literatuře bylo publikováno více než 100 studií, které prokázaly účinek rostlinných sterolů a stanolů na snižování hladiny LDL-cholesterolu. Poslední velká metaanalýza autorů Musa - Veloso *et al* zahrnuje již 114 prací (2).

Příznivého účinku se dosáhne při příjmu 1,5–2,4 g rostlinných sterolů a stanolů denně. Toto je mimo jiné součástí schváleného zdravotního tvrzení v rámci legislativy platné v EU. Při konzumaci tohoto množství dojde ke snížení hladiny cholesterolu o 7 až 10 % během 2 až 3 týdnů (3). Novelizace Nařízení EU z června 2014 potvrdila ještě vyšší účinek - snížení hladiny cholesterolu o 10 až 12,5 % při konzumaci 2,5–3 g sterolů nebo stanolů denně rovněž během 2 až 3 týdnů (4). Konzumace rostlinných sterolů má aditivní účinek spolu s medikací statiny (5). Rostlinné steroly neovlivňují hladinu HDL-cholesterolu, některé práce z poslední doby naznačují pozitivní působení sterolů u vyšších hladin triacylglycerolů (6). Pozitivní účinek rostlinných sterolů a stanolů byl sledován i u osob s familiární hypercholesterolémií a to i v dětském věku (7).

Podrobný přehled o účincích rostlinných sterolů na hladinu krevních lipidů podává panel předních odborníků zaměřených na metabolismus cholesterolu, biologii rostlinných sterolů a stanolů a kardiovaskulární onemocnění sestavený Evropskou společností pro aterosklerózu, jehož závěry byly shrnuty i Stanoviskem ČSAT (8,9). Tento panel kriticky posuzoval přínosy a případná rizika plynoucí z konzumace funkčních potravin s přidanými rostlinnými steroly a/nebo stanoly jako součást zdravého životního stylu pro snížení hladiny plazmatických lipoproteinů

o nízké hustotě (LDL-cholesterolu) a tím i celkového kardiovaskulárního rizika. Panel dospěl k závěru, že funkční potraviny s rostlinnými steroly/stanoly mohou být podávány:

- jedincům s vysokou hladinou cholesterolu s nízkým nebo středním kardiovaskulárním rizikem, kteří nejsou indikováni k zahájení farmakologické léčby;
- jako doplněk farmakoterapie pacientům ve vysokém nebo velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, u nichž se nedaří dosáhnout cílových hladin LDL-cholesterolu statiny, nebo kteří terapii statiny netolerují;
- dospělým a dětem starším šesti let s familiární hypercholesterolémií ve shodě se současnými doporučenými postupy.

Konzumace funkčních potravin obohacených o rostlinné steroly/stanoly je zmíněna i v doporučených postupech pro léčení familiární hypercholesterolémie pro dospělé i děti starší 6 let (10,11), stejně jako v případě nesnášenlivosti statinů např. z důvodu výskytu myopatie (12).

Metody

Cílem práce bylo sledovat, jak režimová opatření, jejichž součástí je doporučená konzumace funkčních potravin obohacených o rostlinné steroly, ovlivní účinnost standardní léčby hypercholesterolémie. Projekt probíhal v Národním centru MedPed v Praze v období září 2014 až červen 2015.

Pacienti s familiární hypercholesterolémií vedle běžně uplatňovaných léčebných postupů obdrželi při první návštěvě centra MedPed edukační materiál o účincích rostlinných sterolů na snižování hladiny cholesterolu a byli poučeni o doporučené konzumaci. Pacienti dále dostali vzorek rostlinného tuku obohaceného o rostlinné steroly jako ukázkou a na vyzkoušení v počátku sledovaného období mezi dvěma návštěvami. Po spotřebování vzorku bylo již na každém jednotlivci, zda a jakým způsobem bude pokračovat v doporučených režimových opatřeních včetně konzumace tuku obohaceného o rostlinné steroly. Další výrobky po spotřebování ukázkového vzorku si každý již musel zakoupit sám v běžné obchodní síti.

Při následné návštěvě bylo vyhodnoceno, jak se mezi oběma návštěvami změnila hladina LDL-cholesterolu. Pacienti zároveň vyplnili dotazník, který mimo jiné obsahoval otázku, jak často konzumovali v období mezi oběma návštěvami roztíratelný tuk obohacený o rostlinné steroly.

K dispozici byl výběr z 5 fixně daných odpovědí:

Pravidelně každodenně 3 porce denně po celou dobu mezi návštěvami
Pravidelně každodenně méně než 3 porce denně po celou dobu mezi návštěvami
Pravidelně několikrát do týdne po celou dobu mezi návštěvami
Nepravidelně, ale opakovaně v období mezi návštěvami
Výrobek si pacient nezakoupil a nekonzumoval mezi návštěvami

Úspěšnost léčby a dodržování režimových opatření byla hodnocena na základě změny hladiny LDL-cholesterolu v % z hodnoty změřené v rámci první návštěvy.

Výsledky

Sledovaný soubor zahrnoval celkem 205 pacientů, od nichž byly vybrány

dotazníky v rámci druhé návštěvy.

Dotazníky vyplněné při druhé návštěvě byly zpracovány a pacienti rozděleni do 5 skupin podle jejich odpovědi, jak často konzumovali rostlinný tuk obohacený o rostlinné steroly (tabulka č. 1).

U 148 pacientů došlo při druhé návštěvě ke snížení hladiny LDL-cholesterolu, u 52 ke zvýšení a u 5 zůstala hladina nezměněna. U skupin s nižší frekvencí konzumace rostlinných sterolů byla úspěšnost léčby nižší. Pacienti, kteří konzumovali rostlinné steroly pravidelně podle doporučení, měli výrazně úspěšnější léčbu než pacienti, kteří nekonzumovali rostlinný tuk obohacený o rostlinné steroly vůbec. Zajímavým zjištěním byla rovněž skutečnost, že skupiny dle frekvence konzumace rostlinných sterolů se lišily průměrnou hladinou LDL-cholesterolu. Skupina pacientů, kteří se rozhodli konzumovat rostlinné steroly pravidelně dle doporučení, měla vyšší průměrnou hladinu LDL-cholesterolu při první návštěvě než skupina pacientů, kteří nekonzumovali výrobek obohacený o rostlinné steroly vůbec. U skupiny, která konzumovala tuk se steroly denně v doporučené dávce, došlo ke snížení hladiny LDL-cholesterolu v průměru

hladinu LDL-cholesterolu v průměru o 3 %, podobně skupina, která je nekonzumovala tuk vůbec, snížila hladinu LDL-cholesterolu průměrně o 2,6 %.

Diskuse

Role režimových opatření u pacientů s familiární hypercholesterolémií je často podceňována nemocnými i zdravotníky. S ohledem na silnou genetickou determinaci mají pacienti s FH výrazně zvýšené hladiny celkového i LDL-cholesterolu i v případě dodržování doporučených režimových opatření a prakticky všichni jsou kandidáty farmakoterapie. Na druhou stranu ani u těchto nemocných bychom neměli na prosazování režimových opatření rezignovat. Kromě příznivého (byť nedostatečného) ovlivnění lipoproteinového metabolismu dochází totiž při správné dietě a dostatečné fyzické aktivitě k důležitému ovlivnění dalších rizikových faktorů a snižuje se tak i celkové KV riziko. Role funkčních potravin nepřestává poutat pozornost laické i odborné veřejnosti. Z řady možností, které máme k dispozici, ale konzistentními údaji o příznivém vlivu na koncentraci LDL-cholesterolu v plazmě disponují pouze rostlinné steroly a stanoly. U všech ostatních funkčních potravin s deklarovaným příznivým účinkem na metabolismus LDL částic nemáme většinou k dispozici dokumentaci přesvědčivě dokládající takový efekt. Koncentráty rostlinných sterolů/stanolů či potraviny jimi fortifikované se tedy jako jediné z funkčních potravin dostaly i do odborných doporučení jako jedna z možností, jak hladiny LDL-cholesterolu snížit nad rámec dosažitelný dodržováním diety s nízkým obsahem satureovaných a trans-mastných kyselin. Tyto funkční potraviny jsou vhodné i pro posílení LDL-cholesterol

Tabulka 1. Změny hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s rozdílnou frekvencí konzumace rostlinných sterolů

Frekvence konzumace rostlinných sterolů	Hladina LDL cholesterolu ve skupinách (mmol/l)			
	1. návštěva		2. návštěva	
	průměr	směrodatná odchylka	průměr	směrodatná odchylka
denně 3 porce	4,71	1,34	3,89	1,16
denně méně než 3 porce	4,29	1,37	3,87	1,39
několikrát týdně	4,3	1,63	3,83	1,29
nepravidelně	3,81	1,33	3,55	1,34
nekonzumoval	3,71	1,08	3,6	1,19
celkem	4,12	1,42	3,73	1,32

Pokračování tabulky 1. Hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s rozdílnou frekvencí konzumace rostlinných sterolů			
Frekvence konzumace rostlinných sterolů	Počty pacientů ve skupinách (%)		
	LDL-C snížen	LDL-C nezměněn	LDL-C zvýšen
denně 3 porce	18 (94,7 %)	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)
denně méně než 3 porce	40 (75,5 %)	2 (3,8 %)	11 (50,8 %)
několikrát týdně	33 (73,3 %)	2 (4,4 %)	10 (22,2 %)
nepravidelně	50 (68,5 %)	1 (1,4 %)	22 (30,1 %)
nekonsumoval	7 (46,7 %)	0 (0,0 %)	8 (53,3 %)
celkem	148	5	52

snížujícího účinku u pacientů indikovaných k farmakologické léčbě statiny. Tato situace platí i pro pacienty s familiární hypercholesterolémií, u nichž je většinou dosahování cílové hladiny LDL-C obtížné i při maximální možné farmakologické léčbě. Námi provedená studie prokázala, že pacienti s familiární hypercholesterolémií ochotní zvýšit dlouhodobě konzumaci rostlinných sterolů/stanolů, zlepšují svůj lipidový profil významně více ve srovnání s těmi, kteří rostlinné steroly do diety nezařadili. Jistě provedená studie nemá ambice být srovnávána s randomizovanými klinickými studiemi a ani dokumentovaný efekt na hladiny LDL-cholesterolu nelze přičíst pouze zvýšení konzumace rostlinných sterolů/stanolů. Pacienti byli v průběhu sledování léčeni různými léčebnými režimy a jejich změna ve sledovací periodě byla zcela na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Nebyly také sledovány další změny životního

stylu nebo diety, které mohly výsledný efekt ovlivnit podstatným způsobem. I počet sledovaných pacientů nebyl dostatečný k vyvození jednoznačných závěrů o vlivu rostlinných sterolů/stanolů v rámci provedeného sledování.

Považujeme provedené sledování za příklad z reálné klinické praxe. Pacienti ochotní ke změně životního stylu vyjádřené v tomto případě zvýšením konzumace rostlinných sterolů/stanolů měli na konci sledování podstatně významnější redukci LDL-cholesterolu ve srovnání s těmi, kteří funkční potraviny do svého jídelníčku nezařadili. Pozorovaný efekt tedy vnímejme spíše jako výsledek celkově vstřícnějšího postoje uživatelů rostlinných sterolů/stanolů k režimovým doporučením. Výsledek může také být ovlivněn lepší adherencí uživatelů funkčních potravin ke konkomitantní farmakoterapii.

Dotazníky rovněž sledovaly spokojenost a připomínky pacientů. Nejčastěji

zmiňovanou překážkou pravidelné konzumace tuku obohaceného o rostlinné steroly byla cena výrobku. Problematika ceny výrobku nebyla v edukačním materiálu vysvětlena a cena výrobku se zdála spotřebitelům vysoká. Rozdíl v ceně mezi běžným kvalitním tukem a tukem obohaceným o rostlinné steroly však není velký z pohledu doporučené denní konzumace. Jedná se o navýšení denního rozpočtu o částku 5–7 Kč navíc pro jednu osobu denně.

Výsledky jsou v souladu s některými dříve publikovanými studiemi dokumentujícími synergické účinky konzumace potravin s rostlinnými steroly v kombinované léčbě se statiny.

Závěr

Režimová opatření hrají významnou roli v léčbě hypercholesterolémie. Ukázalo se, že konzumace funkčních potravin může hrát významnou roli při snižování hladiny cholesterolu. Pravidelná konzumace funkčních potravin obohacených o rostlinné steroly může být vhodným doplňkem standardní léčby i u osob s familiární hypercholesterolémií. Je pravděpodobné, že pacienti zařazující do jídelníčku funkční potraviny s rostlinnými steroly/stanoly mají celkově lepší přístup k režimovým opatřením a mohou lépe adherovat k farmakoterapii, což vše vyústí ve zlepšení kontroly hypercholesterolémie.

LITERATURA

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701.
- Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, et al. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2011; 85: 9–28.
- Nařízení Komise (EU) č. 384/2010 ze dne 5. května 2010 o schválení a zamítnutí určitých zdravotních tvrzení při označování potravin o snížení rizika onemocnění a o vývoji a zdraví dětí.
- Nařízení Komise (EU) č. 686/2014 ze dne 20. června 2014, kterým se mění nařízení (ES) č. 983/2009 a (EU) č. 384/2010, pokud jde o podmínky použití některých zdravotních tvrzení týkajících se účinku rostlinných sterolů a rostlinných stanolů na snížení LDL cholesterolu v krvi.
- Scholle JM, Baker WL, Talati R, et al. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Nutr 2009; 28: 517–524.
- Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. Eur J Nutr 2013; 52:153–160.
- Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. J Am Coll Nutr 2006; 25: 41–48.
- Gylling H, Plat J, Turley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2014;232(2):346–60.
- Pitha J, Vrablík M. Rostlinné steroly a stanoly: zatím samy v doporučeních pro obohacování diety s cílem snížení hladin LDL-cholesterolu a KV rizika. Hypertenze a KV prevence, 2015, 1: 57–58.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J 2013; 34: 3478–3490.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv157.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv043.

Alirocumab (Praluent®) – přehled studií

prof. MUDr. Richard Česka, CSc.¹, Ing. Lucie Votavová²

¹Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, ²ScreenProFH, z.s., Praha

Souhrn

Alirocumab (Praluent®) je plně humánní monoklonální protilátka proti enzymu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin-9). PCSK9 hraje významnou roli v metabolismu LDL-cholesterolu tím, že ovlivňuje odbourávání, a posléze pak i počet a aktivitu LDL-receptorů. Patří do skupiny zcela nových hypolipidemik, (alirocumab byl prvním lékem této skupiny na světě registrovaným Americkou lékovou agenturou FDA, posléze byl registrován i Evropskou lékovou agenturou), nazývaných PCSK9-inhibitory. PCSK9-inhibitory přinášejí významný posun v léčbě poruch tukového metabolismu i pravděpodobně i v preventivní kardiologii obecně. Z klinického hlediska je podstatné, že se léky této skupiny podávají parenterálně, subkutánní injekcí. V případě Praluentu je interval podání jedenkrát za dva týdny. Dávka je potom 75 nebo 150 mg v injekci s obsahem 1 ml. Alirocumab je možno podávat v monoterapii (zejména u nemocných se statinovou intolerancí), zejména však bude podáván v kombinaci s dalšími hypolipidemiky (zejména statiny) u nemocných, u kterých se nedaří dosáhnout cílových hodnot. Velmi významnou skupinu pacientů, indikovaných k léčbě Praluentem budou tvořit nemocní s familiární hypercholesterolémií (FH). V současné době medicíny založené na důkazech je třeba ověřovat účinky každého nového léku v kontrolovaných studiích. Předložené sdělení je zaměřeno na výsledky studií, které ověřovaly účinky terapie alirocumabem na lipidy a lipoproteiny, na bezpečnostní parametry a na vybrané ukazatele, ze kterých lze vyvozovat alespoň předběžné závěry směrem ke kardiovaskulární účinnosti a bezpečnosti.

S ohledem na to, že naše pracoviště má velkou vlastní zkušenost s prováděním studií s alirocumabem, je poslední část věnována i subjektivnímu pohledu na studie s tímto novým hypolipidemikem.

