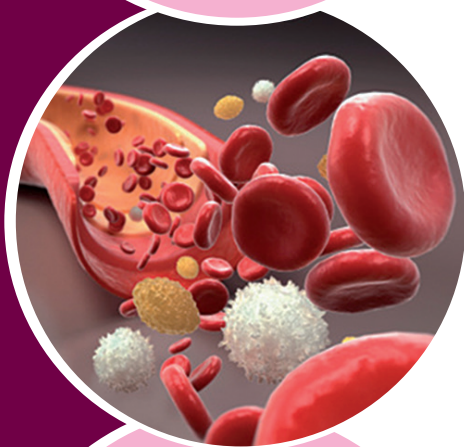


Hypertenze &

kardiovaskulární
prevence



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

02
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. Aleř Linhart, DrSc. prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc. prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc. doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.
Vydavatel:	TARGET – MD s.r.o. Sokolovská 899/234 190 00 Praha 9
Grafická úprava:	TARGET – MD s.r.o.
Ročník:	5.
Číslo:	2
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 HOPE-3 – hlavní výsledky
H. Rosolová4
- Studie HOPE-3 – antihypertenzní léčba (stručný komentář)
J. Widimský jr.6
- Výsledky studie LEADER
M. Flekač8
- Studie EUROPA a ASCOT znovu přepisují léčbu
J. Špinar 13
- Studie VICTORY: Stručná prezentace hlavních výsledků
J. Widimský jr. 17
- Empagliflozin a srdeční selhání
J. Vítovec 19

Doporučení a praktické postupy

- Praktický postup České společnosti pro hypertenzi:
Měření krevního tlaku 1. část: Obecné principy
A. Linhart 24
- Praktický postup České společnosti pro hypertenzi:
Měření krevního tlaku 2. část: Měření krevního tlaku v ordinaci
J. Ceral 28
- Jak přistupovat k pacientům s náhodně zjištěným tumorem nadledviny?
T. Zelinka 34

Přehledy a stanoviska

- Význam compliance pacienta při léčbě hypertenze
B. Štrauch 38
- Komentář ČSAT ke konsenzu EAS s tematikou lipoproteinů s vyšším obsahem triglyceridů a HDL cholesterolu z roku 2011 s doplňujícími poznámkami z hlediska nových poznatků
J. Piňha 43
- Souhrn konsenzu panelu expertů International Atherosclerosis Society k problematice definice, diagnostiky a léčby těžké formy familiární hypercholesterolemie
T. Freiburger 47
- Kardiovaskulární riziko a možnosti jeho ovlivnění u onkologicky nemocných
M. Vrablík 53
- Oxid dusnatý (NO) a jeho potenciální ovlivnění kardiovaskulární farmakoterapií
J. Widimský jr. 59

Lékové profily

- Lipertance® – první fixní trojkombinace atorvastatinu, perindopril argininu a amlodipinu
J. Widimský jr. 63

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci v roce 2016
J. Widimský jr. 67
- Šobrův den letos po třicáté
K. Čillíková. 71
- Vzpomínka na prof. MUDr. Karla Horkého, DrSc.
J. Widimský jr. 75
- Vzpomenutí na pana profesora Richarda J. Havla
J. Piňha 76

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

otevíráte stránky druhého letošního čísla časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence, produkt spolupráce České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a České společnosti pro aterosklerózu s vydavatelstvím TARGET-MD.

V našem časopise se snažíme zohlednit multidisciplinární charakter tak častých onemocnění, jakými arteriální hypertenze a ateroskleróza nepochybně jsou. Tomu by měl odpovídat pestrý obsah různých témat přesahujících rámec obou zmíněných onemocnění.

Vyjmám z obsahu některé zajímavosti, které jsme pro vás připravili. V sekci komentáře ke klinickým studiím stručně představujeme rozsáhlý projekt HOPE-3, jak z hlediska celkových výsledků, tak z pohledu antihypertenzní léčby. Zmiňujeme rovněž recentní studii LEADER, kde liraglutid významně snížil KV riziko u osob s diabetem mellitus 2. typu. Přinášíme stručně i další komentář ke studii EMPA-REG-OUTCOME®, tentokrát z pohledu impresivního snížení rizika srdečního selhání léčbou empagliflozinem.

Česká společnost pro hypertenzi pokračuje 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) vyvěšeny i na webových stránkách ČSH (www.hypertension.cz) v sekci doporučení a praktické postupy. Aktuálně vydávaný doporučený postup k měření krevního tlaku v ordinaci zahrnuje jak obecné principy, tak i praktické poznatky.

V sekci přehledy diskutujeme kardiovaskulární riziko u onkologicky nemocných, compliance k farmakologické léčbě hypertenze či praktické přístupy u náhodně zjištěných zvětšení nadledvin (tzv. incidentalomy). V sekci lékové profily se zaměřujeme na novou fixní trojkombinaci zahrnující antihypertenziva perindopril arginin a amlodipin s hypolipidemikem atorvastatin. Tato fixní trojkombinace přichází v současné době pod názvem LIPERTANCE® na náš trh. Uvádíme i některé další užitečné přehledové články, v podrobnostech odkazují na vlastní texty.

Nadále přinášíme aktuality z České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT). Publikujeme stručnou informaci k nadcházejícím volbám do výboru České společnosti pro hypertenzi, které proběhnou tradičním způsobem na podzim tohoto roku. Za tím účelem jsme pro lepší orientaci připravili seznam členů ČSH na zvláštním vloženém listě. Uvádíme i výsledek soutěže o nejlepší publikace mladých členů ČSH.

V aktualitách ze života obou společností bohužel musíme zmínit i nedávná úmrtí dvou významných představitelů problematiky hypertenze a aterosklerózy: prof. Karla Horkého, jednoho ze zakladatelů ČSH a dlouholetého člena jejího výboru a amerického lipidologa českého původu profesora R. J. Havla.

Rád bych jménem redakční rady poděkoval všem přispívajícím autorům za spolupráci. Přejeme vám 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 tradičně výroční konference ČSH v Českém Krumlově (XXXIII. konference České společnosti pro hypertenzi a XXV. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS ve spolupráci s Českou asociací srdečního selhání ČKS, 6.–8. října 2016) a výroční konference ČSAT ve Špindlerově Mlýně (20. kongres o ateroskleróze, 8.–10. prosince 2016).

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze

1. LF UK a VFN Praha

Místopředseda České společnosti pro hypertenzi

Šéfredaktor časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Studie HOPE-3 – hlavní výsledky

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika Fakultní nemocnice a Univerzity Karlovy, Lékařské fakulty v Plzni

Úvod

Myšlenka „polypilu“, tj. fixní kombinace léků k prevenci vzniku kardiovaskulárního (KV) onemocnění je již velmi stará. Vznikla v preventivní kardiologii na základě epidemiologického pohledu na KV nemoci a jejich rizikové faktory. Vycházela z faktu, že malé snížení průměrné hodnoty rizikového faktoru v populaci vede k relativně významnému poklesu výskytu nemoci, která je v kauzální asociaci s tímto faktorem. Původně polypil zahrnoval kombinaci beta-blokátoru, diuretika a aspirinu. Později se soustředila pozornost polypilu na dva nejdůležitější rizikové faktory pro aterosklerotická KV onemocnění: krevní tlak (TK) a LDL-cholesterol (ch). Nejvíce citovanou prací v zahraniční literatuře související s polypilem je práce autorů *Walda a Lawa* z londýnského institutu *Wolfson Institute of Preventive Medicine* z roku 2003. Odhadovali, že při snížení TK a LDL-ch spolu s antiagregační léčbou se sníží riziko KV nemocí o více než 80 % (1). Dosud však nebyl dostatek důkazů k širokému použití polypilu v primární KV prevenci.

Studie HOPE-3 vznikla na základě faktů, že léčba antihypertenzivy redukuje riziko pro vznik KV příhod u pacientů s vysokým KV rizikem nebo u pacientů se systolickým TK 160 mm Hg a vyšším, avšak nebylo dosud známo, zda by také jedinci s mírným KV rizikem (tj. nad 1 % a pod 5 %) profitovali z léčby antihypertenzivy. U statinů je známo, že redukují KV riziko v primární i sekundární prevenci KV onemocnění; nejvíce důkazů bylo sledováno převážně u bílé populace s vyšším KV rizikem, a proto sledování efektu statinů u osob s mírným rizikem a u jiných etnických skupin bylo dalším důvodem vzniku studie HOPE-3.