Klíčová slova: intervenční studie, PCSK9-inhibitory, alirocumab, Praluent®, familiární hypercholesterolemie, statinová intolerance

Úvod

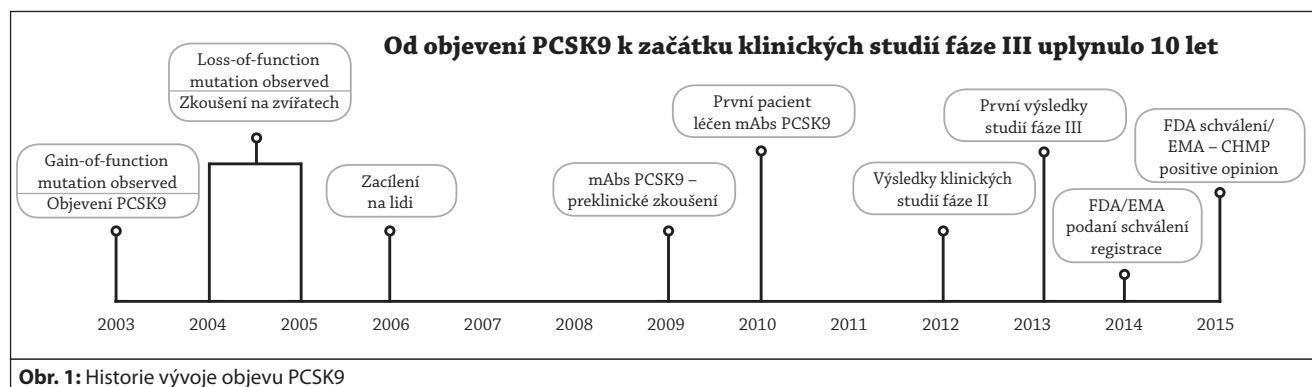
V současné době je terapie hyperlipoproteinémií a dyslipidemií (HLP a DLP) již považována za racionální a obecně akceptovaný přístup v prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) podmíněných aterosklerózou. Navzdory obrovskému pokroku v terapii HLP, který je dokumentován například metaanalýzami statinových studií, ale i pozitivními výsledky studie IMPROVE IT, která potvrdila platnost LDL principu a redukcí KVO na základě „nestatinového“ snížení LDL-C, stále existuje významný počet nemocných, u kterých se KVO projeví a mnozí na něj

umírají. Podíváme-li se na výsledky studie POSCH (léčba HLP ileální by-passem), regresi aterosklerózy po léčbě LDL-aferézou nemůžeme přehlédnout, že naším zásadním terapeutickým opatřením v prevenci KVO musí být snaha o maximální snížení LDL-C. A protože současná léčba (především statiny, vysokodávkované statiny a statiny v kombinaci s ezetimibem), jakkoliv je velmi účinná, nevede u vysokého procenta nemocných s HLP k dosažení cílových hodnot, nelze se divit snaze o vývoj nových ještě účinnějších hypolipidemik. Toto úsilí o přípravu nových hypolipidemik vedlo k přípravě několika skupin léků, z nichž

největší perspektivu lze předpokládat u skupiny PCSK9 inhibitorů. To, že vývoj šel kupředu opravdu velmi rychle dokumentuje *obrázek 1*, který znázorňuje postupné klíčové okamžiky od objevu PCSK9 až po období klinických studií a začátků léčby.

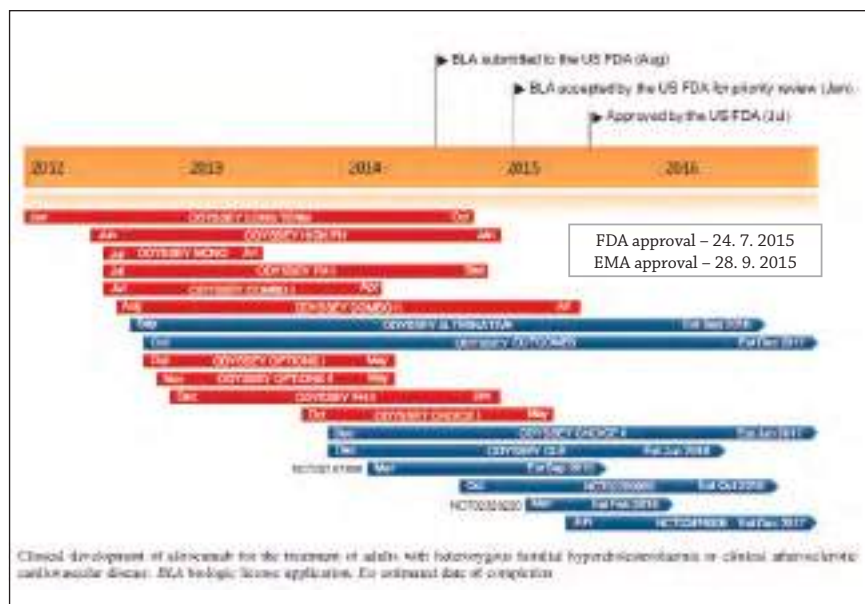
Program ODYSSEY: Klinické ověřování alirocumabu

Alirocumab (Praluent®) byl a je studován v rozsáhlém programu klinických studií, nazvaném ODYSSEY. Cílem tohoto programu je sledování účinnosti a bezpečnosti této molekuly u různých populací a v různém uspořádání. Jen pro přehled uvádíme

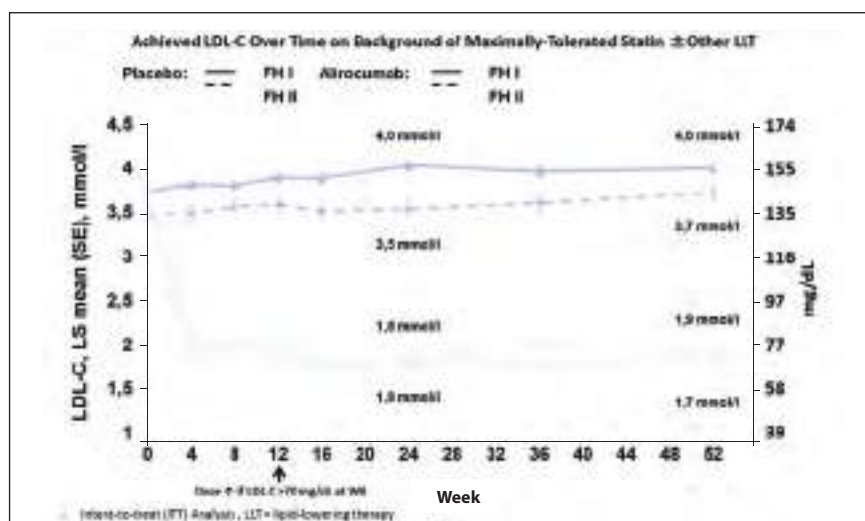


základní strukturu tohoto programu s uvedením základní charakteristiky jednotlivých studií na *obrázku 2*.

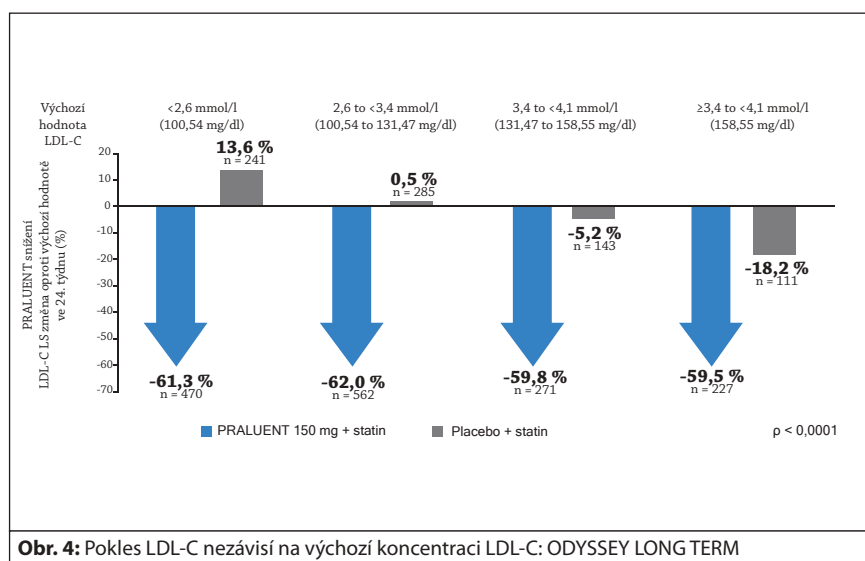
Na tomto místě nebudeme rozebírat design či studovanou populaci v těchto studiích. Zajímavým faktem



Obr. 2: Praluent® program ODYSSEY



Obr. 3: Rychlé a setrvalé snížení LDL-C po alirocumabu: 52 týdnů



Obr. 4: Pokles LDL-C nezávisí na výchozí koncentraci LDL-C: ODYSSEY LONG TERM

ale je, že program těchto studií byl zahájen v roce 2012 a ukončení nejdelších studií a studií zahájených nejpozději je plánováno ke konci roku 2017. Z toho vyplývá, že výsledky některých studií (zejména očekávaná prezentace a publikace studie Odyssey Outcomes) budou známy teprve v roce 2018 a možná i o rok později. Přesto považujeme za užitečné a racionální uvést základní skupiny nemocných, u kterých byl či je alirocumab ověřován:

1. U nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH), studie Odyssey FH I, FH II a high FH
2. U nemocných se statinovou intolerancí, Odyssey Alternative
3. V monoterapii, Odyssey Mono
4. V kombinaci se statiny a ezetimibem, Odyssey Options I a II, Odyssey Combo I a II
5. V dlouhodobé studii, Odyssey Long Term
6. Ve studii sledující kardiovaskulární /i další/ výsledky při dlouhodobé léčbě. Studie Odyssey Outcomes splňuje všechny nároky na dlouhodobou randomizovanou, dvojitě slepou „morbiditně mortalitní“ studii, odpovídající současné praxi medicíny založené na důkazech.

Tabulka 1. PCSK9-i metaanalýza – Lipinski et al. EHJ 2016 (n = 13 086)

PCSK9-i	
LDL-C	-57 %
TC	-36 %
Apo B	-46 %
PCSK9	-47 %
Lp/a/	-24 %
Neurokognitivní n. ú.	Vzestup (nebylo specifikováno ?)

Samozřejmě nelze opomenout ani fakt, že alirocumab byl nejdříve ověřován ve studiích na zvířatech, posléze na zdravých dobrovolnících a teprve pak u indikovaných nemocných.

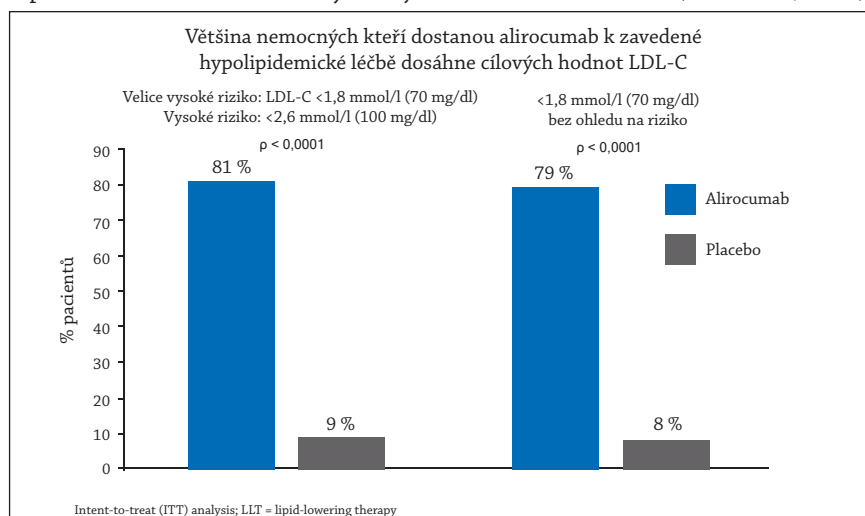
Souhrn vybraných výsledků studií s alirocumabem

Na prvním místě je třeba zdůraznit zajímavý a velmi významný fakt, že výsledky v různých studiích, s odlišným designem i na různých populacích jsou až neuvěřitelně konzistentní. Samozřejmě, s jistotou

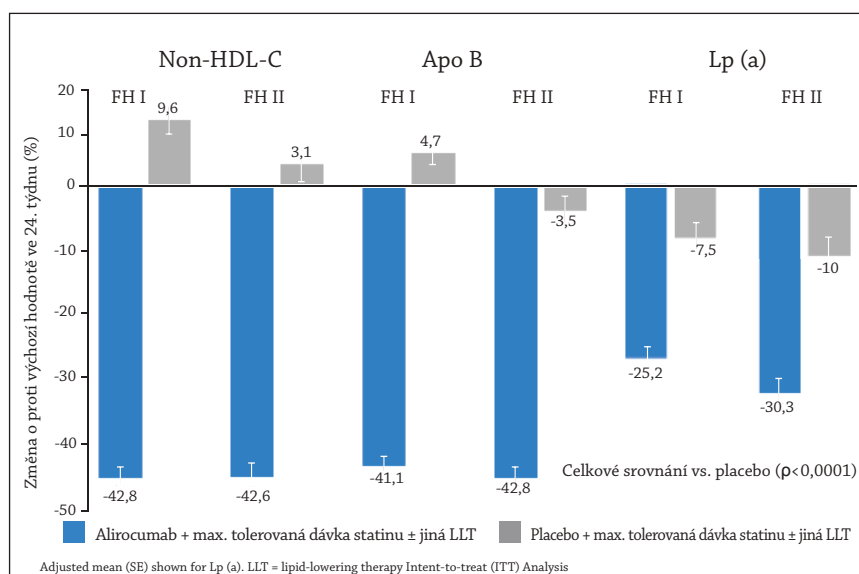
variabilitou odpovídající studované populaci, ale rozhodně jednoznačné. K poklesu LDL-C dochází velmi rychle a je

pak dlouhodobě setrvalý (obr. 3).

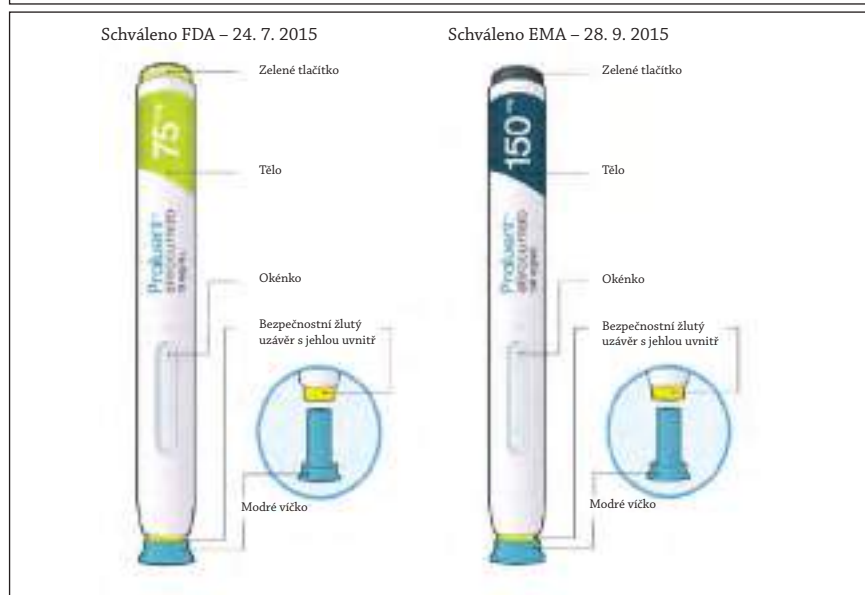
Koncentrace LDL-C se snižuje o 50 %, ale i o více než 60 %. (tabulka č. 1, obr. 4).



Obr. 5: Poměr pacientů, kteří dosáhnou LDL-C cíle ve 24 týdnů



Obr. 6: Alirocumab, vliv na lipoproteiny a Lp(a)/



Obr. 7: PRALUENT aliocumab, aplikátor

Je přitom zajímavé, že pokles LDL-C není závislý na vstupní koncentraci tohoto parametru. Prokazují to např. výsledky studie LongTerm, kde pokles LDL-C je zhruba 60% u nemocných s LDL-C vstupně nižším než 2,6 mmol/l, stejně jako u LDL-C nad 4,1 mmol/l. (obr. 5) I další parametry lipidového a lipoproteinového metabolismu jsou ovlivňovány aliocumabem v pozitivním směru. Například hladina apo-B klesá o 40–50 %, koncentrace non-HDL-C se snižuje o zhruba 50 %. K pozitivním změnám dochází i u parametrů, které nejsou primárním cílem léčby aliocumabem, u HDL-C a triglyceridů.

Tabulka 2. PCSK9-i metaanalýza
– Lipinski et al. EHJ 2016 (n = 13 086)

PCSK9-i	
Celková mortalita	-57 %
KV mortalita	-50 %
KV příhody	-33 %
Neurokognitivní n. ú.	Vzestup (nebylo specifikováno ?)

Při hodnocení výsledků je třeba uvést jednu důležitou metodologickou poznámku. Vždy je při interpretaci výsledku třeba uvést, zda konečnou hodnotu porovnáváme s hodnotou vstupní nebo se jedná o srovnání placebo vs. aktivní léčba na konci studie (častým jevem je totiž vzestup hodnot po placebo a tím pádem optickému zvýraznění výsledku).

Jiným pohledem na účinnost PCSK9-inhibitorů je zhodnocení procenta nemocných, kteří dosahují cílových hodnot LDL-C. Opět samozřejmě záleží na charakteristice sledované skupiny a také na tom, jakou cílovou hodnotu jsme stanovili na počátku studie. V každém případě vedla léčba aliocumabem k výraznému nárůstu nemocných, kteří cíle LDL-C dosáhli. Cílové hodnoty dosahovalo nejčastěji okolo 70 % nemocných (se širším rozmezím od 40 do 80 %) (obr. 6). Na obrázku 7 je znázorněn účinek aliocumabu na sekundární sledované lipidové parametry. Významný pokles non-HDL-C bylo možno očekávat, podobně jako pokles koncentrace apolipoproteinu-B. Poněkud překvapivým, ale o to víc pozitivním

nálezem je snížení LP/a/, který je, jak známo, samostatným rizikovým faktorem pro rozvoj KVO. Hladiny LP/a/se dosud nedařilo žádným reálně používaným hypolipidemikem ovlivnit. Pokles LP/a/po aliocumabu, ve většině studií zhruba o 30 % může mít z preventivně kardiologického hlediska skutečně velký význam. Ten by mohl být ještě více vyjádřen třeba u nemocných s familiární hypercholesterolemií, u kterých bude Praluent® jistě často indikován. Právě u těchto nemocných se zvýšenou koncentrací LP/a/ se připisuje mimořádný nárůst KV rizika. Bude proto mimořádně zajímavé sledovat klinický odraz snížení tohoto významného rizikového parametru.

Sledování bezpečnosti aliocumabu a vlastní zkušenosti

Studie s aliocumabem prokázaly skutečně mimořádně dobrou toleranci léčby nemocnými. Výskyt nežádoucích účinků je řídký, velmi podrobně byly v tomto směru sledovány skupiny nemocných, u kterých docházelo k velmi výraznému poklesu cholesterolu a ani u nich nebyly hlášeny žádné alarmující signály. Bezpečnost aliocumabu dokumentují souhrnné, opakovaně publikované výsledky i výsledky bezpečnosti z jednotlivých studií. Výskyt nežádoucích účinků po aliocumabu je stejný jako po placebo (s jedinou výjimkou – reakce v místě vpichu, které nebyly hodnoceny jako významné).

Vzhledem k tomu, že naše centrum se účastnilo celé řady studií, ve kterých byly a jsou ověřovány účinky aliocumabu, uvedeme vlastní, trochu subjektivní zkušenost. PCSK9 inhibitory nebyly prvními hypolipidemickými léky, které se podávají parenterálně, nicméně musím uvést, že zkušenost s těmito léky byla až překvapivě dobrá. (Na tomto místě musím revidovat svoji původní představu, že pacienti

nebudou chtít „kvůli cholesterolu“ aplikovat injekce. Opak byl pravdou a za použití aplikátoru jsou pacienti s vlastní autoaplikací více než spokojeni). Pacienti tolerují aliocumab (75 mg nebo 150 mg 1× za dva týdny, subkutánní injekce 1ml v předplněné stříkačce/aplikátoru (obr. 9) velmi dobře, s nežádoucími účinky léčby jsme se prakticky nesetkali. V bezpečnostní laboratoři, a pokud jde o vynikající hypolipidemický účinek odkazujeme na oficiální publikovaná data, protože studie jsou zaslepené. Nicméně první výsledky, které máme k dispozici u našich nemocných, léčených podle výsledků naší vlastní laboratoře je účinnost i bezpečnost plně odpovídající výsledkům publikovaným a prezentovaným v časopisech a na přednáškách.

Vliv aliocumabu na kardiovaskulární onemocnění

Samozřejmě, že výše uvedené účinky na lipidový a lipoproteinový metabolismus stejně jako dobrá tolerance nemocnými a praktická absence nežádoucích účinků jsou pozitivní. Na druhé straně je nepopiratelným faktem, že hladiny lipidů ovlivňujeme proto, abychom zlepšili prognózu našich nemocných. Mortalitně morbiditní studie s PCSK9-inhibitory probíhají. Výsledek studie Odyssey outcomes s aliocumabem, která ověří schopnost Praluentu ovlivnit KV morbiditu a mortalitu bude k dispozici až v letech 2017/18. Musíme tedy počkat. Na druhé straně nelze přehlédnout pozitivní výsledek analýzy bezpečnostních dat při léčbě aliocumabem, který byl publikován v *New England Journal of Medicine*. Již roční léčba aliocumabem vedla nejen k pozitivním změnám v lipidovém profilu, ale především k poklesu KV rizika (KV příhod) o 54 %!. Jakkoliv nelze tento výsledek přeceňovat, nejde opravdu o data z morbiditně mortalitní

studie, je třeba uvést, že výsledky podporují hypotézu, že léčba aliocumabem se ubírá, z hlediska prevence KVO, správným směrem. To ostatně potvrzuje i metaanalýza 13 000 nemocných zařazených do studií s PCSK9-inhibitory (tabulka č. 2, obr. 8).

Závěrečné shrnutí

Nová hypolipidemika, která právě vstupují do klinického používání, tzv. PCSK9-inhibitory, mají podle výsledků výzkumu i dosud provedených studií velkou budoucnost. V předloženém sdělení jsou shrnuty některé základní poznatky ze studií s aliocumabem, který byl pod názvem Praluent schválen ke klinickému užívání v EU, samozřejmě včetně České republiky. Zatím je možno uvést schválení aliocumabu Evropskou lékovou agenturou. Podle té je Praluent schválen pro dospělé nemocné s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární i nefamiliární) nebo se smíšenou DLP jako přidání k dietě: a) v kombinaci se statiny nebo statiny a dalšími hypolipidemiky u nemocných, kteří nedosahují cíle LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo b) v monoterapii či v kombinaci s další hypolipidemickou terapií u nemocných, kteří netolerují statiny, nebo jsou u nich statiny kontraindikovány.

V publikaci byly částečně použity texty z publikace „Aliocumab, Praluent ve světle studií“ v časopise Athero Review. Článek vznikl za částečné podpory projektu ScreenPro FH.

Korespondující autor L. V.:
votavova@interna-cz.eu

Práce byla podpořena granty:
AZV 15-28876A, AZV 15-28277A,
IAS – Pfizer IGLC Grant.

LITERATURA

1. Češka, R. et al.: Familiární hypercholesterolemie, Triton, Praha 2015.
2. Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D.: Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events, *N.Engl.J.Med.*, 2015; 372:1489–1499.
3. Patrick M. Moriarty, Terry A. Jacobson, Eric Bruckert, et al.: Efficacy and

- safety of aliocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: Design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial, *J. Clin. Lipidol.* 8/6, 554–561.
4. Lunven C, Paehler T, Poitiers F, et al. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of aliocumab, a fully human monoclonal

- antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. *Cardiovasc Ther.* 2014;32(6):297–301.
5. Regeneron Pharmaceuticals Inc, Sanofi-aventis. PRALUENT (aliocumab): US prescribing Information. 2015.
6. Rey J, Poitiers F, Paehler T, et al. Randomized, partial blind study of the

- pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple subcutaneous doses of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, administered every 4 weeks alone or in combination with ezetimibe or fenofibrate in healthy subjects [abstract no. 1183–131]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12 Supplement):A1375.
7. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906–15.e13.
 8. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1186–94.
 9. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–99.
 10. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3140–8.
 11. Bays H, Farnier M, Gaudet D, et al. Efficacy and safety of combining alirocumab with atorvastatin or rosuvastatin versus statin intensification or adding ezetimibe in high cardiovascular risk patients: ODYSSEY OPTIONS I and II [abstract]. *Circulation*. 2015;130(23):2118–9.
 12. Roth E, Rader DJ, Moriarty P. Phase 3 randomized trial evaluating alirocumab every four weeks dosing as add-on to statin or as monotherapy: ODYSSEY CHOICE I [abstract no. 0254]. In: 17th International Symposium on Atherosclerosis. 2015.
 13. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25): 2344–53.
 14. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1891–900.
 15. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):55–61. 20.
 16. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. ODYSSEY ALTERNATIVE: efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, alirocumab, versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge arm. *Circulation*. 2014;130(23):2108–9.
 17. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: results of ODYSSEY FH I and FH II studies [abstract no. 2125]. In: European Society of Cardiology. 2015.
 18. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ. ODYSSEY HIGH FH: efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014;130(23):2119.

Evolocumab – budoucnost hypolipidemické léčby

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC.¹

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC.²

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN, Brno

²I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u svaté Anny, Brno

Souhrn

Základními léky v léčbě hypercholesterolemie jsou statiny. Rok 2013 přinesl pozitivní data pro ezetimib a v nejbližší době se očekávají výsledky mortalitních studií s proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9 (PCSK9). V současné době probíhají čtyři studie fáze III s těmito preparáty, do kterých je zahrnuto asi 70 000 nemocných. Evropská komise schválila v roce 2015 evolocumab (Repatha®) a alirocumab (Praluent®) k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární i nefamiliární formou – HeFH) nebo smíšenou dyslipidemií.

Klíčová slova: dyslipidémie – cholesterol – PCSK9 – mortalita

Úvod

První americké kardiiovaskulární epidemiologické studie (Framinghamská studie a MRFIT - *Multifactorial Risk Factors Interventional Trial*) prokázaly, že vysoká hladina cholesterolu v krvi, arteriální hypertenze a kouření představují tři nejvýznamnější kauzální rizikové faktory pro infarkt myokardu. Pozdější epidemiologické a intervenční studie se statiny jasně dokázaly, že čím většího snížení cholesterolu se dosáhne, resp. LDL-C, tím je nižší výskyt infarktu myokardu a dalších aterosklerotických příhod a nižší celková mortalita (1). Léčba hypercholesterolemie zůstává do současnosti jedním z hlavních přístupů v sekundární i primární prevenci KVO. Snížení koncentrace LDL-C o 1 mmol/l snižuje výskyt ischemických KV příhod téměř o 25 %, jak prokázala metaanalýza statinových studií (2).

Hypolipidemická léčba dnes

Základem terapie jakékoli dyslipidémie (kromě extrémně vysokých hodnot celkového chol > 8, LDL-C > 6 a TG > 7 mmol/l, u nichž je třeba zahájit farmakoterapii okamžitě) je nefarmakologická léčba, tj. snaha motivovat nemocného ke zdravému životnímu stylu.

Od 90. let do současnosti významně stoupala indikace statinů v celé Evropě. Ve studii EUROASPIRE IV

(tj. v letech 2012-13) užívalo statiny 90,4 % pacientů propouštěných z nemocnice po akutním koronárním syndromu a zařazených do této studie (n = 6 648 pacientů ve 24 zemích) (3).

V současné době se nejvíce předepisují statiny (75 % všech hypolipidemik), dále fibráty (24 %) a ezetimib (1 %). Nejčastějším statinem je atorvastatin (55 %), jehož preskripce stále lehce stoupá, na druhém místě je rosuvastatin (35 %), jehož preskripce roste strměji a simvastatin (10 %), jehož preskripce klesá; simvastatin by měl mít větší uplatnění ve fixních kombinacích. Kombinace hypolipidemik je používána podle průzkumu (IMS data 2015) zanedbatelně, přestože její význam především na ovlivnění reziduálního vaskulárního rizika je velký.

Ovlivnění metabolismu plazmatických lipoproteinových částic představuje jednu z hlavních možností zpomalení průběhu aterosklerózy a snížení rizika jejích komplikací. Zejména historie snižování hladin LDL-cholesterolu pomocí statinů dokumentovaná stovkami studií nechává snad nikoho na pochybách, že tato strategie ovlivnění rizika aterotrombotických cévních příhod je účinná. Na druhé straně v několika posledních letech byla řada pokusů o zlepšení prognózy nemocných další modifikací lipoproteinového

metabolismu nad rámec možnosti monoterapie statinem často neúspěšná. Jmenovat můžeme studie s niacinem, inhibitory cholesteryl-ester transferázového proteinu, mimetiky apolipoproteinu A1 – v žádném z nich nebyl prokázán další přínos nových terapií ve srovnání s léčbou statinem samotným.

Od roku 2015 je schválena i nová léková skupina tzv. PCSK9 (inhibitory proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9). Protilátky proti proteinu PCSK9 jsou v současnosti asi nejsledovanější lékovou skupinou v kardiologii. Prokázaly, že snižují LDL-cholesterol na hodnoty, které jsou statiny prakticky nedosažitelné. Již také byla představena první data ukazující na to, že takto dosažené masivní snížení koncentrace LDL-cholesterolu se transformuje do toho, co je vlastním cílem hypolipidemické léčby – tedy do redukce kardiiovaskulárního rizika.

Proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9 (PCSK9)

Tento protein byl objeven jako devátý zástupce skupiny serinových proteáz exprimovaný hlavně hepatocyty a buňkami intestinální mukózy. Jedná se o protein účastnící se intracelulární i extracelulární regulace exprese receptoru pro LDL-cholesterol. Jednou z poznáních

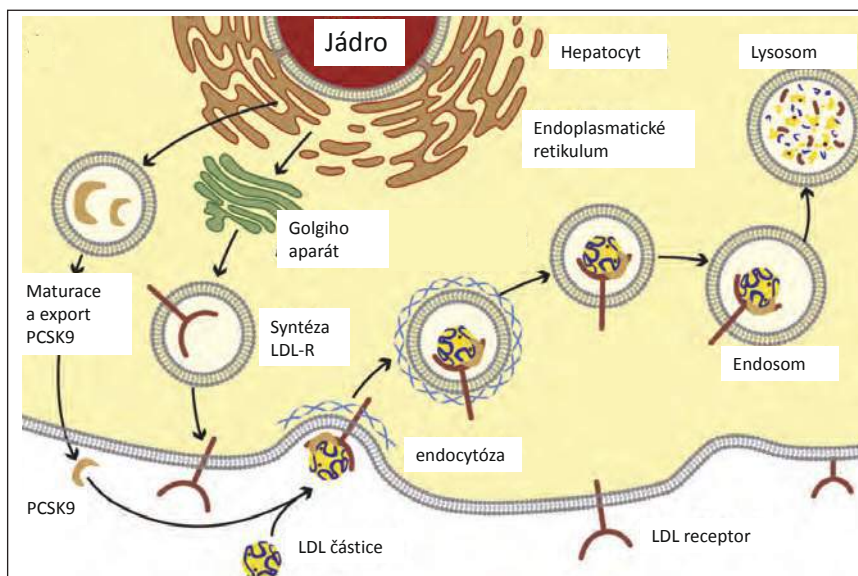
funkcí PCSK9 je tvorba komplexu PCSK9 s LDL receptorem a jeho internalizace v endozomu. Vazba PCSK9 na LDL receptor v buňce brání normálnímu průběhu recyklace tohoto receptoru a jeho zpětnému vystavení na plazmatické membráně. Komplex LDL receptor-PCSK9 je naopak intracelulárně přemístěn do lysozomu, kde podléhá degradaci. Počet LDL receptorů na povrchu buněk je tak snižován v závislosti na přítomnosti PCSK9 (5). Schematicky zachycuje tuto situaci (obr. 1) (6).

Objev PCSK9

Objev PCSK9 mechanismu je otázkou 21. století. V roce 2003 kolektiv francouzských autorů objevil nový genový lokus v oblasti identifikované jako kódující nově objevený protein, dnes známý jako PCSK9 (6). Nález byl poté opakovaně potvrzen v jiných populacích a bylo zjištěno, že nositelé genových variant zvyšujících aktivitu proteinu (tzv. gain of function mutations = mutace zvyšující funkci) mají významně zvýšené hodnoty celkového a LDL-cholesterolu. V epidemiologických studiích sledujících osoby s hypocholesterolémií (hypobetalipoproteinémií) zachytili výzkumníci nositele mutací v genu pro PCSK9 snižující jeho funkci s velmi nízkými koncentracemi LDL-cholesterolu.

Možnosti terapeutického ovlivnění PCSK9

Pochopení zásadní úlohy PCSK9 pro metabolismus LDL-receptoru a tedy i LDL částic vedly rychle k úvaze o možnosti využití inhibice PCSK9 v léčbě hypercholesterolémie a při snižování rizika aterosklerotických cévních příhod. Jelikož však enzymatická aktivita PCSK9 secernovaná do cirkulace není rozhodující pro ovlivnění funkce LDL-receptoru, nejevila se možnost využití tradiční terapie pomocí tzv. malých molekul, tedy běžně používaný farmakoterapeutický postup využívající perorální formu podání, jako možná. Proto byly hledány způsoby, jak funkci PCSK9 limitovat pomocí biologického



Obr. 1: Mechanismus účinku PCSK9

léčebného přístupu. Specifická interakce monoklonální protilátky s cílovou molekulou má nízký potenciál k vedlejším účinkům, minimální interakci s běžnými léčivými (tzv. malé molekuly) metabolizovanými prostřednictvím cytochromu P450, vysokou účinnost a možnost intervalového podávání (7). Každopádně rychlý vývoj poznání i technologií umožňujících produkci plně humanizovaných monoklonálních protilátek s nižším imunogenním potenciálem dovolil rozšíření této tzv. cílené léčby a monoklonální protilátky specificky blokující PCSK9 a jeho interakci s LDL-receptorem.

v komplexním výzkumném projektu s názvem PROFICIO, který zahrnuje testování evolocumabu v kombinaci se statinem (LAPLACE-2), při intoleranci statinů (GAUSS), v monoterapii (MENDEL-2), u heterozygotů familiární hypercholesterolémie (RUTHERFORD-2) a/nebo homozygotů familiární hypercholesterolémie (TESLA a TAUSSIG) (obr. 2). Evolocumab prokázal v ukončených studiích (např. RUTHERFORD, LAPLACE) významné snížení hladin sérových lipidů, včetně jinak obtížně ovlivnitelného aterosklerogenního lipoproteinu (a) (pokles o 20–30 %) (9).