Výsledky studie HOPE-3

Studie HOPE-3 je dvojité slepá, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie s 2x2 faktoriálním uspořádáním, která probíhala ve 228 centrech 21 zemí a 6 kontinentů, se zastoupením

pacientů z různých etnických skupin. Byli vybráni pacienti s mírným KV rizikem (n = 12 705), kteří dosud neměli manifestovaná KV onemocnění. U všech pacientů byla provedena individuální intervence životních návyků. Před randomizací byli všichni pacienti po dobu 4 týdnů léčeni aktivními preparáty na snížení TK a cholesterolu (viz dále) ke zjištění tolerance, a po té byli randomizováni na fixní kombinovanou antihypertenzní léčbu (candesartan 16 mg a hydrochlorothiazid 12,5 mg) nebo placebo a zároveň byli randomizováni na léčbu rosuvastatinem (10 mg) nebo placebo. Vznikly tak 4 skupiny pacientů různě léčených:

- a) candesartan s hydrochlorothiazidem + placebo
- b) rosuvastatin + placebo
- c) rosuvastatin + candesartan s hydrochlorothiazidem
- d) dvě placeba

Jednalo se o muže ve věku 55 let a více a ženy ve věku 65 let a starší, kteří měli alespoň 1 rizikový faktor: zvýšený poměr boků a pasu, snížený HDL-cholesterol (ch), kouření tabáku, dysglykémie, pozitivní rodinná anamnéza na předčasnou ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo mírnou poruchu renálních funkcí. Bylo možno zařadit i ženy ve věku 60 let a starší, pokud měly 2 rizikové faktory. Všichni pacienti museli splňovat zařazovací a vylučovací kritéria a podepsat Informovaný souhlas se zařazením do studie. Léčba trvala v průměru 5,6 let.

Byly sledovány následující primární cíle: nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozková příhoda (CMP) a KV úmrtí nebo všechny tyto cíle plus nutnost resuscitace pro srdeční zástavu, srdeční selhání nebo nutná revaskularizace nebo angina s prokázanou ischemií. Mezi sekundární cíle byly zařazeny celková mortalita, nově vzniklý diabetes, kognitivní funkce u pacientů nad 70 let a erektilní dysfunkce u mužů aj.

První analýza studie HOPE-3 (2) se týkala srovnání antihypertenzní léčby (n = 6 356) s placebem (n = 6 349) na

sledované cíle. Léčba candesartan + hydrochlorothiazid snížila TK v průměru o 6/3 mm Hg, ale neovlivnila sledované primární KV cíle. Téměř 38 % pacientů v každé skupině mělo arteriální hypertenzi a 22 % bylo léčeno jinými antihypertenzivy (kromě inhibitorů ACE, sartanů a hydrochlorothiazidu). Pokud se pacienti rozdělili podle TK do tercílů, aktivní léčba fixní kombinací snížila významně KV příhody u pacientů v nejvyšším tercilu s TK nad 143,5 mm Hg, dále snížila KV úmrtnost, nefatální IM a nefatální CMP (A) relativně o 27 % (HR = 0,73; 0,56–0,94), a všechny cíle (A) plus resuscitovanou zástavu srdeční, srdeční selhání nebo revaskularizaci o 24 % (HR = 0,76; 0,60–0,96).

Druhá analýza studie HOPE-3 (3) se zaměřila na srovnání léčby statinem (n = 6 361) s placebem (n = 6 344) na sledované cíle. Léčba rosuvastatinem vedla k významnému poklesu LDL-ch v průměru o 22 % a kombinovaných primárních KV cílů o 25 % (HR = 0,75; 0,64–0,88). Rosuvastatin snížil relativní riziko vzniku CMP o 30 %, IM o 35 % a koronární revaskularizace o 37 %. Benefit rosuvastatinu se prokázal ve všech podskupinách pacientů rozdělených podle celkového KV rizika, koncentrací LDL-ch, TK a C-reaktivního proteinu. Účinnost rosuvastatinu nebyla závislá na věku, pohlaví, rase ani etnické skupině pacientů.

Třetí analýza studie HOPE-3 (4) porovnávala vliv kombinované léčby antihypertenzivy a statinu (n = 3 180) oproti placebům (n = 3 168) a také porovnávala skupiny léčené pouze antihypertenzivy (n = 3 176) a pouze statiny (n = 3 181). Kombinace candesartanu s hydrochlorothiazidem a rosuvastatinem snížila TK v průměru o 6,2/3,2 mm Hg a LDL-ch o 0,87 mmol/l ve srovnání se skupinou na dvou placebech. Kombinovaná terapie antihypertenzivy a statinem významně snížila primární KV cíle relativně o 29 % (HR = 0,71; 0,56–0,90); absolutní riziko bylo sníženo o 1,4 %; 72 pacientů bylo takto třeba léčit po dobu 5,6 let, aby se

zabránilo 1 KV příhodě. Sekundární cíle byly také významně sníženy (o 28 %). Rozdíl mezi skupinami léčenými pouze statiny versus pouze antihypertenzivy byl významný pouze u sekundárních cílů, kdy léčba statiny byla efektivnější o 21 % než léčba antihypertenzivy (HR = 0,79; 0,64– 0,99). Rosuvastatin 10 mg byl velmi dobře tolerován, i když svalová slabost nebo bolest byla častější ve skupině kombinované léčby antihypertenziva plus statin než v duální placebové skupině a stejná jako ve skupině léčené pouze rosuvastatinem. Symptomy (závrať, točení hlavy, hypotenze) ve skupině léčené kombinací antihypertenziv a statinem byly zastoupeny stejně jako ve skupině léčené pouze antihypertenzivy. Počet vyřazených pacientů se nelišil v jednotlivých skupinách.

Komentář

Účinek statinové léčby na snížení KV rizika nebylo velkým překvapením. Dřívější studie, které testovaly užívání statinů v primární prevenci KV chorob, také prokázaly prospěch této léčby. Studie WOSCOPS zahrnovala 6 595 mužů ve věku 45 až 64 let bez předchozího infarktu myokardu a s průměrnými hodnotami LDL-ch 7 mmol/l. Léčba pravastatinem u nich vedla k 31% snížení infarktu a KV mortality (5). Ve studii AFCAPS/ TexCAPS měli asymptomatictí pacienti s průměrným LDL-ch 5,7 mmol/l léčení lovastatinem sníženou incidenci první velké KV příhody o 37 % a infarktu myokardu o 40 % oproti placebo (6). Studie JUPITER zahrnovala

téměř 18 000 zdravých žen a mužů s tzv. normálními hodnotami LDL-ch a zvýšeným hs-CRP (C reaktivní protein zjištěný vysoce senzitivní metodou). Agresivní léčba 20 mg rosuvastatinu snížila riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a revaskularizace o zhruba 44 % oproti placebo a celkové mortality o 20 % (7).

Překvapením byl spíše výsledek týkající se ovlivnění KV nemocí kombinovanou léčbou antihypertenzivy, v případě studie HOPE-3 candesartanem v kombinaci s thiazidovým diuretikem. Příčinou nevýznamného výsledku by mohlo být thiazidové diuretikum, které v kombinaci s inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS) nemá tak velký potenciál k redukci KV rizika ve srovnání s kombinací jiných antihypertenziv, jak např. ukázaly studie ASCOT – BPLA (8) nebo ACCOMPLISH (9), ve kterých byla kombinace inhibitoru RAS s blokátorem kalciových kanálů více protektivní než kombinace inhibitoru RAS a thiazidového diuretika.