Tabulka 1. Přehled vybraných monoklonálních protilátek proti PCSK9 ve vývoji

Název	Výrobce	Indikace	Fáze klinického výzkumu
Alirocumab	SANOFI/REGENERON	Hypercholesterolémie/ léčba KVO	3
Bokocizumab	Pfizer	Hypercholesterolémie/ léčba KVO	3
Evolocumab	AMGEN	Hypercholesterolémie/ léčba KVO	3
RG7652	Genentech/ROCHE	Hypercholesterolémie	2
LY3015014	Eli Lilly	Hypercholesterolémie	2

Evolocumab

Firma Amgen představila rozsáhlý program s preparátem evolocumab (8). Evolocumab (lidská monoklonální protilátka IgG2 produkovaná buňkami ovarií čínských křečků pomocí technologie rekombinantní DNA) je testován

Studie OSLER 1 a 2 zahrnuly 4 465 nemocných randomizovaných 2:1 k léčbě evolocumabem či placebem (10). Evolocumab byl podáván v dávce 140 mg jedenkrát za 14 dní nebo 420 mg jedenkrát měsíčně. Průměrná doba sledování byla 11,1 měsíce. Evolocumab snížil

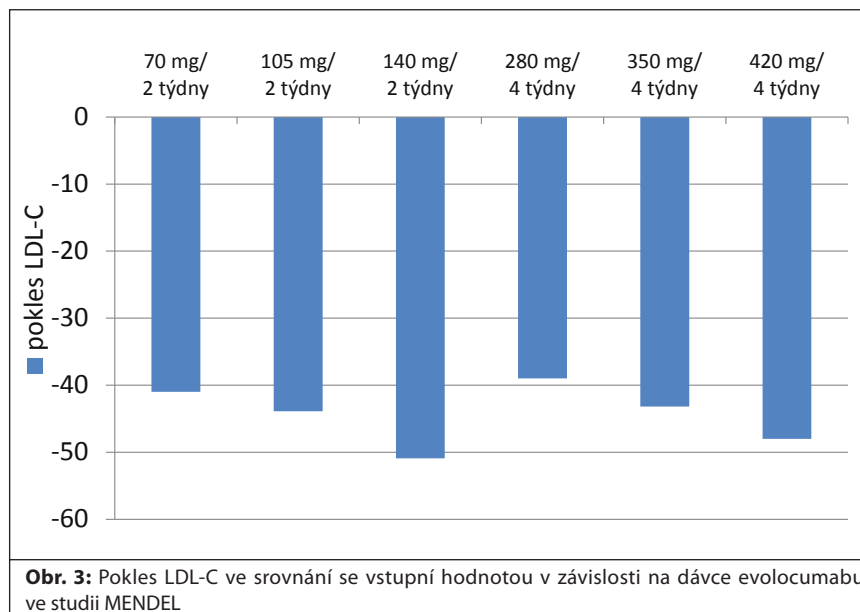
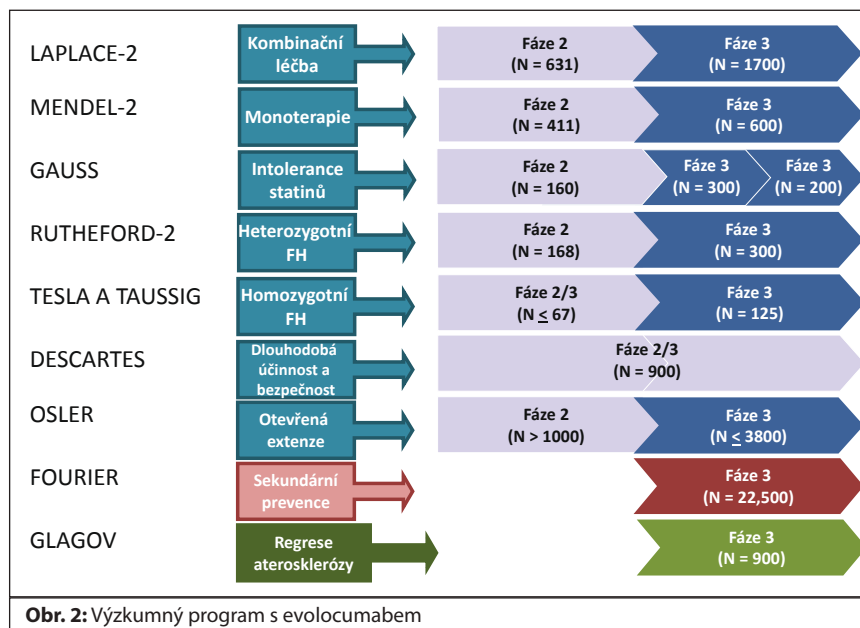
cholesterol průměrně o 61 %. Počet kardiovaskulárních příhod byl snížen z 2,18 % v placebové větvi na 0,95 ve větvi s evolocumabem.

Ve studii MENDEL-2 bylo zařazeno 614 nemocných, kteří neměli žádnou jinou hypolipidemickou medikaci. Evolocumab snížil LDL-cholesterol v průměru o 55–57 % více než placebo a o 38–40 % více než ezetimib ($p < 0,001$) (obr. 3). Ve studii nebyly popsány žádné vedlejší nežádoucí účinky evolocumabu (11).

Ve studii GAUSS-2 u pacientů netolerujících statiny bylo zařazeno 307 nemocných a trvala 12 týdnů. Evolocumab snížil LDL-cholesterol o 53–56 % ve srovnání s ezetimibem, který prokázal snížení pouze o 37–39 % ($p < 0,001$). Opět nebyly popsány žádné nežádoucí účinky evolocumabu (12).

U pacientů s homozygotní formou FH evolocumab snižoval LDL-cholesterol o 15–30 % v porovnání s placebem. Profil nežádoucích účinků evolocumabu byl celkově srovnatelný s profily kontrolních skupin. Velmi pozitivní výsledky s evolocumabem máme např. ze studie DESCARTES (13). Mezi 901 nemocnými v primární analýze bylo snížení cholesterolu oproti placebo $57,0 \pm 2,1$ % ($p < 0,001$). Evolocumab navíc významně snížil apolipoprotein B, non HDL-cholesterol a triglyceridy.

Ve studii RUTHERFORD-2 bylo zařazeno 331 nemocných do 4 skupin, evolocumab 140 mg každé 2 týdny ($n = 111$), evolocumab 420 mg měsíčně, placebo každé 2 týdny ($n = 55$) nebo placebo měsíčně ($n = 55$). Alespoň jednu dávku dostalo 329 nemocných. Ve srovnání s placebem evolocumab v obou dávkovacích režimech snížil LDL-cholesterol po 12 týdnech (dávkování $1 \times$ za 2 týdny snížení, o 59,2 %, dávkování měsíčně snížení, o 61,3 % ($p < 0,0001$). Evolocumab byl dobře tolerován a nebyl rozdíl v nežádoucích účincích ve srovnání s placebem. Nejčastější popsany nežádoucí účinek byla nasopharyngitida (19 pts versus 5).



Jakkoli jsou výsledky ukončených projektů slibné, musíme vyčkat, až evolocumab získá důkazy ze studie FOURIER, která sleduje více než 22 000 pacientů po dobu 5 let (pokud nebude ukončena předčasně pro jasné pozitivní výsledky). Očekává se, že jednoznačně potvrdí místo této nové léčby v prevenci a léčbě aterotrombotických cévních příhod.

Závěr

Monoklonální protilátky proti PCSK9 nebo také PCSK9 inhibitory mají několik zajímavých společných vlastností. Především jsou obecně velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků se zatím zdá být podobný jako v placebových větvích výše citovaných studií. Problémem není ani subkutánní forma podání,

naopak, zdá se, že řada pacientů by dokonce preferovala možnost aplikace v intervalu $1 \times$ za 14–30 dnů před každodenním podáváním tablet. PCSK9-inhibitory mají také pozoruhodně uniformní a výrazný účinek na snižování hladin LDL-cholesterolu. Ve studiích jsou většinou přidávány ke standardní terapii včetně maximální nebo maximálně tolerované LDL-C snižující léčbě (především statiny).

V současné době probíhají 4 studie fáze III s těmito preparáty do kterých je zahrnuto asi 70 000 nemocných (15).

Evropská komise schválila evolocumab (Repatha®) (16) k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolií (heterozygotní

familiární a nefamiliární formou - HeFH) nebo smíšenou dyslipidemií, a to jako doplněk k dietním opatřením v kombinaci s následující farmakoterapií: statinovou léčbou nebo se statiny a dalšími léky snižujícími koncentrace lipidů v krvi u pacientů, u nichž není možné dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu podáváním maximální tolerované dávky statinu v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léky snižujícími koncentrace lipidů v krvi, u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je statin kontraindikován. Dále byl evolocumab schválen k léčbě dospělých

a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s homozygotní familiární hypercholesterolémií (HoFH) v kombinaci s dalšími léky snižujícími koncentrace lipidů v krvi.

U více než 60 procent vysoce rizikových pacientů v Evropě není v současné době možné dosáhnout dostatečného snížení hodnot LDL-cholesterolu léčbou statiny nebo jinými aktuálně schválenými hypolipidemiky. Ve skupině velmi vysoce rizikových pacientů tento podíl dosahuje dokonce přes 80 %. Přitom náklady na zdravotní péči o pacienty trpící KVO v Evropské unii (EU) činí

přibližně 106 miliard Eur ročně. Evropská komise (EK) svým schválením vydala centrální rozhodnutí o registraci s jednotným označením přípravku pro všech 28 členských zemí Evropské unie.

Poděkování

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

1. Ballantyne CM. Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:3Q–12Q.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267–78. Epub 2005 Sep 27. Erratum in: *Lancet*. 2005 Oct 15–21;366(9494):1358. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2084.
3. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243–50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
4. Vrablík M.: Monoklonální protilátky proti PCSK9 v léčbě dyslipidemií. *Kardiolog Rev Int Med* 2014, 16(6): 485–488.
5. Seidah NG. PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13:19e28.
6. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013, 228: 18–28.
7. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79:514e23.
8. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264e72.
9. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:325e38.
10. Sabatine M, Giugliano RP, Wiviott SD et al: Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *NEJM* 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
11. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M et al: Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia. The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase III Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2531–40.
12. Stroes S, Colquhoun D, Sullivan D et al: Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance. The GAUSS-2 Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541–8.
13. Blom JD, Hala T, Bolognese M et al: A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014, 370(19):1809–19.
14. Aronow WS: Treatment of hypercholesterolemia in 2015. *American Journal of therapeutics*. 2015; ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422823.
15. Markham A: Evolocumab: First global Approval Drugs. 2015; 75 (13): 1567–1573
16. Soška V, Kyselák O: Co je nového v léčbě hypercholesterolémie? *Interní medicína pro praxi* 2016; 18 (1): 6–8.

Idarucizumab (Praxbind®) – studie RE-VERSE AD

Penka M., Michalcová J., Zavřelová J., Prudková M., Buliková A.

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

Souhrn

Možnosti ovlivnění krevního srážení jsou využívány již od starověku. Od minulého století jsou v klinické medicíně aplikovány cílevědomě a systematicky a od poloviny 20. století je jejich účinek také exaktně vyhodnocován.

Mezi klasická antikoagulantia či antitrombotika patří hepariny a kumarinové přípravky a tento arsenál doplňuje ještě nejvýznamnější antiagregans, resp. protidestičkový působek – kyselina acetylsalicylová (ASA). Antikoagulantia, resp. antitrombotika jsou dominantně využívána k řešení žilního trombembolismu, kdežto protidestičkové léky (někdy, ne zcela správně, nazývaná antiagregancia – jako je ASA a další přípravky této skupiny) k řešení spíše tepenných afekcí. V některých klinických situacích mají ale obě skupiny léků svoje pevné místo a jejich význam se stále rozšiřuje. V posledních letech se objevila dlouho očekávaná perorální a specificky působící antikoagulantia s účinkem přímo inhibujícím trombin (FIIa) nebo faktor Xa (FXa). Účinnost těchto léků je povzbudivá a ještě větší pozornost přitahuje vyšší stupeň bezpečnosti jejich podání a snížení míry výskytu krvácivých komplikací včetně dostupnosti specifického antidota, které je v případě dabigatran etexilátu po prověření jeho účinku ve studii RE-VERSE AD k dispozici ke klinickému použití.

Klíčová slova: trombin – inhibitor – antidotum – idarucizumab – RE-VERSE AD

Úvod

Antikoagulantia (antitrombotika) jsou působky, které navozují hypokoagulační stav se snížením potenciálu ke krevnímu srážení, brání přeměně fibrinogenu na fibrin nebo vedou k omezení množství vznikajícího trombinu. Tím brání vzniku trombu nebo jeho progresi či recidivě (1). Některá z nich (hepariny) podněcují i endogenní fibrinolýzu, a tím přispívají k rozpouštění trombu nebo vedou ke zvyšování inhibice účinku tkáňového faktoru, čímž zase snižují aktivaci koagulace.

Účinek klasických antikoagulantů (heparinů a dikumarolových preparátů) není ale zcela specifický a navíc vyžaduje většinou laboratorní sledování za účelem úpravy dávky léku. S tím je také spojeno i relativně vysoké riziko krvácení (2). Nepřekvapí proto snaha o hledání nových možností, které by redukovaly náročnost či komplikace léčby.

Nová antitrombotika, která jsou přímo působícími látkami podávanými v paušální dávce bez nutnosti laboratorní kontroly, jsou tedy vítanou alternativou léčby, především k warfarinu.

Jedním z velmi důležitých aspektů antitrombotické léčby je přítomnost antidota, pokud možno se specifickým účinkem. Heparin lze neutralizovat protaminem docela spolehlivě,

existuje však nebezpečí uvolnění heparinu z vazby a navíc i krvácení po podání samotného protaminu. V případě kumarinů, resp. warfarinu je možné podat jeho antagonistu – K-vitamin, jenž má vytěsnit warfarin z epoxidového cyklu jeho účinku. Tato reakce však probíhá s latentní prodlevou klinického efektu, proto se v případě urgentní korekce účinku warfarinu přistupuje k podání koncentrátů protrombinového komplexu nebo čerstvě zmražené plazmy.

Nová či přímá perorální antikoagulantia (NOAC či DOAC)

NOAC představují novou alternativu, která více naplňuje představy o „ideálním antitrombotickém léku“. K těm patří především selektivita účinku, snad chybění nežádoucích projevů, možnost pohodlného podávání bez nutnosti laboratorní kontroly.

Pozornost je soustředěna především na možnost přímé inhibice trombinu, jako klíčového prvku koagulační soustavy, ať již jako cíle přímých inhibitorů (dabigatran etexilát) nebo inhibitorů systému generace trombinu, tedy především aktivovaného faktoru Xa plazmatického systému krevního srážení (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Pouze přímý inhibitor trombinu má však k dispozici svoje specifické antidotum.

Přímé inhibitory trombinu (direct thrombin inhibitors – DTI)

Serinová proteáza trombin hraje v procesu krevního srážení klíčovou roli. Jako enzym štěpí řadu substrátů, v první řadě fibrinogen, dále faktory V, VIII, XI, XIII a PAR-1 a PAR-4 receptory a má celou řadu dalších účinků i mimo systém plazmatické koagulace. Trombin má tři hlavní vazebná místa: katalytické (tzv. aktivní – enzymatický účinek trombinu), vazebné místo pro fibrinogen (exosite I) a vazebné místo pro heparin (exosite II). Pokud je trombin navázaný na fibrin, vazebné místo pro heparin není dostupné, nebo-li takto vázaný trombin je rezistentní vůči heparinu.

I když je hledání nových možností velmi extenzivní, je soustředění pozornosti k ovlivnění trombinu nejtrefnějším směrem. Vždyť, jak již bylo řečeno, hraje právě trombin ústřední roli a má široké spektrum účinků. Vedle jeho základního účinku přeměny fibrinogenu na fibrin posiluje stabilizaci fibrinu a aktivitu fibrinolýzy, ovlivňuje aktivitu kofaktorů krevního srážení přímým účinkem a nepřímo i skrze aktivaci jejich inhibičního systému. Působí však také na úrovni účinku antitrombinu, protože s ním vytváří stechiometrický komplex. Trombin významně ovlivňuje i procesy primární hemostázy.

Účinky trombinu:

- přeměna fibrinogenu na fibrin
- aktivace destičkové agregace
- aktivace proteinu C
- aktivace faktoru V a VIII
- aktivace F XIII – stabilizace fibrinu
- aktivace TAFI – inhibice fibrinolýzy
- vazba antitrombinu – blokáda inhibice koagulace
- aktivace PAR-1

Jak bylo již zmíněno, řadu let jsou k léčebnému ovlivnění krevního srážení užívána nepřímá antitrombotika typu heparinu či antagonistů K-vitaminu. Vývoj přímých antitrombotik probíhá asi čtyřicet let, do klinické praxe se ale dostávají až v posledních letech.

DTI na rozdíl od nepřímých antitrombotik inhibují nejen volný trombin, ale i trombin navázaný na fibrin, tedy přímo v trombu. Jejich aktivita není namířena proti faktoru Xa, některá DTI jsou také však schopna inhibice enzymů fibrinolýzy.

U DTI dochází k minimální vazbě na jiné plazmatické proteiny, a tím snadněji lze tedy odhadnout léčebnou odpověď a léčba nevyžaduje laboratorní sledování a titrování dávky.

Nevýhodou DTI bylo, že neměly specifické antidotum.

DTI dělíme:

- dle původu na přirozené (hirudin, bothrojacin, rhodiin), rekombinantní a syntetické (peptidomimetika napodobující sekvenci fibrinogenu, která reagují s aktivním místem trombinu)
- dle typu vazby na reverzibilní a ireverzibilní
- dle toho, zda působí přímo proti katalytickému místu (argatroban, melagatran) nebo proti exosite I a katalytickému místu (hirudin a jeho deriváty). Jiný mechanismus účinku má, přes strukturální podobnost s hirudinem, haemadin (DTI pijavice *Haemadipsa sylvestris*). Podobně jako hirudin se váže na katalytické místo, ale současně se váže na exosite II. Haemadin tak inhibuje jednak volný trombin, jednak trombin vázaný na trombomodulin, ale ne meziprodukty typu meizotrombinu.
- dle velikosti molekuly na polypeptidy (hirudin a jeho analoga)

a nízkomolekulární inhibitory (argatroban, melagatran, dabigatran aj.).

- dle použití kombinace původu a typu chemické vazby na:

- hirudin a jeho analoga
- kovalentní inhibitory a jejich deriváty – tj. látky, které tvoří s trombinem kovalentní komplex (např. PPACK). Reagují s aktivním místem trombinu. Jejich vývoj byl zastaven pro zkrácenou reaktivitu s ostatními serinovými proteázami.

- nekovalentní inhibitory nebo inhibitory aktivního místa. Prototypem je argatroban, dále napsagatran, inogatran, melagatran, dabigatran.

- DNA aptamery – mají velmi krátký poločas (minuty), vážou se na exosit I nebo II.

Pozornost tohoto sdělení je upřena k dabigatran etexilátu a jeho specifickému inhibitoru.

Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatran etexilát je mocným kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu. Po perorálním podání se dabigatran etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou hydrolýzy katalyzované esterázou, přičemž dochází k rychlému nárůstu plazmatických koncentrací s dosažením C_{max} do 0,5 až 2,0 hodin po podání. Dabigatran je vylučován zejména v nezměněné formě močí rychlostí přibližně 100 ml/min, což odpovídá rychlosti glomerulární filtrace. Plazmatický poločas je 14–17 hodin po opakovaném podání, vylučován je ledvinami.

Dabigatran inhibuje volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci krevních destiček (3).

Indikace

Primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS) a u dospělých v prevenci a léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie

či jejich recidivy. Léčebné indikace jsou vlastně alternativou warfarinu, který je jak z hlediska účinnosti, tak především bezpečnosti méně výhodný (4).

Pro použití léku i v případě nemocných s malignitou existují již povzbudivá pozorování (5), podobně jako i pro ambulantní nemocné ve špatném celkovém stavu (6).

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- Těžká porucha funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min)
- Klinicky významné či aktivní krvácení
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití.

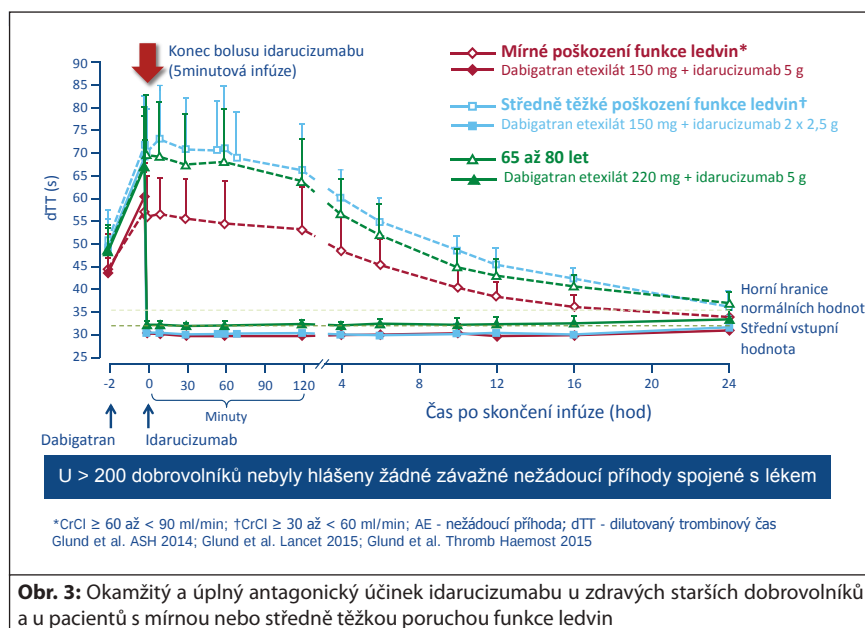
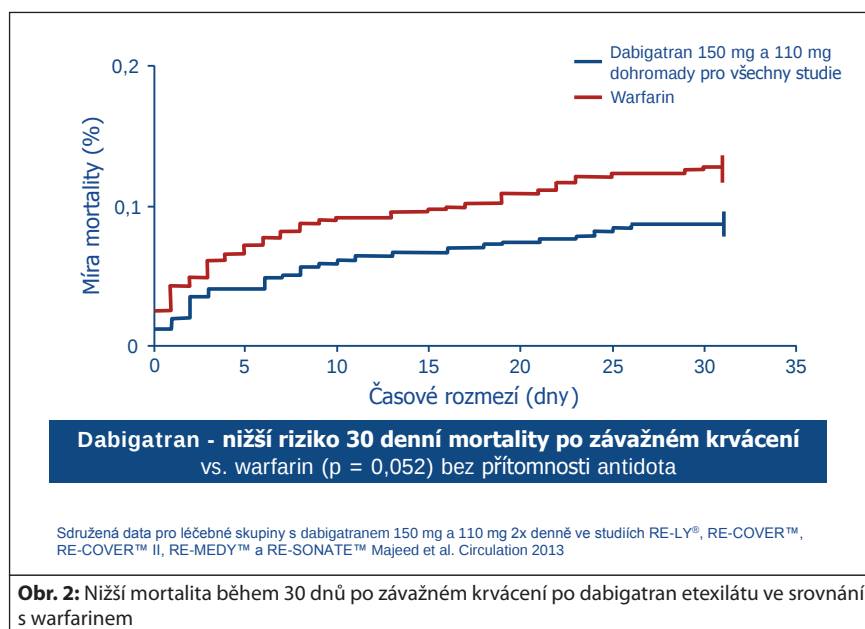
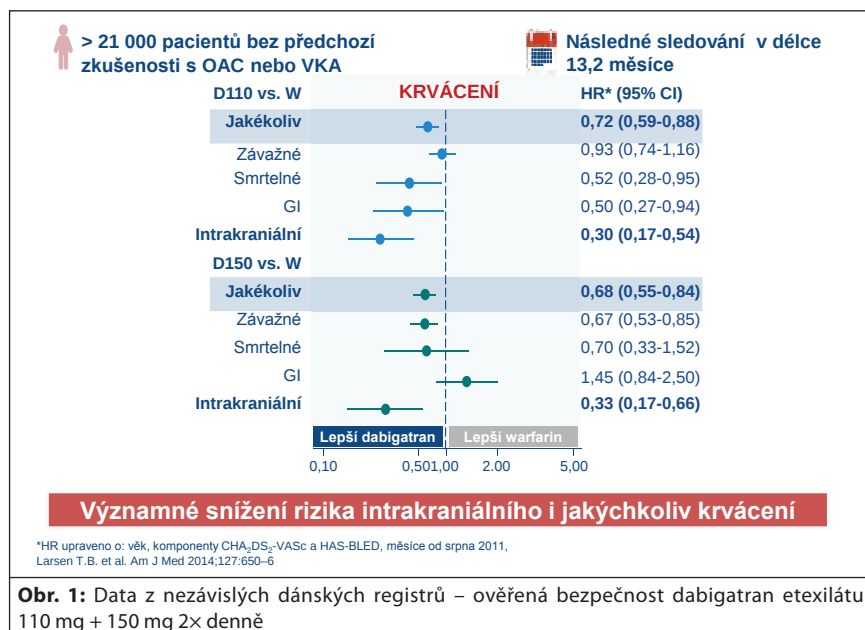
Všechny stavy, které jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení (gastrointestinální ulcerace, maligní nádory s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, intrakraniální krvácení, jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné cévní anomálie).

Souběžná léčba jinými antikoagulancii – nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, nadroparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorální antikoagulancia (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.).

Zvýšenou pozornost vyžaduje léčba verapamilem i systémově podávaný ketokonazol, cyklosporin, itrakonazol a dronedaron.

Dávkování

Doporučená denní dávka Pradaxy je v léčbě 2× 150 mg, redukovaná dávka činí 2× 110 mg. Ta se podává u pacientů ve věku vyšším 80 let a u nemocných na terapii verapamilem. U pacientů ve věku 75–80 let, dále u nemocných se středně těžkou poruchou funkce ledvin či s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem, jakož i u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení by měla být zvolena denní dávka přípravku Pradaxa 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika



tromboembolie nebo rizika krvácení.

Ve studiích fáze III byla ve srovnání s warfarinem prokázána vyšší efektivita, nižší výskyt krvácení, zejména intrakraniálních a závažných (obr. 1) a dokonce i nižší 30denní mortalita po krvácení ve srovnání se stejným údajem u warfarinizovaných osob (obr. 2) (7).

V případě potřeby je možná monitorace účinku dabigatran etexilátu, a tím i posouzení účinku a rizika krvácení. Laboratorní testy zahrnují z těch nespecifických aPTT, ze specifických dilutovaný trombinový čas (Hemoclot – 8, 9).

Idarucizumab (Praxbind®)

Je specifické antidotum dabigatran etexilátu. Jedná se o humanizovanou myši monoklonální protilátku proti dabigatranu, resp. její fragmenty Fab, které umožňují specifickou vazbu na dabigatran. Váží se na dabigatran volný i vázaný na trombin a mezi idarucizumabem a dabigatranem je afinita 300× vyšší než mezi dabigatranem a trombinem.

Vazba je okamžitá a úplná a k vylučování komplexu dochází v jeho nezměněné formě nebo je degradován na aminokyseliny, které lze znovu využít. K eliminaci bílkoviny dochází skrze ledviny a po její aplikaci bývá pozorována krátkodobá proteinurie. Nebylo zjištěno, že by stav ledvinových funkcí zásadně ovlivňoval metabolismus idarucizumabu, podobně jako ani vyšší věk (obr. 3).

Poznatky o klinickém využití idarucizumabu přinesla klinická studie RE-VERSE AD (10). Jednalo se o klinickou studii fáze III, otevřenou, s jedním ramenem a multicentrickou – zahrnovala více než 35 zemí a počítala se zařazením nejméně 200 probandů. Probíhala od roku dubna 2014 do února 2016 a nakonec bylo zařazeno přes 400 nemocných. Byla rozdělena na dvě indikační skupiny. Indikací k zařazení do skupiny A bylo závažné krvácení, do skupiny B nutnost urgentního chirurgického výkonu. Krom dospělého věku jiné omezení stanoveno nebylo.

Skupina A zahrnovala pacienty, kteří byli léčeni z jakéhokoliv důvodu dabigatran etexilátem a objevilo

se u nich (jakékoliv) krvácení, které bylo považováno přijímacím lékařem za tak závažné, že vyžadovalo neutralizaci účinku dabigatran etexilátu.

Do skupiny B byli zařazeni nemocní užívající dabigatran etexilát, u nichž bylo nutno provést jakýkoliv urgentní chirurgický výkon do osmi hodin od vstupního vyšetření.

Výhodou studie bylo, že při příjmu nemocných neprobíhala žádná jiná kategorizace nemocných, než shora zmíněná.

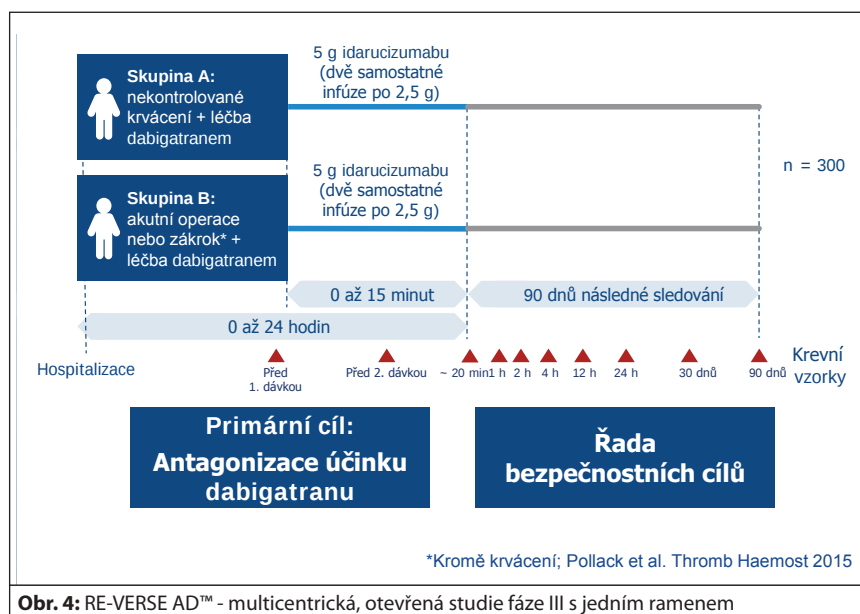
Studie vyžadovala splnění přesných pokynů k podání antidota a odběru předepsaných vzorků krve k vyšetření v centrální laboratoři za účelem vyhodnocení primárního cíle sledování účinnosti léku. Tím bylo dosažení normalizace testů dTT (dilutovaný trombinový čas) a ECT (ekarinový koagulační čas), dále hodnocení zbytkové koncentrace dabigatran etexilátu v plazmě a pokles (resp. eliminace) samotného idarucizumabu.

Sekundárními cíli byla účinná zástava krvácení u krvácejících nemocných a účinná hemostáza u nemocných podstupujících intervenční výkon (obr. 4).

Bylo podáváno intravenózně 5 g účinné látky rozděleně ze dvou lahviček po 2,5 g. Samotná aplikace probíhala buď ve formě kontinuální infuze nebo ve dvou bolusových injekcích. Odběry vzorků krve byly odebrány před aplikací idarucizumabu a po aplikaci první a následně i druhé dávky, poté se odběry prováděly za 1 hodinu, za 2, 4, 12 a za 24 hodin po aplikaci. Následoval odběr při kontrole za 1 měsíc a poslední odběr byl realizován za 3 měsíce od podání antidota.

Při interim analýze 90 nemocných (51 skupiny A a 39 skupiny B) (obr. 5) byla zjištěna normalizace dTT v podstatě okamžitě a trvala 12 hodin u 90 % nemocných ve skupině A a 81 % pacientů ve skupině B (obr. 6). K eliminaci idarucizumabu docházelo za 24 hodin (obr. 7).

Ze sekundárních (klinických) cílů činila střední doba zástavy krvácení ve skupině A 12 hodin. Ve skupině B bylo docíleno normální hemostázy u 92 % pacientů.



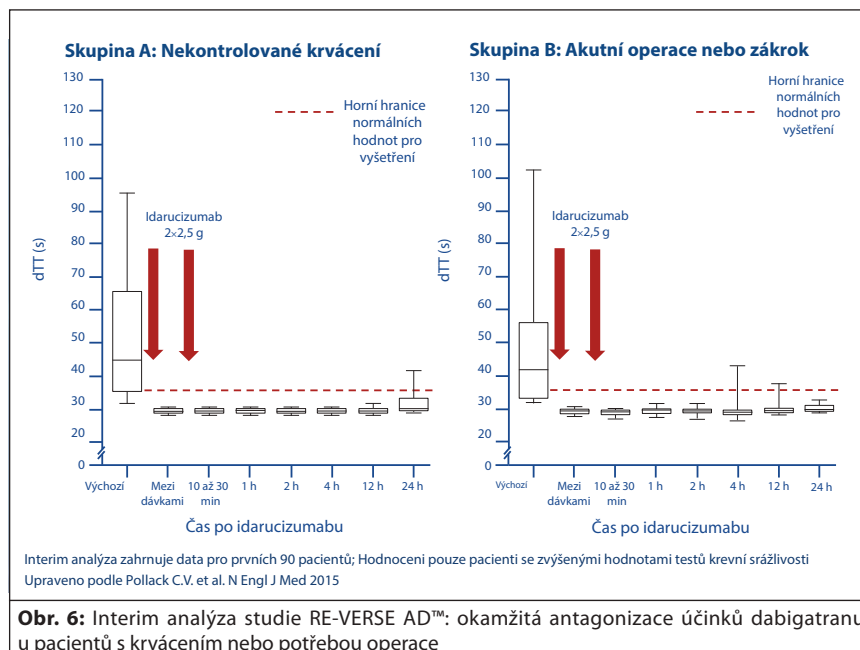
Obr. 4: RE-VERSE AD™ - multicentrická, otevřená studie fáze III s jedním ramenem

	Skupina A (n=51)		Skupina B (n=39)
Typ krvácení		Důvod operace*	
Intrakraniální	18	Disekce aorty	1
Trauma	9	Srdeční tamponáda	1
Gastrointestinální	20	Peritonitida	1
Jiný*	11	Akutní mezenterická ischemie se sepsí	2
*Jiné typy krvácení: urogenitální, epistaxe, jaterní, aortální aneurysma a disekce aorty		Zlomenina kosti	8
		Akutní cholecystitida	5
		Akutní nedostatečnost ledvin, zavedení katetru	4
		Akutní apendicitida	3
		Infekce kloubu / rány	3
		Absces (v oblasti nadbřišku, skróta)	2

†Jiné příčiny operace (každá u jednoho pacienta): akutní zhoršení aortální chlopně; obstrukce tenkého střeva; pneumotorax; pravděpodobná viscerální perforace; usklínutá pupeční kýla; lumbální punkce; gangréna levé nohy; nestabilní angina; obstrukce močové trubice; hydronefrosa

Pollack et al. NEJM 2015

Obr. 5: RE-VERSE AD™ - pacienti zařazování z důvodu závažného krvácení a nutnosti akutních zákroků



Obr. 6: Interim analýza studie RE-VERSE AD™: okamžitá antagonizace účinků dabigatranu u pacientů s krvácením nebo potřebou operace

V případě, že by se nepodařilo dosáhnout hemostatického efektu první dávkou, byla možná léčba opakovanou dávkou dalších 5 g idarucizumabu.