V jedné z klasických epidemiologických studií – ve studii MRFIT – byl porovnáván účinek hydrochlorothiazidu a chlorthalidonu, které byly indikovány jako první lék pro léčbu hypertenze. U nemocných léčených hydrochlorothiazidem vzrostla KV mortalita o 6 %, zatímco u pacientů léčených chlorthalidonem klesla KV mortalita o 58 %. Výsledky této studie potvrdila také její revize provedená v roce 2011, ve které byla pomocí adjustované Coxovy analýzy zjištěna výrazně vyšší pravděpodobnost

absence KV příhody při léčbě chlorthalidonem ve srovnání s hydrochlorothiazidem (10). Nedávná metaanalýza, ve které byly hodnoceny studie léčby různými diuretiky ukázaly, že thiazidy nemají tak velký kardioprotektivní účinek jako diuretika podobná thiazidům, kam se řadí chlorthalidon a indapamid (11). Na základě těchto faktů lze konstatovat, že volba thiazidového diuretika do polypilu byla značně nevhodná.

Je studie HOPE-3 dostatečná k tomu, abychom doporučili polypil pro primární prevenci KV? Domnívám se, že ne. Vzniká celá řada otázek od etického až po ekonomický pohled na věc. Vždyť zdravý životní styl má větší efekt na prevenci častých aterosklerotických KV nemocí, diabetu 2. typu i nejčastějších maligních nádorů než farmakologická léčba rizikových faktorů pro tyto choroby! Problém je však v selhání implementace zdravého způsobu života do celé populace, jak zjistila celá řada primárně i sekundárně preventivních studií. Lékař se těžko může ztotožnit s epidemiologickým přístupem v prevenci KV chorob. Lékař preferuje individuální přístup ke svému nemocnému nebo k jedinci s vysokým KV rizikem. Tento velký rozdíl mezi epidemiologickým přístupem k průměrným hodnotám rizikových faktorů v populaci a k riziku vzniku nemoci (společenský model prevence) a pohledem lékaře je podle mého názoru důvodem nejednotného názoru na polypil.

LITERATURA

1. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-23
2. Lonn EM, Bosh J, López-Jaramillo P et al: Blood pressure lowering in intermediate risk persons without cardiovascular disease. *NEJM* 2016;374:2009-2020.
3. Yusuf S, Bosh J, Dagenais G et al. Cholesterol lowering in intermediate risk persons without cardiovascular disease. *NEJM* 2016;374:2021-2031.
4. Yusuf S, Phil D, Lonn E et al. Blood pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *NEJM* 2016;374:2032-2043.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM* 1995;333(20):1301-1307.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279(20):1615-1622.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *NEJM* 2008;359(21):2195-2207.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
9. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.
10. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with Hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689-694.
11. Engberink RHGO, Frenkel WJ, Bogaard B et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality. *J Hypertens* 2015;65. DOI10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.

Studie HOPE-3 – antihypertenzní léčba (stručný komentář)

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.¹, prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc., FESC²

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

²Klinika kardiologie IKEM Praha

V květnovém čísle časopisu NEJM byla uveřejněna studie HOPE-3 (HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation). Její přesný název zní „Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease“. Tento projekt – jak vyplývá z jeho názvu – se zabýval klinickým významem snižování krevního tlaku (TK) u osob ve středním riziku bez kardiovaskulárního onemocnění (1). Ve stejném čísle NEJMu byly prezentovány i výsledky stejné studie zaměřující se na snižování cholesterolu (2), resp. cholesterolu a TK ve stejné skupině osob (3). Na následujících řádcích se stručně zaměříme pouze na tu část studie HOPE 3, která se zabývala významem snižování TK (1).

Východisko studie

Je známo, že antihypertenzní léčba snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u osob s vyšším KV rizikem a u osob se středně těžkou až těžkou hypertenzí (STK ≥ 160 mm Hg). Význam snižování TK u osob se středním rizikem a nižšími hodnotami TK však není jasný.

Metodologie

Do studie bylo zařazeno celkem 12 705 osob s výše uvedenou charakteristikou, které byly randomizovány na léčbu fixní kombinací candesartan 16 mg s hydrochlorothiazidem 12,5 mg nebo placebo. Pacienti rovněž byli randomizováni na podávání hypolipidemika rosuvastatinu v dávce 10 mg nebo placebo (výsledky této intervence nejsou ve zmíněné publikaci uvedeny). Primárním cílem studie bylo posouzení výskytu kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního IM a nefatální CMP. Sekundární cíl byl definován jako resuscitovaná srdeční smrt, srdeční selhání a revaskularizace. Medián sledování činil 5,6 roků.

Výsledky

Průměrný krevní tlak sledovaných osob na začátku studie byl 138,1/81,9 mm Hg, pokles TK na konci studie činil 6,0/3,0 mm Hg v aktivně léčené skupině oproti placebu.

Primární sledovaný cíl se vyskytl u 260 osob (4,1 %) v aktivně léčené skupině a u 279 osob (4,4 %) užívajících placebo. Rozdíly nebyly signifikantní (HR 0,93, 95% CI 0,79–1,10, $p = 0,40$). Sekundární cíl byl registrován u 312 osob (4,9 %) oproti 328 pacientům (5,2 %) v placebové skupině. Rozdíly opět nedosáhly statistické významnosti (HR 0,95, CI 0,81–1,11, $p = 0,51$).

Pokud se analyzovaly výsledky podle tertílů systolického TK, dospělo se k trochu odlišným závěrům: Subanalýza studie HOPE-3 u podskupiny osob v nejvyšší tertíli systolického TK (STK $\geq 143,5$ mm Hg) prokázala významné snížení výskytu primárního i sekundárního cíle v aktivně léčené skupině oproti placebu ($p = 0,02$ a $p = 0,009$), zatímco u osob s nižším STK v průběhu studie vedla aktivní léčba k prokazatelnému benefitu.

Jak se dalo očekávat, aktivní léčba vedla ve srovnání s placebem k mírnému navýšení incidence symptomatické hypotenze, slabosti a závratí. Nebyl však pozorován vyšší výskyt synkop, renální dysfunkce či jiných vedlejších účinků v aktivně léčené skupině.

Závěry

Léčba candesartanem v dávce 16 mg a hydrochlorothiazidem v dávce 12,5 mg nevedla ve srovnání s placebem u osob ve středním riziku bez kardiovaskulárního onemocnění k příznivému ovlivnění rizika kardiovaskulárních příhod. Tyto výsledky kontrastují s lipidovou částí studie HOPE3 (2), kde léčba rosuvastatinem v dávce 10 mg oproti placebu způsobila

významné ovlivnění rizika kardiovaskulárních příhod.

Stručný komentář

Studie byla provedena u osob se středním rizikem (definováno jako roční výskyt KV komplikací kolem 1 %) s hodnotami systolického TK v dosti širokém pásmu. Jak vyplývá z tabulky 1, do studie byly zahrnuty osoby nejen s mírnou hypertenzí, ale i s vysokým normálním a optimálním TK. Průměrný krevní tlak na začátku studie tak byl zcela v mezích normy. Tato heterogenita zkoumaného vzorku dle mého názoru může komplikovat obecné závěry studie HOPE-3. Osoby s mírnou hypertenzí přitom nepochybně profitovaly z aktivní antihypertenzní léčby na rozdíl od zbývajících dvou podskupin s nižším STK. Dalším úskalím této studie je způsob měření TK. Krevní tlak byl měřen pouze dvakrát po sobě při každé návštěvě v ordinaci, bohužel domácí ani 24hodinové měření TK nebylo realizováno. Je trochu překvapivé, že dvojkombinace antihypertenziv nevedla k výraznějšímu poklesu TK. Menší pokles lze vysvětlit nižšími dávkami antihypertenziv. K nepochybným pozitivům studie patří použití fixní kombinace.

Z výsledků studie HOPE-3 tak lze vyvodit, že antihypertenzní léčba u osob s mírnou hypertenzí (v případě studie HOPE-3 systolický TK v pásmu 143,5–159 mm Hg) v pásmu středního rizika vede k významnému ovlivnění rizika KV příhod. Tento závěr je ve shodě se současnými doporučeními (4, 5). Antihypertenzní léčba v případě STK pod 140 mm Hg naproti tomu nepřináší přesvědčivý benefit a tedy tyto výsledky zpochybňují význam teorie „čím níže, tím lépe“. Studie HOPE-3 tak rovněž zpochybňuje interpretaci nedávné rozporuplné studie SPRINT (6).