Z komplikací u zmíněné kohorty 90 nemocných se trombóza objevila u 5 nemocných – v jednom případě časná, ve zbylých případech příhoda pozdní, vzniká až po 6 dnech od aplikace idarucizumabu. Nutno ale zdůraznit, že žádný z těchto pacientů neměl v období vzniku trombotické komplikace žádnou antitrombotickou (antikoagulační) zajišťovací léčbu.

Z hodnocené skupiny 90 pacientů zemřelo 18 nemocných, všichni v souvislosti s progresí nebo v důsledku závažnosti základního onemocnění. Žádný v souvislosti s podáním idarucizumabu (obr. 8).

Při podávání idarucizumabu nebyly pozorovány žádné alergické projevy ani žádné jiné projevy nesnášenlivosti, žádné interakce s dalšími léky (včetně souběžně podávaných plazmatických derivátů použitých k zástavě krvácení - 11). Žádné lékové interakce či interference s potravinovými doplňky nejsou ani předpokládány.

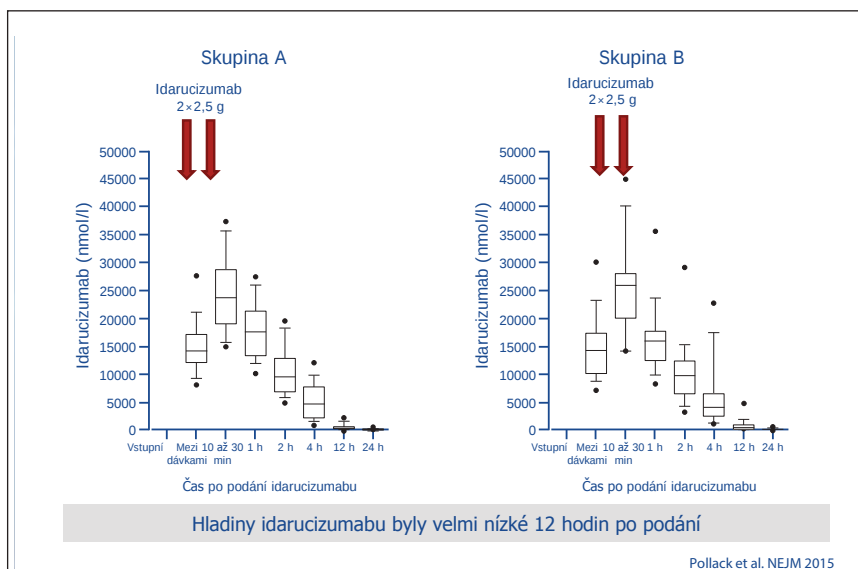
Výhodou léčby idarucizumabem je také, že je možné souběžně podávat jak hemostaticky působící plazmatické deriváty, tak naopak antitrombotické léky (většinou nízkomolekulární hepariny) a za 24 hodin po podání idarucizumabu je možno léčbu dabigatran etexilátem obnovit.

Idarucizumab je nutno skladovat za chladničkové teploty (2–8 °C) a chránit před světlem. Pokud bude lahvička otevřena, měla by být spotřebována do jedné hodiny, při stání neotevřené lahvičky při pokojové teplotě lze lahvičku použít 48 hodin. Pokud je lék vystaven světlu, musí být spotřebován do 6 hodin.

Studie RE-VERSE AD se zúčastnilo také 11 pracovišť z České republiky a bylo zařazeno 12 nemocných. Tři pacienty zařadilo i naše pracoviště – Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno.

Všichni tři pacienti byli muži, léčeni dabigatran etexilátem z důvodu naplnění kritérií indikace tromboprotekce při fibrilaci síní.

První pacient zařazený 13. 3. 2015 byl 75letý nemocný



Obr. 7: Interim analýza studie RE-VERSE AD™ - okamžitá antagonizace účinků dabigatranu u pacientů s krvácením nebo potřebou operace



18 pacientů (9 v každé skupině) zemřelo

- RE-VERSE AD™ dovoluje zařadit dokonce i těžce nemocné pacienty
- Všechna úmrtí souvisela s indexovou příhodou a komorbiditami

Věk/pohlaví	Léčebná skupina	Závažné nežádoucí příhody vedoucí k úmrtí	Dny od léčby do smrti
82/Z	B	Srdeční zástava	< 1
93/M	B	Selhání oběhového systému	< 1
88/Z	B	Hemodynamické selhání	< 1
87/Z	B	Septický šok	1
60/M	B	Sepse a šok, GI krvácení	1
60/M	A	Progresivní respirační selhání	1
77/M	A	Intrakraniální krvácení nové	1
69/M	A	Intrakraniální krvácení progresivní	2
87/M	B	Multiorgánové selhání	2
69/M	A	Intrakraniální krvácení progresivní	4
83/Z	A	Plicní edém	11
78/Z	B	Srdeční zástava	21
72/Z	B	Ischemická CMP	26
73/M	A	Městinavé srdeční selhání	30
80/M	A	Parkinsonova choroba	43
83/M	A	Celkové zhoršení zdravotního stavu	42
86/Z	A	Zápal plic	94
80/M	B	Progresivní maligní onemocnění	101

Pollack et al. NEJM 2015

Obr. 8: RE-VERSE AD™ - mortalita

1. pacient

- Muž 75 let, hmotnost 55 kg, kreatinin 74 μmol/l
- CrCl dle Cockcrofta-Gaulta 1,09 ml/s, resp. 65 ml/min.
- Pradaxa pro fibrilaci síní v dávce 2x 110 mg
- Nutnost akutního ERCP pro narůstající obstrukční ikterus u pacienta s Ca pankreatu

→ **Výsledek:** ERCP s PST bez zvýšeného krvácení, žádné AE

	před aplikací antidota	ihned po 1. lahvičce 2,5 g	10-30 min. po 2. lahvičce 2,5 g
aPTT [s]	40,1	31,0	33
aPTT-R	1,19	0,92	0,98

Obr. 9: Pacient 1, M.K. *1939, ERCP, aplikace AD 13.3.2015

2. pacient

- Muž 86 let, hmotnost 100 kg, kreatinin 92 $\mu\text{mol/l}$
- CrCl dle Cockcrofta-Gaulta 1,32 ml/s, resp. 79 ml/min.
- Pradaxa pro fibrilaci síní v dávce 2x 110 mg
- Polytrauma po dopravní nehodě

→ **Výsledek:** po aplikaci antidota zjevné krvácení ustalo do cca půl hodiny, operační výkony nebyly vstupně nutné, proběhly až s odstupem několika dní (osteosyntézy, tracheostomie)

	před aplikací antidota	ihned po 1. lahvičce 2,5 g	10-30 min. po 2. lahvičce 2,5 g
aPTT [s]	110,9	67,9	54,2
aPTT-R	3,27	2,00	1,6
PT [s]	20,2	16,2	-
PT-R	1,5	1,2	-
TT	> 180	23,6	-
Hemoclot [$\mu\text{g/l}$]	46	-	0

Obr. 10: Pacient 2, J. S. 1928, polytrauma, AD 13. 5. 2015

3. pacient

- Muž 72 let, hmotnost 82 kg, kreatinin 78 $\mu\text{mol/l}$
- CrCl dle Cockcrofta-Gaulta 1,61 ml/s, resp. 96 ml/min.
- Pradaxa pro fibrilaci síní v dávce 2x 150 mg
- Nutnost urgentní operace pro uskrínutou femorální kýlu vpravo

→ **Výsledek:** během operace bylo dle operátora lehké difúzní prosakování, po operaci již bez zvýšeného krvácení, žádné AE

	před aplikací antidota	ihned po 1. lahvičce 2,5 g	10-30 min. po 2. lahvičce 2,5 g
aPTT [s]	55,7	38,8	36,8
aPTT-R	1,66	1,16	1,1
PT [s]	17,2	15,4	15,5
PT-R	1,26	1,13	1,14
TT	> 180	24,7	24,2
Hemoclot [$\mu\text{g/l}$]	35	-	0*

Obr. 11: Pacient 3, F.Š., 1943, hernia incarc. fem. AD 15. 10. 2015

4. pacient

- Žena 89 let, hmotnost 56 kg, kreatinin 225 $\mu\text{mol/l}$; 15 diagnóz, 3 malignity
- Pradaxa pro fibrilaci síní v dávce 2x 110 mg
- Přijata pro melénu se současným zhoršením renálních funkcí při chronické renální insuficienci CKD III-IV (dle CKD-EPI)
- Aplikována ČZP, PCC, následně Praxbind®

→ **Výsledek:** krvácení z trávicího traktu zastaveno, žádné AE, pokračováno LMWH

	před aplikací antidota	po aplikaci antidota (5 g)
aPTT [s]	107,6	36,3
aPTT-R	3,18	1,16
PT [s]	91,2	13,8
PT-R	6,47	0,98
TT	> 180	25,4
Hemoclot [$\mu\text{g/l}$]	> 1000	0

Obr. 12: Pacientka, M. B., 1927, meléna, CHRI, AD 20. 3. 2016

s adenokarcinomem pankreatu, (T3N0M1, st. IV) lokálně inoperabilním, na probíhající chemoterapii. Pro narůstající obstrukční ikterus bylo nutno provést akutní ERCP s plánem sfinkterotomie Vaterské papily. Po podání idarucizumabu byl výkon do jedné hodiny od aplikace proveden, bez komplikací a pacient byl po krátkodobém podávání LMWH převeden zpět na dabigatran etexilát. Pacient byl sledován dle schématu a žádné krvácení ani trombotické příhody u něj nebyly pozorovány, ani recidiva ikteru. Pacient však 30. den sledování umírá v důsledku progresu základního onemocnění. U nemocného jsme měřili v souvislosti podáním antidota aPTT, které vykazovalo před aplikací léku hodnoty 40,1 sec a R 1,19, po první dávce 31,0 sec a R 0,92, po druhé 33,0 sec a R 0,98 (obr. 9).

Druhým pacientem byl 86letý muž přivezený pro polytrauma po dopravní nehodě v bezvědomí s mnohočetným poúrazovým krvácením. Dabigatran etexilát medikoval v redukované dávce z důvodu věku pro fibrilaci síní. Po přijetí na KARIM byla zahájena mimo jiné léčba koncentráty protrombinového komplexu a fibrinogenu. Protože se nedařilo poúrazové krvácení zastavit, proto bylo rozhodnuto o zařazení nemocného do studie a podání idarucizumabu. Do půl hodiny po jeho podání krvácení ustává, pacient je převeden na profylaxi nízkomolekulárním heparinem a v následujících dnech se podrobil chirurgickým výkonům. Po přeložení z KARIM byl nemocný po 1 měsíci hospitalizace převeden zpět na dabigatran etexilát v předchozí redukované dávce 2x 110 mg denně. Při kontrole za 3 měsíce od aplikace idarucizumabu byl bez projevů krvácení či trombózy. V laboratorním nálezu jsou před podáním idarucizumabu prodlouženy globální testy koagulace – aPTT, ale i PT, a neměřitelný trombinový čas (TT). dTT (dilutovaný trombinový čas – „Hemoclot“) – tedy specifický test pro dabigatran etexilát – měl hodnotu 46 $\mu\text{g/l}$. Po aplikaci první lahvičky 2,5 g idarucizumabu dochází ke snížení prodloužených hodnot, které je ještě výraznější po podání druhé lahvičky. Trombinový čas – před aplikací antidota neměřitelný – se normalizoval

již po podání první lahvičky 2,5 g idarucizumabu. Po podání léčebné dávky idarucizumabu (tedy 5 g) byla testem dTT zjištěna nulová hladina dabigatran etexilátu (*obr. 10*).

Třetí pacient byl přijat k urgentní operaci uskrtnuté femorální kýly vpravo. Byl léčen dabigatran etexilátem v dávce 2× 150 mg a pro závažnou polyneuropatii byl upoután na vozík. Hernioplastika proběhla za cca jednu hodinu od aplikace antidota, bez krvácení, po výkonu byl pacient jeden týden na profylaxi nízkomolekulárním heparinem a poté převeden zpět na dabigatran etexilát. Zpočátku prodloužené globální testy koagulace (aPTT, ale i PT) a neměřitelný trombinový čas byly po podání idarucizumabu korigovány a testem dTT byla zjištěna nulová hladina dabigatran etexilátu, která před podáním idarucizumabu vykazovala známky aktivity antikoagulačního účinku dabigatran etexilátu (*obr. 11*).

Pacientkou č. 4 byla již pacientka zaléčená idarucizumabem po ukončení studie. Jednalo se o polymorbidní starší pacientku ve věku 89 let, léčenou dabigatran etexilátem v redukované

dávce 2× 110 mg denně. Z celého výčtu diagnóz dominovala (mimo tři malignity) i chronická renální insuficience CKD III-IV (dle CKD-EPI), která se zhoršila dehydratací. V té době pacientka také zakrvácela do GIT a byla přijata s melénou. Po opakované aplikaci čerstvě zmražené plazmy a koncentrátu protrombinového komplexu krvácení přetrvává a v laboratoři jsou zjištěny extrémní hodnoty aPTT a dTT, a proto bylo přikročeno k podání idarucizumabu. Krvácení ustává a pacientka předána k další péči standardnímu oddělení.

Dabigatran etexilát ve studii RE-LY (7) srovnávající jeho bezpečnost s warfarinem vykazuje nižší výskyt krvácení (především těch závažných), přičemž bezpečnost jeho použití ještě dále zvyšuje i dostupnost specifického antidota, což prokazují nejen studie, ale i naše zkušenosti.

Pro aplikaci antidota, resp. pro zajištění nemocného v souvislosti s krvácením nebo rizikem krvácení existují dnes již mezinárodní (12, 13) i česká doporučení (14), která poskytují informace o základních aspektech, jež s léčbou souvisí. Samotné antidotum

je přitom k dispozici na více než 70 českých pracovištích.

Není bez zajímavosti, že se takřka současně objevují dvě skupiny antitrombotických léků, na které odborná veřejnost netrpělivě čekala a které spojuje vedle základního požadavku protisrážlivého účinku hned několik aspektů: perorální podání, pominutí nutnosti sledování účinku léku laboratorní kontrolou za účelem úpravy jeho dávkování. Doporučena je u obou léků paušální dávka. Zásadním rozdílem mezi oběma léky je odlišnost místa dominantního účinku každého z obou preparátů v procesu krevního srážení. Výše zmíněné vyvolává v každém případě logický požadavek vzájemného srovnání. Zde se však opíráme o výsledky dnes již četných studií a také výsledky registrů pacientů léčených NOAC a vybíráme v soulase s požadavkem individualizace léčby pro konkrétního nemocného to nejlepší. Nově předkládanými doporučenými postupy ACCP z tohoto roku jsou NOAC (DOAC) upřednostňována před warfarinem (15).

LITERATURA

- Guyatt GH, Gutterman DD, Schünemann HJ for the ACCP Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ED:ACCP Guidelines. Chest 2012; 141(2)(Suppl):7S-47S.
- Crowther M.A., Warkentin T.E.: Bleeding risk and management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood, 2008; 111: 4871-4879.
- Arora UK, Dhir M: Adjunctive Therapy: Direct trombin inhibitors (part 1 of 2). J Invasive Cardiol 2006, January 22.
- Steffel J., Luscher TF Vitamin K antagonists. Ready to be replaced? Hämostaseologie, 2012; 32: 249-257.
- Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Hantel S, Feuring M, Kreuzer J Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. Thromb Haemost 2015; 114: 150-157.
- Fujino T, Yamazaki Y, Yamazaki A, Kabuki T, Kiuchi S, Kobayashi K, Yamazaki J, Ikeda T Efficacy of Dabigatran for Dissolving Deep Vein Thromboses in Outpatients With a Deteriorated General Condition. Int Heart J 2015; 56: 395-399.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L: Newly identified events in the RE-LY trial Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. N Engl J Med 2010 4; 363(19):1875-6.
- Mismetti P, Laporte S New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010; 8/4: 621-626.
- Baglin T, Hillarp A, Tripodi A et al Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2013; 11: 756-760.
- Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, Huisman MV, Hylek E, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke F, Stangier J, Steiner T, Wang B, Weitz JI Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. Thromb Haemost 2015; 114: 198-205.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. F Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011; 124: 1573-1579.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kichhof PEHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary, Eur Heart J 2013; 1-13.
- Levy H., Ageno W., Chan NC, Crowther M, Verhamme P and Weitz I for the subcommittee on control of anticoagulation When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH, J Thromb Haemost 2016; 14: 623-7.
- Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, Michalcová J, Kudrnová Z, Malíková I Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu J.E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. Vnitřní lékařství. 2015; 61(6): 537-546.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, MD; Woller SC, Moores L Antithrombotic Therapy for VTE Disease, CHEST 2016; 149(2):315-352.

Kombinační léčba pacienta s rezistentní hypertenzí aneb „5 let s Twynstou“

Kazuistika vybrána kolektivem autorů:

MUDr. Petra Vysočanová, Ph.D., doc. MUDr. Jitka Seidlerová Mlíková, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

Pacient, 66let, byl v září 2010 odeslán na speciální pracoviště pro léčbu hypertenze pro těžkou, rezistentní arteriální hypertenzi. S hypertenzí se léčil od roku 2000, vyzkoušel řadu léčiv, ale nedařilo se dosáhnout uspokojivé kompenzace krevního tlaku. Primární terapie odpovídala trendům tehdejší doby, dnes by zajiště vypadala jinak.

V době naší první klinické kontroly užíval pacient denně 5 mg cilazaprilu, 12,5 mg hydrochlorothiazidu a 5 mg amlodipinu. V ordinaci jsme mu naměřili tlak 180/80 mm Hg (průměr 2. a 3. měření). Následně byla proto indikována další vyšetření, která vyloučila sekundární etiologii hypertenze. Vzhledem k vysokým hodnotám krevního tlaku byla navýšena dávka amlodipinu na 10 mg denně a do medikace byl přidán rilmenidin 2x 1 mg, který musel být v zápětí snížen pro nespavost na 1 tabletu denně ráno. Následně byl pro přetrvávající vyšší hodnoty TK přidán do medikace metoprolol sukcinát 100 mg 1x denně.

Nadále však trvala neuspokojivá kompenzace hypertenze, doma při selfmonitoringu pacient naměřil systolický TK až 180 mm Hg, v ordinaci byl krevní tlak 163/80 mm Hg. V únoru 2011 byly proto cilazapril a hydrochlorothiazid zaměněny za kombinaci perindopril 8 mg s 2,5 mg indapamidem denně a následně do kombinace přidán ještě spironolakton v dávce 25 mg denně.

Tato kombinace vedla k dosažení velmi dobré kompenzace. V září 2011 byl průměrný TK v ordinaci 134/80 mm Hg a průměrný 24 hod. tlak při ambulantním monitorování 128/71 mm Hg. Ale pacient při kontrole udával, že jej často obtěžuje svědění kůže a někdy mívá pocit, že mu „narostou šupiny“. Vyslovil také přání,

amlodipin 10 mg	0-0-1	9/2011	Twynsta 80/10 mg	1-0-0
rilmenidin 1 mg	0-0-1		hydrochlorothiazid 25 mg/	
perindopril 8 mg/			amilorid 2,5 mg	1-0-0
indapamid 2,5 mg	1-0-0		spironolakton 25 mg	1-0-0
metoprolol 100 mg	1-0-0		metoprolol 100 mg	1-0-0
spironolakton 25 mg	1-0-0			

Obř. 1: Schematické znázornění změny medikace v září 2011

že by preferoval užívání co nejnižšího počtu léků na léčbu krevního tlaku. Vyslovili jsme podezření, že by svědění kůže mohlo být nežádoucím účinkem užívaného rilmenidinu. Lék jsme proto vysadili a provedli úpravu a zjednodušení medikace. (obr. 1)

Na příští kontrole v prosinci 2011 přetrvávala velmi dobrá kompenzace hypertenze. Pacient měl po upravené medikaci průměrný domácí TK 119/70 mm Hg a v ordinaci 127/66 mm Hg. Večer býval pacient unavený a nadále přetrvávalo svědění kůže, zejména v oblasti pod kolena a distálně na mediální straně stehna, kde bylo přítomno mírné zarudnutí s lehkou hyperskvamací kůže. Pacientovi proto bylo doporučeno vysazení metoprololu a spironolaktonu. V medikaci byla ponechána pouze Twynsta 80/10 mg

tlak v ordinaci 129/72 mm Hg. Proto byla ponechána tato léčba beze změny. Při této léčbě v roce 2013 přetrvávaly stabilní hodnoty tlaku. V září stejného roku měl pacient při ambulantním monitorování 24hodinový průměrný TK 130/67 mm Hg a tlak v ordinaci 134/70 mm Hg. Počátkem roku 2014 došlo k mírné akceleraci hypertenze, pacient měl průměrný domácí TK při týdenních měřeních 145/81 mm Hg a 138/82 mm Hg, tlak v ordinaci 145/72 mm Hg. V léčbě byla ponechána Twynsta 80/10 mg (1-0-0) a zdvojnásobena dávka diuretika záměnou amilorid 2,5 mg/hydrochlorothiazid 25 mg na amilorid 5 mg/hydrochlorothiazid 50 mg (1-0-0).

U pacienta přetrvává velmi dobrá kompenzace hypertenze od roku 2014 až do současnosti v roce 2016.

Twynsta 80/10 mg	1-0-0	12/2011	Twynsta 80/10 mg	1-0-0
hydrochlorothiazid 25 mg/			hydrochlorothiazid 25 mg/	
amilorid 2,5 mg	1-0-0		amilorid 2,5 mg	1-0-0
spironolakton 25 mg	1-0-0			
metoprolol 100 mg	1-0-0			

Obř. 2: Schematické znázornění změny medikace v prosinci 2011

a amilorid 2,5 mg/hydrochlorothiazid 25 mg. (obr. 2)

Po vysazení metoprololu a spironolaktonu zcela zmizel exantém pod kolena. Pacient se při příští kontrole cítil subjektivně výrazně lépe a neudával žádné potíže. V únoru 2012 byl jeho průměrný domácí tlak 133/77 mm Hg,

Při poslední kontrole v naší ordinaci v březnu 2016 měl pacient tlak 129/69 mm Hg a průměrný krevní tlak doma při selfmonitoringu 132/79 mm Hg. Pacient zůstává subjektivně zcela bez potíží a s léčbou je maximálně spokojen.

Konference České společnosti pro hypertenzi

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Ve dnech 1.–3. 10. 2015 se konala v Mikulově XXXII. konference České společnosti pro hypertenzi, XXIV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie a XX. konference pracovní skupiny Srdečního selhání České kardiologické společnosti. Konference probíhala v příjemném prostředí mikulovského zámku, v reprezentačním sále, a sesterská sekce pak v nádherné Sala terrena. Krásné podzimní počasí podtrhlo výbornou atmosféru a úchvatné výhledy na Svatý kopeček, Kozí hrádek a vinice široce rozprostřené v okolí Mikulova.

Záštitu nad akcí přijala celá řada významných osobností: hejtman Jihomoravského kraje JUDr. Michal Hašek, starosta města Mikulova Rostislav Košťál, děkan Lékařské fakulty Masarykovy univerzity profesor MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Na konferenci bylo zaregistrováno 400 lékařů, 80 sester, zaznělo 69 lékařských přednášek, 17 sesterských přednášek a posterová sekce s výsledkovými sděleními mladých hypertenziologů.

Hypertenze stále patří k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním

a dosažení cílových hodnot krevního tlaku nám stále dělá velké problémy. Konference přispěla k seznámení se s novinkami v diagnostice a léčbě vysokého krevního tlaku a při vzájemné výměně názorů a nových poznatků doufejme, že přispěje ke zlepšení péče o hyperteniky v klinické praxi. Bloky preventivní kardiologie byly věnovány depresi jako rizikovému faktoru kardiovaskulárních onemocnění a přístupu k ovlivňování hlavních rizikových faktorů. Blok srdečního selhání byl hojně navštíven a zazněla zde vyzvaná přednáška profesor Špinara o skórovacím systému v kardiologii. Součástí odborného programu je sesterská sekce, kde se stále zvyšuje nejen počet účastníků, ale především odborná úroveň. Zájem o přednášky převyšuje kapacitu programu, a proto pořádáme posterovou sekci s aktivní diskuzí. Do programu se vrátil blok experimentálních prací z oblasti hypertenze. Jeden blok byl věnován hypertenzi u dětí a jeden blok Slovenské hypertenzní společnosti. V rámci slavnostního bloku byly uděleny ceny ČSH za nejlepší publikovanou originální práci v období 2014–2015, dále slavnostní přednáška profesorky Cífkové s názvem „Hypertenze a CMP“. Ze zahraničních hostů

přednesl vyzvanou přednášku profesor Pacák, významný odborník v problematice feochromocytomu z USA s názvem „Nový syndrom feochromocytom – polycytémie: klinická manifestace, genetika a patogeneze“. V sekci HOT LINES zazněly výsledky recentně publikovaných studií a to nejen z oblasti hypertenze. Věřím, že každý z účastníků si našel téma či přednášku, která byla pro něho užitečná.

Generálním sponzorem byla firma Servier a hlavními sponzory Bayer HealthCare a Boehringer Ingelheim. Dále tuto konferenci podpořilo 19 vystavovatelů a 10 mediálních partnerů. Všem patří dík, protože bez jejich pomoci bychom tuto úspěšnou akci nemohli pořádat. Klidné a bezproblémové zajištění konference bylo na firmě Meritis s.r.o., která již tradičně zajišťuje naše akce na Moravě.

Doufám, že se konference líbila, že jsme strávili v Mikulově příjemné chvíle a po odborné stránce konference přispěla ke zlepšení péče o hypertenzní pacienty.



Obr. 1: Členové výboru České společnosti pro hypertenzi společně s prof. K. Pacákem

XXXIII. konference České společnosti pro hypertenzi

XXV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS

XXI. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS



6. – 8. října 2016
Český Krumlov

www.gsymposion.cz

XIX. kongres o ateroskleróze ve Špindlerově Mlýně na sklonku roku 2015

Souhrn

Kongresy České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) se tradičně věnují jak souhrnu nejnovějších poznatků v oboru, tak prezentování původních výzkumných prací českých autorů, což z nich činí do velké míry i kongresy vědecké. O tom, že preventivní kardiologie je dnes bezpochyby atraktivní obor – což je jediné dobře, protože kardiovaskulární (KV) choroby jsou stále vedoucí příčinou úmrtí ve vyspělých zemích, svědčí o tom i loňská hojná účast ve Špindlerově Mlýně.

Proč se vlastně v době internetu, facebooku či webcastů scházet osobně na jednom místě? Pro to má předseda ČSAT doc. Vrablík hned několik pádných argumentů: „*Někdy se ta nejlepší vědecká či klinická spolupráce dohodne o přestávce na chodbě, ve výtahu nebo při dobrém obědě. Některé užitečné klinické nebo vědecké záležitosti nás napadnou až při přednášce těch, kteří toho museli přečíst – a někdy i prožít – mnohem více než my, aby o tom mohli přednášet. Také je skvělé se při našich přednáškách nechat okamžitě korigovat a inspirovat kolegy podobného zaměření. Proto letos ve Špindlerově Mlýně hostíme i odborníky z České obezitologické společnosti ČLS JEP. A na závěr roku není konečně vůbec špatné potkat se s kolegy a zároveň přáteli, kteří čelí podobným pracovním problémům, získat radu, jak je řešit, nebo si alespoň přechodně ulevit jejich vzájemným sdílením.*“

Ve Špindlerově Mlýně jsou však každoročně na programu i další důležité body: probíhá Valná hromada a schůze výboru ČSAT, druhý kongresový den se koná pracovní oběd spolupracovníků projektu MedPed, tedy center, která mají v péči pacienty se závažnými geneticky podmíněnými poruchami lipidového metabolismu, jako je především familiární hypercholesterolemie.

Laureáti výročních cen ČSAT

Výroční kongres je také příležitostí pro vyhodnocení soutěží vyhlášených odbornou společností. Tradiční je Cena České společnosti pro aterosklerózu za nejlepší publikovanou původní práci za uplynulý rok. Komise ČSAT letos zhodnotila celkem sedm zaslaných prací a vybrala tři, které získaly ocenění spojené s peněžitou odměnou v rozpětí 10 000–30 000 Kč. První místo získal MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D., za práci *Impact of General and Central Adiposity on Ventricular-Arterial*

Aging in Women and Men (JACC Heart Fail. 2014 Oct; 2(5): 489–99), druhé místo Ing. Vojtěch Škop, Ph.D., za práci *Positive Effects of Voluntary Running on Metabolic Syndrome-Related Disorders in Non-Obese Hereditary Hypertriglyceridemic Rats (PLoS ONE 2015; 10(4): e0122768)* a třetí místo obsadila MUDr. Alena Krajčoviechová za práci *Tobacco Smoking Strongly Modifies the Association of Prothrombin G20210A with Undetermined Stroke: Consecutive Survivors and Population Based Controls (Atherosclerosis 2015; 240: 446–452)*. Jak již bylo řečeno, kongres ČSAT je do velké míry vědecký, proto nechyběla ani posterová sdělení, kterých bylo letos přijato 28, s moderovanou diskusí. O aktivní odpočinek účastníků kongresu se postaral MUDr. Martin Matoulek, Ph.D., jenž připravil v okolí Špindlerova Mlýna hned několik tras pro nordic walking. Je potvrzeno, že pohyb je klíčovou součástí nefarmakologických opatření v boji proti civilizačním onemocněním včetně dyslipidemií. A kdo jiný než lipidologové by měli jít ostatním příkladem.

LDL princip je potvrzen, na řadě je zkoumání remnantních aterogenních částic

Rok 2015 byl v preventivní kardiologii, resp. lipidologii, opravdu mimořádný. Připomeňme nové analýzy výsledků významné studie IMPROVE-IT, která s konečnou platností etablovala někdejší LDL hypotézu na LDL princip a potvrdila roli nestatinového hypolipidemika ezetimibu ve snižování koncentrace LDL-cholesterolu a KV rizika. Dále byly v EU schváleny přelomové léky pro pacienty se závažnými hypercholesterolemii – inhibitory PCSK9 evolokumab a alirokumab. A v neposlední řadě přibýlo poznatků

o roli dalších částic lipidového spektra při vzniku aterosklerózy.

Úvodní přednáška XIX. kongresu o ateroskleróze na téma Co bylo, jest a (co ještě) bude důležité v oblasti aterosklerózy patřila předsedovi pořádající České společnosti pro aterosklerózu doc. MUDr. Michalu Vrablíkovi, Ph.D., ze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Připomněl, že existuje obrovské množství dat o tom, že snižování koncentrací LDL-cholesterolu skutečně vede ke snižování kardiovaskulárního (KV) rizika, KV příhod a mortality – a naopak že vysoké koncentrace LDL-cholesterolu vedou k rozvoji aterosklerózy a KV příhod. K tomuto poznání v posledních letech přispěly i genetické studie, které potvrdily, že snížení koncentrace LDL-cholesterolu během života má pronikavý úměrný efekt na riziko cévních komplikací. Např. genetické varianty v genu proprotein konvertáza subtilisin/kexin (PCSK9) byly identifikovány jako ty, které nejvíce ovlivňují koncentrace LDL-cholesterolu a tím i celoživotní riziko KV onemocnění. Účinek statinů na snížení rizika je dobře znám, ale teprve nedávno se prokázalo, že tutéž úlohu plní i blokáda intestinální absorpce cholesterolu ezetimibem. Na základě výsledků studie IMPROVE-IT se dosavadní LDL hypotéza transformovala v LDL princip „*čím níže, tím lépe*“. To znamená, že čím větší snížení LDL-cholesterolu je dosaženo, tím větší je snížení kardiovaskulárního rizika. Platí to jak pro statinovou, tak nestatinovou terapii. „*Kromě LDL-cholesterolu máme ale i další lipoproteiny, které jsou aterogenní a všechny obsahují ApoB. I tyto částice hrají klíčovou roli v procesu aterosklerózy. Vystupují do popředí především v postprandiálním stavu, v němž se většina populace vyspělých zemí nachází po většinu bdělého dne,*“ upozornil

doc. Vrablík. U predisponovaných jedinců může v postprandiálním stavu docházet ke zmnožení nebezpečných remnantních lipoproteinů úměrně tomu, jak narůstá koncentrace triglyceridů. „U osob s triglyceridemií vyšší než 5 mmol/l je koncentrace cholesterolu neseného remnantními lipoproteiny poměrně významnou frakcí celkové hypercholesterolémie,“ připomněl doc. Vrablík a dodal, že remnantní lipoproteiny jsou důležitým dodavatelem cholesterolu pro růst aterosklerotické léze. Pronikají endoteliální bariérou a mohou se přes scavengerové receptory dostávat do nitra makrofágů, kde umožňují vznik pěnových buněk. Letos byly publikovány práce prokazující, že remnantní cholesterol je prediktorem KV onemocnění, a že dokonce lépe než samotný LDL-cholesterol predikuje celkovou mortalitu. Platí, že čím vyšší je remnantní cholesterol, tím vyšší je celková mortalita. Koncentrace remnantního cholesterolu se nedá snadno změřit, protože dosud není ustaven žádný univerzální způsob měření. „Dánové však navrhli jednoduchou kalkulaci podobnou výpočtu non-HDL-cholesterolu: od hodnoty celkového cholesterolu odečteme HDL-cholesterol a LDL-cholesterol měřený přímo. Výsledkem je hodnota remnantního cholesterolu,“ doporučil doc. Vrablík.