LITERATURA

1. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2009-20. doi: 10.1056/NEJMoa1600175. Epub 2016 Apr 2.
2. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, López-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E; HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1600175. Epub 2016 Apr 2.
3. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2032-43. doi: 10.1056/NEJMoa1600175. Epub 2016 Apr 2.
4. Filipovský J, Widimský J Jr., Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství* 2012;58(10):785-801.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-1357.
6. 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 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9.

Výsledky studie LEADER: liraglutid snižuje mortalitu i výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem či již prodělanou kardiovaskulární příhodou

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.¹, doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.¹

¹Diabetologické centrum, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Jedním z hlavních cílů léčby diabetu je prevence vzniku a progresu mikrovaskulárních komplikací diabetes mellitus (DM) současně s redukcí kardiovaskulárních komplikací. Snížení hladiny glykovaného hemoglobinu již nestačí, k základním požadavkům na nová antidiabetika patří bezpečnost, zejména ve smyslu rizika výskytu hypoglykemií a kardiovaskulární bezpečnost (1). Poslední z uvedených požadavků vychází z doby, kdy byla publikována Nissenova metaanalýza studií s tehdy oblíbeným antidiabetikem rosiglitazonem, ukazující na následně již nepotvrzené zvýšení kardiovaskulárního rizika a mortality při užívání tohoto léku. Zveřejnění této metaanalýzy upoutalo pozornost k antidiabetikům, které užívá dlouhodobě velká část populace, a vedlo k zásadní změně pravidel při uvádění nových molekul z této skupiny na trh. Od všech je nyní požadováno jasné prokázání kardiovaskulární bezpečnosti pomocí analýzy kardiovaskulárních příhod ve studiích 3. fáze a provedením prospektivní placebem kontrolované studie zahrnující pacienty buď s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo s již prodělanou kardiovaskulární příhodou (2).

Kardiovaskulární bezpečnost antidiabetik

Inkretinová léčba vedoucí ke zvýšení hladin endogenního glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) inhibicí degradace (inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 – DPP-4) nebo přímou aktivací receptoru pro GLP-1 (agonisté receptoru pro GLP-1) snižuje efektivně glykémii a je spojena s nízkým rizikem hypoglykémie. Zároveň je hmotnostně neutrální (v případě DPP-4 inhibitorů),

eventuálně hmotnost snižuje (při užití GLP-1 agonistů). U GLP-1 agonistů je navíc prokázáno snížení krevního tlaku a příznivé ovlivnění hladiny lipidů (3).

Ještě před zveřejněním výsledků dokončených studií kardiovaskulární (KV) bezpečnosti některých GLP-1 receptorových agonistů byla opakovaně dokumentována na animálních modelech i humánních studiích řada příznivých KV účinků endogenního GLP-1. Receptory pro GLP-1 obsahují mj. i kardiomyocyty. Po odstranění genu pro GLP-1 receptor u myších modelů byla po několika měsících detekována hypertrofie levé komory srdeční, zhoršení její kontraktility a diastolické funkce. Podání GLP-1 také vedlo ke zmenšení ložiska infarktu myokardu. Tříměsíční kontinuální infúze při arteriální hypertenzi měla u DM 2. typu kardioprotektivní účinek a prodloužila přežití. U lidí zlepšovala krátkodobá infúze ejekční frakci LK u pacientů s DM 2. typu a ICHS (po infarktu myokardu) nebo při chronickém srdečním selhání. Kardioprotektivní účinky antidiabetik ovlivňujících inkretinový systém, GLP-1 agonistů a inhibitorů DPP-4 (4), jsou podobné účinkům infúzní podané GLP-1, např. exenatid snižoval reperfuční poškození u pacientů po infarktu myokardu s elevací ST segmentu (5).

Kromě studie LEADER všechny prospektivní kardiovaskulární placebem kontrolované studie s inkretinovými antidiabetiky skončily neutrálním výsledkem. Zatím byly ukončeny tři studie s DPP-4 inhibitory, SAVOR-TIMI se saxagliptinem (6), EXAMINE s alogliptinem (7) a TECOS se sitagliptinem (8), všechny s průkazem neutrálního vlivu na kardiovaskulární

komplikace. Intenzivní diskuzi vyvolalo signifikantní zvýšení počtu hospitalizací pro srdeční selhání ve studii SAVOR-TIMI u pacientů léčených saxagliptinem. Ve studii TECOS se sitagliptinem a EXAMINE s alogliptinem byl vliv na riziko srdečního selhání neutrální. První dokončená studie s GLP-1 agonistou, studie ELIXA s lixisenatidem, provedená u pacientů s prodělanou koronární příhodou v období 180 dnů před zařazením do studie, prokázala neutrální vliv na kardiovaskulární morbiditu i mortalitu ve srovnání s placebem. Podobně neutrální byl vliv léčby na výskyt hospitalizace pro srdeční selhání (9).

Zásadním průlomem ve studiích testujících kardiovaskulární bezpečnost antidiabetik obecně bylo zveřejnění výsledků studie EMPA-REG OUTCOME® ve Stockholmu v roce 2015 (10). Tato studie testovala kardiovaskulární bezpečnost empagliflozinu, jednoho ze zástupců gliflozinů, SGLT-2 inhibitorů, skupiny perorálních antidiabetik svým účinkem zcela odlišných od všech ostatních. Glifloziny navozují blokadou receptorů v renálních tubulech inhibici zpětného vstřebávání glukózy s následnou glykosurií. V této studii bylo prokázáno významné snížení kardiovaskulární morbidity i mortality u pacientů léčených empagliflozinem ve srovnání s placebem. Do té doby byly v rámci hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti běžné výstupy potvrzující noninferioritu antidiabetik oproti placebu. Vzhledem k rychlému nástupu ovlivnění kardiovaskulárních komplikací se předpokládá, že mechanismem zodpovědným za pozitivní výsledky nebude působení antidiabetické, ale zřejmě spíše komplexní metabolické změny s preferenčním

využitím ketolátů jako energetického substrátu, možná diuretický efekt uplatňující se příznivě zejména u pacientů se srdečním selháním. Současně dochází ke zlepšení extrakce kyslíku myokardem při hemokoncentraci navozené diurézou a pravděpodobně působí řada dalších, dosud neobjasněných mechanismů (11).

Studie LEADER a její výsledky

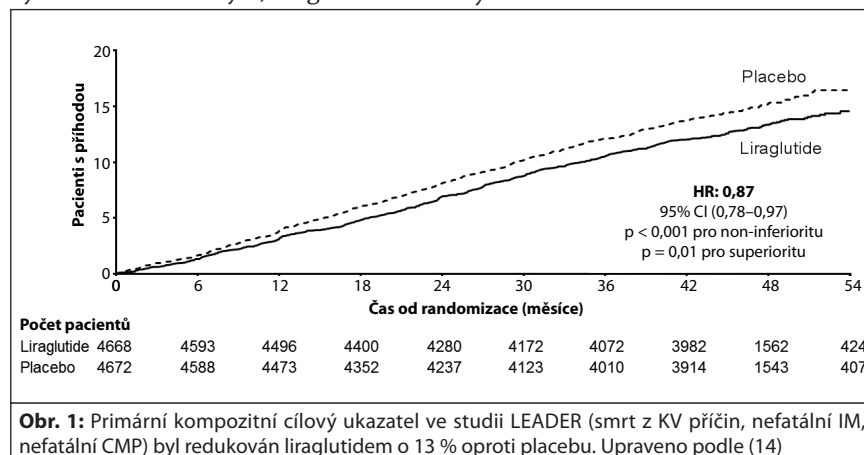
Prezentace výsledků studie LEADER, která byla zaměřena na hodnocení kardiiovaskulární bezpečnosti GLP-1 receptorového agonisty liraglutidu, patřila k nejvíce očekávaným událostem kongresu Americké diabetologické asociace (ADA) v New Orleans v roce 2016. Do studie bylo zařazeno 9340 pacientů s DM 2. typu, průměrná doba trvání diabetu byla téměř 13 let, průměrný věk 64 let, 64 % populace tvořili muži, vstupní BMI bylo cca 32 kg/m² a vstupní glykovaný hemoglobin (HbA1c) byl 71,5 mmol/mol, bez rozdílů v uvedených parametrech u obou porovnávaných větví (12). Studii dokončilo 97 % subjektů, což je z historického hlediska u studie takového rozsahu ojedinělý výsledek. Pacientů s vysokým kardiiovaskulárním rizikem bylo cca 20 % (věk nad 60 let a přítomnost alespoň jedné z následujících abnormalit: mikroalbuminurie nebo manifestní proteinurie, arteriální hypertenze s hypertrofií levé komory srdeční (LK), systolická nebo diastolická dysfunkce LK či kotníkové indexy na dolních končetinách < 0,9), pacientů s již prodělanou kardiiovaskulární příhodou bylo cca 80 % z celkového počtu zařazených (věk nad 50 let a alespoň jedna z následujících diagnóz: prodělaný infarkt myokardu, cévní mozková příhoda či transitorní ischemická ataka, anamnéza revaskularizace, > 50 % stenóza artérie koronární, karotické či tepny na dolních končetinách, chronické srdeční selhání NYHA II-III, dokumentovaná asymptomatická ICHS pomocí scintigrafie myokardu, chronické onemocnění ledvin s eGFR < 60 ml/min). Anamnézu srdečního selhání mělo asi 18 % pacientů. Více než 92 % pacientů užívalo antihypertenziva, asi 40 % diuretika, 75 % hypolipidemickou terapii a téměř 70 % antiagregancia. Z antiadiabetik byl

nejčastěji aplikován inzulin (povoleny byly bazální inzuliny a premixované směsi inzulinů, krátkodobě působící inzulin nebyl povolen), dále metformin a deriváty sulfonylurey. Ostatní antiadiabetika byla zastoupena minoritně, anamnéza užití GLP-1 receptorového agonisty či DPP-4 inhibitoru nebo pramlintidu byla vyřazovacím kritériem. Pro úplnost dodáváme, že k hlavním vyřazovacím kritériím patřila osobní či rodinná anamnéza mnohočetné endokrinní neoplázie MEN 2 či medulárního karcinomu štítné žlázy a akutní koronární syndrom či cévní mozková příhoda období méně než 14 dní před zařazením.

Po dvoutýdenní zaváděcí fázi byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 k placebo či liraglutidu. Liraglutid byl titrován do dávky 1,8 mg či do ma-

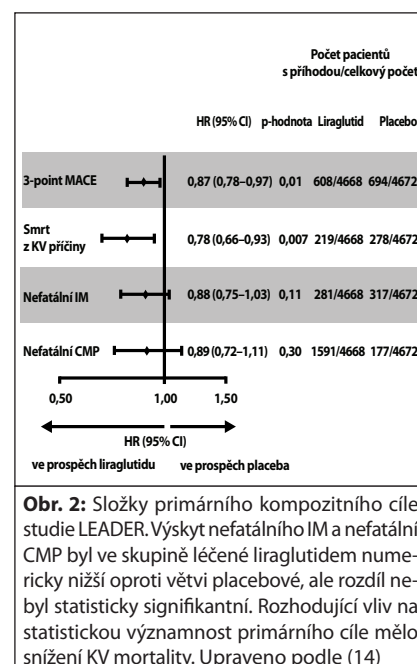
zdvojnásobení hladiny sérového kreatininu, potřeba náhrady funkce ledvin či smrt z renálních příčin). Pozornost byla zaměřena na bezpečnost liraglutidu stran výskytu nádorových onemocnění a pankreatitidy.

Kombinovaný primární cíl byl snížen o 13 % (HR: 0,87; 95 % CI: 0,78 až 0,97; $p < 0,001$ pro non-inferioritu; $p = 0,01$ pro superioritu) (14) (obr. 1). Pro srovnání uvádíme, že ve studii EMPA-REG OUTCOME® bylo snížení podobné (14 %). Výskyt nefatálního IM a nefatální CMP byl ve skupině léčené liraglutidem numericky nižší oproti větvi placebové, ale rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Při podrobnějším vzhledu do složeného endpointu je tedy zřejmé, že rozhodující vliv na jeho statistickou významnost mělo snížení KV mor-



ximální tolerované dávky (0,6 mg nebo 1,2 mg) a aplikovaný 1x denně subkutánně (medián dávky byl 1,78 mg). Doba trvání sledování v dvojité zaslepené randomizované studii byla determinována předem stanoveným počtem příhod (611), minimálně trvala 3,5 roku, maximum sledování bylo 5 let, medián sledování byl 3,8 roku (13). Primárním kompozitním cílem studie byla doba do výskytu smrti z KV příčin, nefatálního IM či nefatální CMP. K vedlejším cílům studie patřily rozšířený kompozitní cíl (zahrnující oproti tříbodovému primárnímu navíc anamnézu revaskularizace, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris či pro srdeční selhání), smrt z jakékoliv příčiny, složený cíl mikrovaskulárních komplikací retinopatie (potřeba fotokoagulace sítnice, krvácení či slepota spojená s diabetickou retinopatií) a nefropatie (primomanifestace makroalbuminurie,

tality (obr. 2), podobně jako ve studii EMPA-REG OUTCOME®. Rozdíl mezi oběma porovnávanými studiemi lze nalézt u nefatálních CMP. Ve studii



EMPA-REG OUTCOME® byl výskyt nefatálních CMP u skupiny s empagliflozinem numericky vyšší oproti placebo, rozdíl nicméně statisticky signifikantní (ovšem velmi důležité je, že ve studii EMPA-REG OUTCOME® se souhrnný výskyt fatálních a nefatálních CMP při léčbě empagliflozinem vůbec nelišil od kontrolní skupiny).

Kardiovaskulární mortalita ve studii LEADER poklesla o 22 % (HR: 0,78; 95 % CI: 0,66 až 0,93; $p = 0,007$) a celková mortalita poklesla o 15 % (HR: 0,85; 95 % CI: 0,74 až 0,97; $p = 0,02$) (obr. 3 a 4). Menší počet hospitalizací pro srdeční selhání ve prospěch liraglutidu nebyl statisticky signifikantní. Pokud srovnáme rychlost nástupu KV prospěšného efektu liraglutidu v této studii oproti empagliflozinu ve srovnávané studii EMPA-REG OUTCOME®, je z křivek evidentní rozdíl v čase

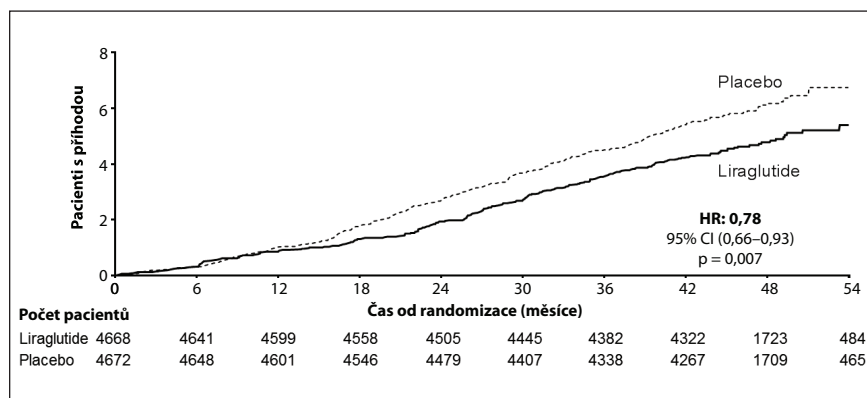
nástupu. Zatímco u empagliflozinu se efekt objevuje časněji, u liraglutidu nastupuje pozvolněji. Můžeme spekulovat, zda příčinou může být vedle náhodného jevu či odlišností v charakteristikách obou kohort i potenciál ovlivnit proces aterogeneze liraglutidem, jak naznačují některá preklinická pozorování.