Antiaterogenní HDL-cholesterol aktuálně

Docent Vrablík přirovnal HDL částici k chameleonu, protože se může chovat jak proaterogenně, tak i antiaterogenně. „Úloha HDL částic v predikci kardiovaskulárního rizika je problematická, zdá se, že ji na rozdíl od LDL-cholesterolu nebo triglyceridů nijak nezpřesňuje. Když přidáme HDL k vypočítávání cévního rizika podle modelu SCORE, k čemuž jsme zhusta nabádání, zjistíme, že naše výpočty se nikterak nezpřesní ve srovnání s modelem, který HDL nezohledňuje,“ konstatoval přednášející. Nedávná práce prezentovaná na sjezdu American Heart Association (AHA) v Orlandu uvedla na datech z kanadských studií s více než 600 000 analyzovaných osob, že vztah mezi cévním rizikem a koncentrací HDL-cholesterolu lze vyjádřit křivkou ve tvaru písmene »J«. Nejnižší riziko u mužů i u žen leží v hodnotách HDL-cholesterolu

v rozmezí 1,4–1,8 mmol/l. Naopak osoby s koncentracemi nad 2,4 mmol/l mají vysokou KV i onkologickou mortalitu a celkovou úmrtnost. „SHDL-cholesterolem se to tedy má jinak, než jsme si dosud mysleli. Vysoké hodnoty nás automaticky nechrání a dostáváme se do éry, kdy budeme hledat optimální koncentraci vysoce funkčních HDL částic,“ shrnul situaci kolem HDL-cholesterolu doc. Vrablík. S tím souvisí i otázka ovlivňování HDL-cholesterolu. Stále méně se hovoří o inhibitech proteinu CETP (cholesterylester transfer protein), ačkoli stále běží studie REVEAL s anacetrapibem a hledají se i další molekuly ze skupiny inhibitorů CETP, které by zvyšovaly koncentrace HDL-cholesterolu až o 180 % a současně snižovaly LDL-cholesterol. Jak podotkl doc. Vrablík, šance, že by se inhibice CETP dostala do klinické praxe jako průlomový koncept, je malá. Své poslední slovo však zatím neřekl ani **ezetimib**, ani **fibráty**. Například data z poslední doby s fenofibrátem vypovídají, že pokud je koncentrace LDL-cholesterolu relativně kompenzovaná, ale přetrvávají vysoké koncentrace remnantních lipoproteinů s elevací non HDL částic cholesterolu, přináší fenofibrát v kombinaci se simvastatinem nejvyšší zisk.

Zaměření současné lipidologie na remnantní částice je zřejmé: v laboratořích se líhne revoluční, byť staronový koncept **agonizace PPAR alfa** (peroxisome proliferators-activated α -receptors – α -receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů). Léčba novou experimentální látkou s označením **K877** snižuje koncentrace remnantních lipoproteinů a jimi neseného cholesterolu (překvapivě za současného zvýšení LDL-cholesterolu), přičemž výsledkem je snížení srdečně-cévního rizika. Ale i v klinické praxi již lze intervenovat účinněji než dosud: příkladem je **lomitapid**, látka, která blokuje lipidaci všech částic, tedy i non-LDL remnantních částic. Může být přínosem u závažných případů, např. u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolémií. Nevýhodou lomitapidu je horší dostupnost, protože nemá stanovenou úhradu od zdravotních pojišťoven. Světem samozřejmě hýbe **biologická**

léčba hypercholesterolémie. Patří sem **anti-sense terapie mipomersenem** (která je schválena jen v USA) a **inhibice PCSK9**. Obě terapie dramaticky snižují koncentrace LDL-cholesterolu, ale také non-HDL-cholesterolových částic, apoB, aterogenního lipoproteinu (a) a triglyceridů. Výskyt nežádoucích účinků je srovnatelný s placebem a většina pacientů dosahuje ambiciózních cílových hodnot. Velice slibné jsou výsledky prvních metaanalýz, podle nichž po léčbě inhibitory PCSK9 klesají koncentrace LDL-cholesterolu u pacientů s familiární hypercholesterolémií, ale i u dalších obtížně léčitelných osob až o 70 %. To by znamenalo velký terapeutický průlom, protože až 80 % osob v sekundární prevenci stále nedosahuje cílových hodnot. Podle metaanalýz inhibice PCSK9 rovněž významně snižuje výskyt KV příhod a KV mortalitu, a to již po relativně krátké době léčby. Poslední slovo k tomuto zásadnímu ukazateli vyřknou mortalitní studie, které zatím probíhají. V ČR jsou od loňského roku (2015) schváleny dva inhibitory PCSK9, **evolokumab** a **alirokumab**. Za zmínku související s pohledem do blízké budoucnosti pak stojí koncept **umličování RNA**. Tento způsob léčby by měl zabránit translaci genu pro PCSK9 a stačilo by ji podávat podkožně jednou za tři až čtyři měsíce. Umlčování RNA by mělo ovlivňovat koncentrace cholesterolu podobně jako podávání monoklonálních protilátek.

Diabetogenní účinky statinů aneb situace není tak horká, jak vypadá

Vliv léčby statiny na vznik diabetu je stále velice diskutované téma. V odborné literatuře i v laických médiích se periodicky objevuje, nouze není především o jednostrannou interpretaci této problematiky, jež vyznívá v důsledku tak, že miliony pacientů jsou ohroženy diabetem kvůli léčbě statiny. Jak je to doopravdy, to se rozhodl ve Špindlerově Mlýně vysvětlit prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., primář oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně.

Metaanalýzy klinických statinových studií skutečně potvrzují, že silnější statiny, jako atorvastatin, simvastatin nebo rosuvastatin, zvyšují riziko nově

vzniklého diabetu aproximativně o devět procent. Podle prof. Sošky však studie ani metaanalýzy neodpovídají na zásadní otázku, jak se měnila glykémie pacientů v průběhu sledování. „Po dlouhém pátrání jsem našel studii, která analyzovala registrová data od více než 340 000 pacientů, z nichž 70 000 užívalo statiny a 20 000 mělo už v době zahájení studie diabetes. Zjistilo se, že u osob, které diabetes neměly, se glykémie při léčbě statiny zvýšila o 0,39 mmol/l. U těch, co diabetes neměly a statiny neužívaly, se zvýšila o 0,28 mmol/l. Na účet statinů tak připadá zvýšení glykémie o pouhou jednu desetinu mmol/l,“ vysvětlil prof. Soška a dodal, že u pacientů, kteří již diabetes měli, se při léčbě statiny glykémie zvýšila o 0,4 mmol/l. Jinými slovy lze říci, že statiny sice zvyšují glykémii, ale ne o mnoho (asi o jednu až pět desetin mmol/l). Podle slov prof. Sošky jde o zvýšení glykémie, které u pacientů s diabetem, pokud je zaznamenáno, obvykle ani nevede ke změně léčby diabetu. Dalším argumentem je analýza studie JUPITER, v níž byli srovnáváni pacienti v primární prevenci léčení buď rosuvastatinem 40 mg, nebo placebem. Bylo zjištěno, že osoby, které měly již v době zahájení studie prediabetes, metabolický syndrom či byly jinak rizikové, zaznamenaly během statinové léčby 28 % nárůst rizika nově vzniklého diabetu. Ovšem ve skupině osob, které na počátku sledování neunesly žádné rizikové faktory pro diabetes, vznik diabetu zaznamenán nebyl. Jiná analýza studie JUPITER ukázala, že jak osoby na léčbě rosuvastatinem, tak ty, které rosuvastatin neužívaly, onemocněly diabetem, pokud již v době zahájení studie měly prediabetes (tedy hodnoty glykémie nalačno od 5,6 mmol/l). „Při léčbě statiny se tedy dělo to, že osoby v prediabetu překročily arbitrární hodnotu 7 mmol/l a byly diagnostikovány jako nemocní s diabetem. Že to ale zásadně změnilo jejich prognózu, je málo pravděpodobné...,“ myslí si prof. Soška. Statiny tedy pouze urychlily nástup diabetu, časově vzato podle výsledků studie JUPITER přibližně o pět týdnů, u pacientů, kteří by stejně vzhledem ke svým rizikovým faktorům k diagnóze diabetu dospěli. Podle přednášejícího je tedy tvrzení, že statiny způsobují diabetes, poněkud zavádějící. Příkladem podobně matoucí interpretace výsledků může být i letos publikovaná finská studie,

kteřá poukázala na 46% nárůst diabetu u pacientů léčených statiny. „Tento nárůst představuje ovšem jen relativní rizika, ve skutečnosti pouze tři osoby ze dvou stovek sledovaných diabetes dostaly. Studie byla navíc poznamenána řadou limitací – například byla observační a obě srovnávané skupiny pacientů měly odlišné charakteristiky,“ vysvětlil prof. Soška a doplnil, že podle vstupní glykémie osob, které užívaly statiny (6,1 mmol/l), skoro všechny spadaly do kategorie prediabetu. Dalším metodologickým nedostatkem studie bylo to, že vyšetření na přítomnost diabetu byla jiná v úvodu studie a jiná na konci sledování, kdy přibyl jako parametr glykovaný hemoglobin, který pokud by byl použit již na začátku jako vstupní kritérium, by ze studie přímo vyloučil velkou část pacientů. Lze tedy shrnout, že statiny jen těžko způsobí diabetes u pacienta, který pro toto metabolické onemocnění nemá předpoklady v podobě rizikových faktorů včetně prediabetu. Léčba statiny může způsobit zvýšení glykémie asi o 0,1–0,5 mmol/l. Tento nárůst zřejmě nemá výraznější dopad na KV riziko – vysoce rizikovým osobám léčba statiny jen o několik málo týdnů urychlí překročení arbitrární hranice pro diagnózu diabetu ve srovnání se situací, kdy by tyto osoby statiny neužívaly.

Prevence KV onemocnění ve světle studie VATARO

„Žijeme v době medicíny založené na důkazech a výsledky klinických studií hýbou tím, co každodenně v praxi děláme. Je to pro nás velice přínosné, ale měli bychom si uvědomovat, že součástí »evidence-based medicine« jsou i názory odborníků a vlastní klinická zkušenost a rozvaha,“ uvedla svou přednášku o výsledcích studie z reálné klinické praxe MUDr. Michaela Šnejdrlová, Ph.D., ze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Dodala to, co si přý klinici běžně uvědomují: randomizované kontrolované studie poskytují důležitá data o výsledcích léčby, která není možné nasbírat a vyhodnotit v klinické praxi, na druhou stranu jde ale o informace, které byly získány zpravidla u velice selektované populace nemocných, jež tvoří jen malou část pacientů ve skutečných ordinacích. „Proto jsme realizovali studii VATARO dokumentující léčbu a její výsledky v reálné klinické praxi. Vychází

ze studie VARO, která sledovala téměř tři tisíce pacientů léčených **valsartanem**, **amlodipinem** a **rosuvastatinem**. Polovina nemocných byla v primární, druhá polovina v sekundární prevenci. Výsledky studie VARO prokázaly, že kardiovaskulární riziko dále snižovat lze a že v praxi stále existuje prostor pro zlepšení,“ řekla MUDr. Šnejdrlová. Navazující studie VATARO vyměnila doporučenou (nikoli přikázanou) léčbu valsartanem za **telmisartan**. Amlodipin a rosuvastatin byly ponechány. Část pacientů, pokud pokračovala ze studie VARO, nadále užívala valsartan. Sledovány byly běžné ukazatele, jako např. krevní tlak, puls, hmotnost, lipidogram a glykémie. KV riziko bylo hodnoceno bazálně, po třech a šesti měsících. Pacientů byly přibližně 3 000 a dvě třetiny z nich byly léčeny v rámci primární KV prevence. „Během krátké doby, tedy již po třech měsících léčby, se podařilo statisticky významně upravit hodnoty lipidů a krevního tlaku a byl zaznamenán signifikantní pokles skóre kardiovaskulárního rizika po třech i po šesti měsících,“ shrnula hlavní poznatky studie VATARO přednášející. Dodala, že pacienti, kteří pokračovali ze studie VARO do VATARO, dosáhli ještě většího zlepšení, což pravděpodobně svědčí o příznivém vlivu edukace jak samotných nemocných, tak lékařů. Lze tedy konstatovat, že výsledky z reálné klinické praxe jsou povzbudivé: **kardiovaskulární riziko je možné dostupnými prostředky stále (a relativně rychle) účinně snižovat**. Jako hlavní překážky dosahování kompenzace autoři zmiňují nedostatečnou kompliance na straně pacienta, na straně lékaře pak méně důslednou edukaci nemocných a méně důslednou léčbu. Rezerva je např. v nasazování maximálních dávek léků či ve využívání kombinované léčby.

AM Review speciál
19. kongres o ateroskleróze
příloha AM Review 26/2015

ŠOBRŮV DEN

XXX. konference o hyperlipoproteinémiích

pořádá
Centrum preventivní kardiologie
3. Interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze
a
Česká společnost pro aterosklerózu

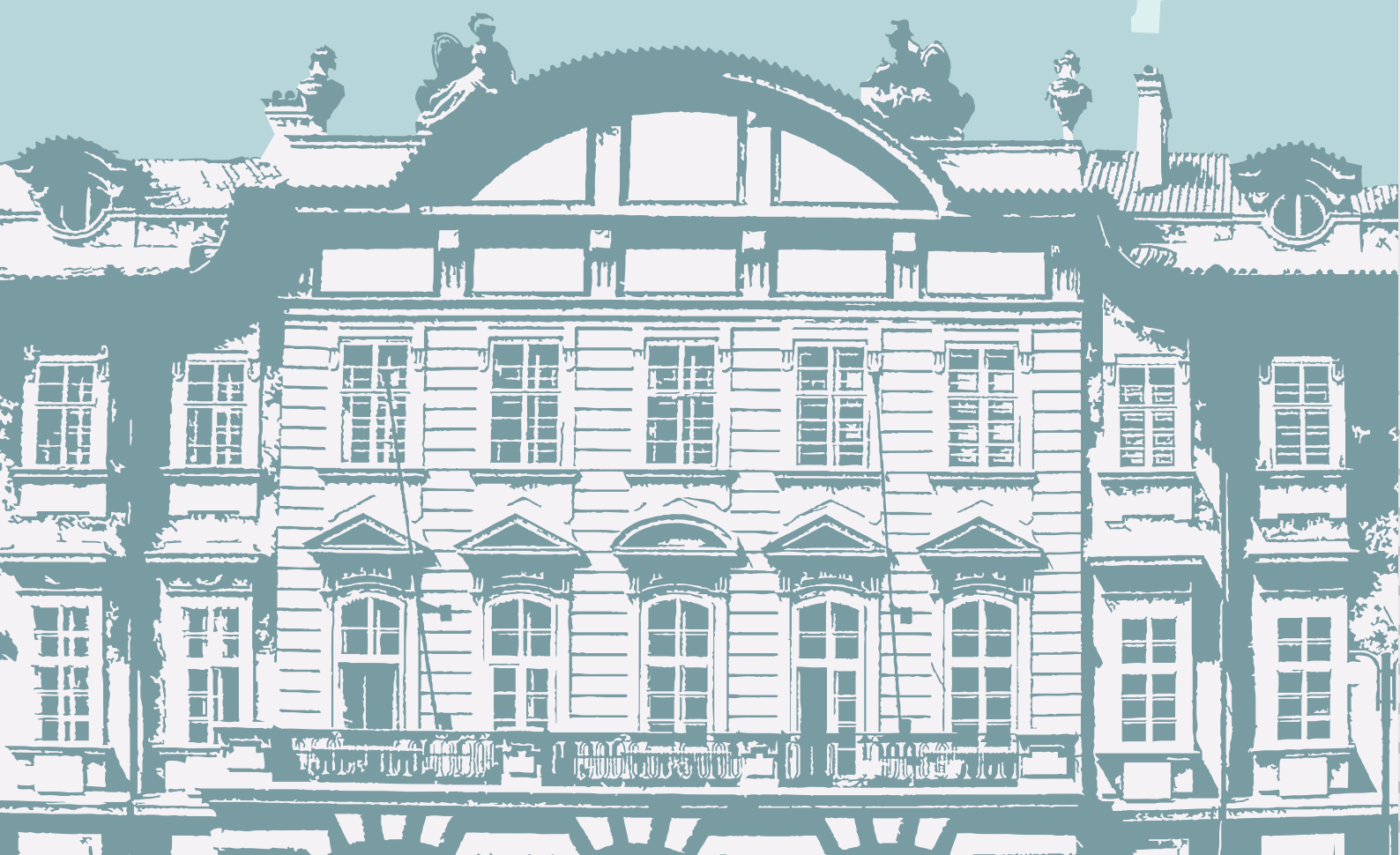
8. června 2016

Lichtenštejnský palác,
Malostranské náměstí 13, Praha 1



ČSAT

Česká společnost pro aterosklerózu





Dovolujeme si Vás pozvat na

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

21. – 24. 9. 2016

BRNĚNSKÉ VÝSTAVIŠTE, PAVILON E

B | R | N | O



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

www.meritis.cz/kongrescis2016