Ve studii došlo ke snížení složeného cíle týkajícího se mikrovaskulárních komplikací o 16 % (HR: 0,84; 95 % CI: 0,73 až 0,97; $p = 0,02$), což bylo důsledkem zpomalení výskytu renálních komplikací, zatímco diabetická retinopatie nebyla signifikantně ovlivněna. S ohledem na mírný rozdíl v hladinách glykovaného hemoglobinu mezi oběma porovnávanými větvemi a dobu sledování je příznivý efekt liraglutidu na ovlivnění albuminurie překvapující. Není vyloučeno, že by se mohlo jednat

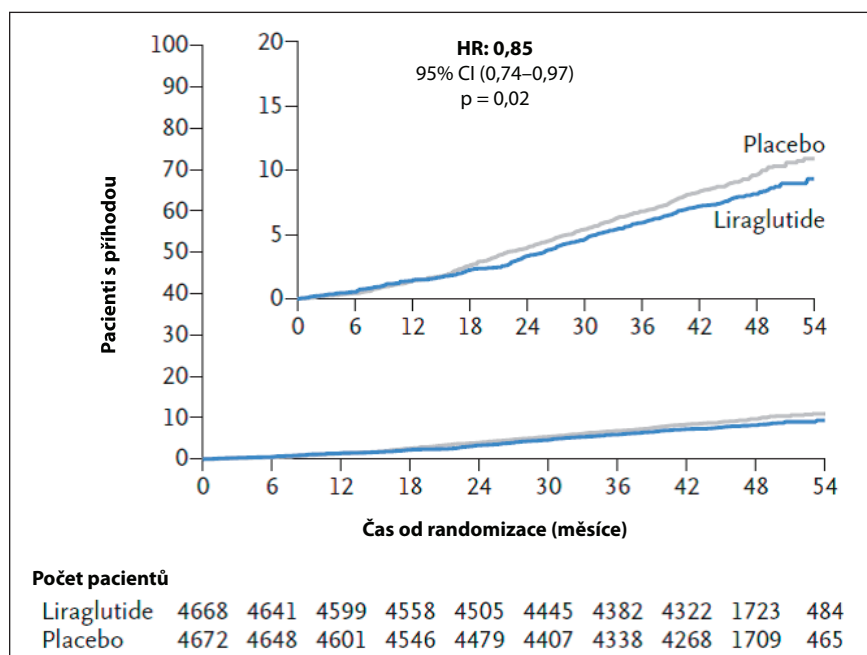
o mechanismus nezávislý na ovlivnění hladiny glukózy v krvi (15). Pokud se blíže podíváme na jednotlivé složky renálního kompozitního cíle u studie LEADER, statisticky významně byla však ovlivněna pouze jedna komponenta - výskyt albuminurie (přesněji redukce vzniku perzistentní makroalbuminurie), která je tak z velké části zodpovědná za výsledek kompozitního endpointu. Při srovnání s renálními výstupy studie EMPA-REG OUTCOME® je zřejmé, že empagliflozin na rozdíl od liraglutidu významně ovlivnil všechny renální cílové ukazatele se zcela ohromujícím pozitivním výsledkem (kromě redukce rizika nově vzniklé makroalbuminurie o 38 % navíc redukoval riziko nově manifestované nefropatie či její progresu o 39 %, redukoval riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 44 % i potřebu indikace náhrady funkce ledvin o 55 %).

Z analýzy výskytu hypoglykemií ve studii LEADER vyplývá zvýšená frekvence hypoglykémie ve kontrolní skupině, jinými slovy, u pacientů léčených liraglutidem byl výskyt hypoglykémie statisticky signifikantně nižší, a to včetně těch závažných. Je to dáno tím, že podobně jako v ostatních studiích kardiovaskulární bezpečnosti antidiabetik byla i ve studii LEADER častěji intenzifikována antidiabetická terapie v placebové větvi (nejvíce se intenzifikovalo inzulinem). Agresivnější titrace antidiabetik a zvýšený výskyt hypoglykemií považovaných z kardiovaskulárního hlediska za škodlivé, se tedy mohl podílet na redukcí KV rizika ve větvi s liraglutidem. Připomínáme jen pro úplnost, že při srovnatelné intenzifikaci terapie v placebové větvi studie EMPA-REG OUTCOME® nebyl u placebo na rozdíl od studie LEADER pozorován zvýšený výskyt hypoglykemií vůči skupině pacientů léčené empagliflozinem. Je tedy nepravděpodobné, že by se agresivnější titrace v placebové větvi mohla podílet na pozitivním KV výsledku studie EMPA-REG OUTCOME®, jak je nesprávně uváděno některými autory v českém odborném tisku.

Výskyt cholecystolitíazy byl ve skupině léčené liraglutidem mírně vyšší. Výskyt opakovaně diskutovaných možných nežádoucích účinků inkretinové léčby, zejména pankreatitidy,



Obr. 3: Mortalita z kardiovaskulárních příčin byla ve studii LEADER redukována liraglutidem o 22 % oproti placebo. Upraveno podle (14)

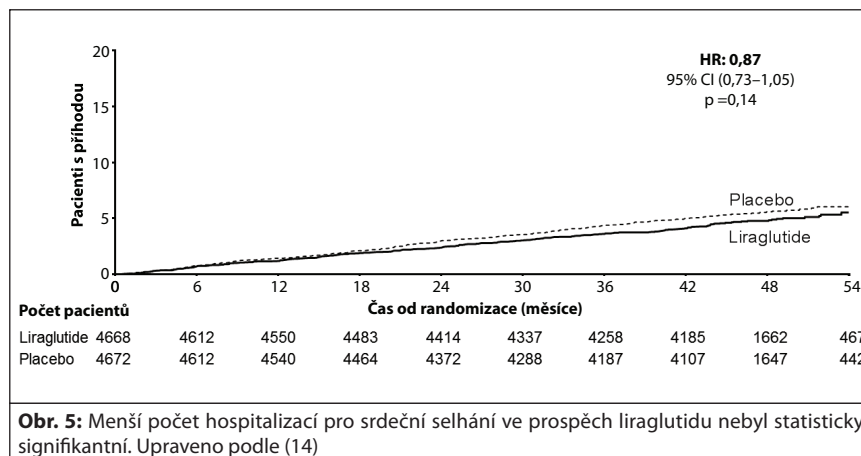


Obr. 4: Mortalita z jakýchkoliv příčin byla ve studii LEADER redukována liraglutidem o 15 % oproti placebo. Upraveno podle (14)

karcinomu pankreatu a medulárního karcinomu štítné žlázy, byl v obou skupinách srovnatelný (16). Pro úplnost uvádíme rozdíl glykovaného hemoglobinu, u liraglutidu došlo k poklesu o 0,4 %, došlo k poklesu hmotnosti o 2,3 kg a snížení systolického krevního tlaku bylo o 1,2 mm Hg ve prospěch liraglutidu.

Závěr

Studie LEADER přináší důkazy, že v rámci skupiny agonistů receptoru pro GLP-1 máme k dispozici vedle kardiovaskulárně neutrálního lixisenatidu (ELIXA) také kardiovaskulárně prospěšný liraglutid. Ve studii LEADER byl při léčbě liraglutidem v průměrné dávce 1,78 mg denně pozorován pokles mortality a kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem či již prodělanou kardiovaskulární příhodou. Tento výsledek nicméně nelze automaticky generalizovat na širou populaci pacientů s diabetem



zahrnující i pacienty s nižším KV rizikem. V současné době máme k dispozici tři studie s antidiabetiky, které demonstrovaly snížení kardiovaskulární morbidity a mortality, protože ke studiím EMPA-REG OUTCOME® a LEADER (17) se zcela recentně přidala i studie SUSTAIN-6 zkoumající dalšího agonistu GLP-1 – semaglutid, jejíž výsledky byly prezentovány v září 2016 na kongresu EASD v Mnichově.

Nejdůležitějším poselstvím výsledků KV zaměřených studií je fakt, že se v současné době musíme v diabetologii orientovat nejen podle efektu antidiabetik na pokles glykémie, ale i na bezpečnost jednotlivých molekul a na jejich schopnost ovlivňovat kardiovaskulární prognózu u vysoce rizikových pacientů.

LITERATURA

- Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 2008-17.
- Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: European Medicines Agency, 2012.
- Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 203-16.
- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res* 2014; 114: 1788-803.
- Lønborg J, Kelbæk H, Vejstrup N, Bøtcher HE, Kim WY, Holmvang L, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Terkelsen CJ, Schoos MM, Køber L, Clemmensen P, Treiman M, Engstrøm T. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Apr;5(2):288-95.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirschberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):e198.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2067-76.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki 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.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1190-5.
- A Marso SP, Poulter NR, Nissen SE. Design of the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013; 166(5): 823-30.e5.
- Itman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999; 319: 1492-5.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
- Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes?
- Chalmer T, Almdal TP, Vilsbøll T, Knop FK. Adverse drug reactions associated with the use of liraglutide in patients with type 2 diabetes — focus on pancreatitis and pancreas cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 171-80.
- Scherthner G, Scherthner-Reiter MH, Scherthner GH. EMPA-REG and Other Cardiovascular Outcome Trials of Glucose-lowering Agents: Implications for Future Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2016 Jun;38(6):1288-98.

Studie EUROPA a ASCOT znovu přepisují léčbu

**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹,
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²**

¹Interní kardiologická klinika, FN Brno

²I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Souhrn

Fixní kombinace dvou antihypertenzních léků zlepšuje adherenci/komplianci pacientů k léčbě a vede tak i ke zlepšení kontroly hypertenze. Data z posledních velkých klinických studií (ASCOT BPLA, ACCOMPLISH) indikují, že dvojkombinace ACE inhibitoru a dělepůsobícího blokátoru kalciových kanálů je v současné době preferovanou modalitou kombinované léčby arteriální hypertenze vedoucí ke snížení kardiovaskulární morbidita a mortality. Na základě výsledků studie EUROPA je tato kombinace plně doporučena i nemocným s ischemickou chorobou srdeční. Data ze studií se statiny jasně prokazují jejich význam v primární a sekundární prevenci a studie ASCOT LLA jasně prokázala největší benefit právě při kombinaci statin + ACE inhibitor a Ca blokátor (atorvastatin, perindopril, amlodipin).

Klíčová slova: hypertenze, dyslipidemie, perindopril, amlodipin, statin

Hlavním farmakologickým účinkem perindoprilu jako inhibitoru ACE je snížení systémové cévní rezistence bez snížení tepové frekvence, nebo s jejím jen velmi mírným poklesem (1, 2, 3). Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) patří k pěti základním lékovým skupinám, které byly Evropskou kardiologickou společností a Evropskou hypertenzní společností označeny jako léky první volby u hypertenze (4, 5, 6, 7). ACE-I mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzy, korelace antihypertenzního účinku s plazmatickou hladinou reninu není přímá,

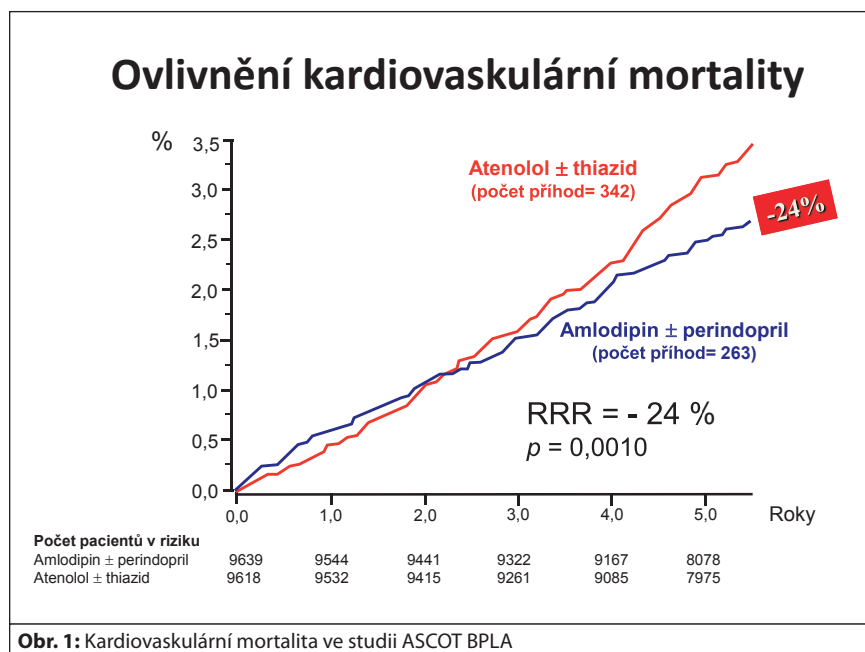
ale volná. Doposud provedené studie ukázaly srovnatelný vliv na snížení úmrtnosti ACE-I a ostatních antihypertenziv (diuretik, betablokátorů, blokátorů kalciového kanálu) a jejich výhody v kombináční léčbě (8, 9).

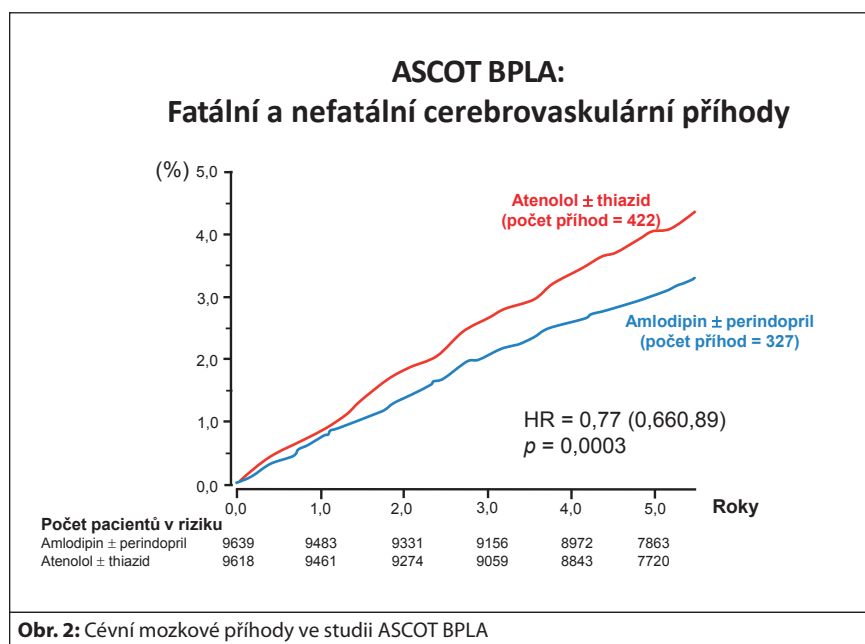
Mnoholeté zkušenosti s perindopilem a jeho silná EBM, jej zařadily mezi antihypertenzy první volby. Studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) (10, 11) hodnotila vliv léčby amlodipinu +/- perindoprilu v porovnání s léčbou atenololem +/- bendroflumethiazidem na snížení kardiovaskulárních příhod. Studie zahrnuje více než 19 000

pacientů s hypertenzí a dalšími nejméně třemi kardiovaskulárními rizikovými faktory, avšak bez zjevné ischemické choroby srdeční (ICHS). Předběžné výsledky studie ASCOT byly prezentovány na kongresu American College of Cardiology v roce 2003 a následně publikovány v *Lancetu* (11).

Kombinace amlodipin/perindopril byla přítomna u 85,7 % pacientů této větve, kombinace atenolol/bendroflumethiazid dokonce u 91,4 %. Z výsledků vyplývá, že léčba amlodipinem/perindopilem významně snížila celkovou (14 %) a kardiovaskulární (24 %) mortalitu (obr. 1), fatální a nefatální CMP (23 %) (obr. 2) a vznik nového diabetes mellitus (32 %) v porovnání s léčbou atenololem/bendroflumethiazidem. Snížení primárního end pointu (nefatální IM a fatální ICHS) o 10 % nedosáhlo statistické významnosti, pravděpodobně z důvodu předčasného ukončení studie (obr. 3). Studie ASCOT srovnávala tedy dva antihypertenzní léčebné režimy v prevenci ICHS u více než 19 tisíc pacientů bez anamnézy ICHS, kromě toho však zahrnovala větev, v němž byl u pacientů s koncentrací celkového cholesterolu 6,5 mmol/l a méně srovnáván ve dvojitě zaslepeném uspořádání atorvastatin a placebo (12).

Z 19 257 hypertoniků (věk 40 až 79 let s přítomností alespoň tří dalších kardiovaskulárních rizikových





faktorů), kteří se účastnili studie ASCOT, bylo do LLA větve zařazeno 10 305 pacientů s celkovým cholesterolem měřeným na lačno 6,5 mmol/l nebo méně. Tito pacienti dostávali kromě antihypertenzní terapie buď 10 mg atorvastatinu denně, či placebo. Primárním hodnoticím kritériem byla kombinace nefatálního infarktu myokardu, včetně tzv. silentního infarktu, a fatální ICHS. Plánovaná doba sledování byla pět let.

Léčba byla zastavena po průměrné době sledování 3,3 roku, protože v tom okamžiku bylo v atorvastatinové skupině signifikantně méně příhod než v placebové skupině (100 vs. 154, HR: 0,64; 95 % CI: 0,50–0,83, p = 0,0005). Ve skupině atorvastatinu byly také signifikantně nižší fatální a nefatální infarkty myokardu (89 vs. 121, HR: 0,73; p = 0,024), celkové kardiovaskulární příhody (389 vs. 486, poměr rizik 0,79, p = 0,0005) a celkové koronární příhody (178 vs. 247, HR: 0,71; p = 0,0005) (obr. 4). Ve skupině atorvastatinu došlo k 185 úmrtím, v placebové skupině k 212. Atorvastatin snižoval ve srovnání s placebem celkový cholesterol o 1,3 mmol/l ve dvanácti měsících a o 1,1, mmol/l ve třech letech sledování.

Velkých studií zabývajících se podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu po infarktu myokardu bylo dokončeno již mnoho a zahrnují v současné době informace o více než 100 000 sledovaných v dvojité slepých studiích v Evropě, Americe,

Austrálii i Číně a jejich výsledky významně pomohly širokému používání ACE-I u nemocných s akutním infarktem myokardu.

Indikace k podání ACE-I u akutního infarktu myokardu (IM) dnes jsou tyto:

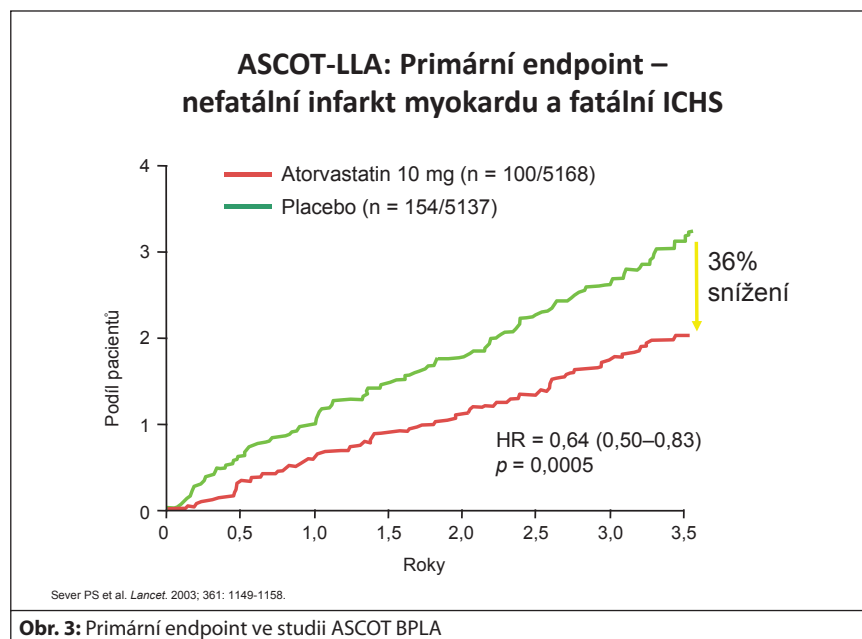
- Pokud pacient s akutním IM nemá kontraindikace podávání ACE-I (hypotenze, šokový stav, hemodynamická nestabilita, známá přecitlivělost na ACE-I atd.), je podání ACE-I bezpečné již od prvního dne a klinický efekt

kterí nemají kontraindikace a léčbu tolerují.

- Efekt ACE-I u pacientů s akutním IM je pravděpodobně skupinový a částečně rozdílné výsledky provedených studií nebyly způsobeny volbou preparátu, ale výběrem nemocných. Léčbu po akutním IM myokardu zahajujeme malou dávkou (např. 2,0–2,5 mg perindoprilu), kterou postupně titrujeme do dávek pacientem nejlépe tolerovaných (např. 4–10 mg perindoprilu).

Preventivním užitím ACE-I po infarktu myokardu se zabývala již preventivní větev studie SOLVD a následně studie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study) (13). Na studii HOPE navazuje studie EURO-PA (EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), která sledovala snížení výskytu kardiovaskulárních příhod podáváním perindoprilu pacientům se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční (14, 15).

Zařazování byli muži a ženy starší 18 let s dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční, bez klinických známek srdečního selhání, kteří dosud neužívali ACE inhibitory či AII



je nejvýraznější právě v prvních dnech po infarktu myokardu.

- Klinický efekt je několikanásobně větší u nemocných s nízkou ejekční frakcí a/nebo klinickými známkami srdečního selhání. Dlouhodobě budeme v léčbě pokračovat u všech nemocných,

antagonisty. Prvotně zařazeno bylo 13 655 nemocných, kteří dostali 4 mg perindoprilu po dobu 14 dní, a pokud dávku dobře snášeli, byla zvýšena na 8 mg po dobu dalších 14 dní. Nemocní nad 70 let měli první týden dávku 2 mg, další týden 4 mg. Pokud

nemocní dávku dobře tolerovali, byla provedena randomizace na léčbu 8 mg perindoprilu či placebem.

Úvodní dávku netolerovalo 1 437 (10,5 %) nemocných, kteří byli ze sledování vyřazeni. Hlavní příčiny nezařazení byly intolerance, nejčastěji kašel (2,4 %), hypotenze (2,1 %), hyperkalemie či vzestup kreatininu

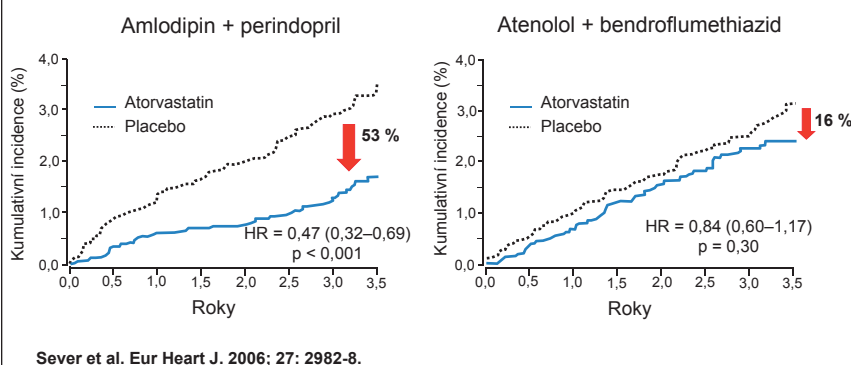
selhání. Dokončením studie EUROPA máme důkaz stupně A – tedy prokázáno 2 velkými klinickými studiemi – pro prospěch z léčby ACE-I v sekundární prevenci.

Výsledky podstudie studie EUROPA nazvané PERFECT (*PERindopril Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial*), která hodnotila účinky

InflammatioN, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) hodnotila účinek perindoprilu na ukazatele trombózy, zánětlivého procesu, endoteliální dysfunkce a neurohumorální aktivace. U pacientů se měřila plazmatická hladina angiotenzinu II (AII), bradykininu (BK), tumor necrosis faktoru α (TNF- α) a von Willebrandova faktoru (vWf). Vliv na funkci endotelu byl hodnocen na izolovaných endoteliálních buňkách z pupečnickové žíly (*Human Umbilical Vein Endothelial Cells – HUVEC*), které byly inkubovány 72 hodin v séru zdravých dobrovolníků ($n = 45$) nebo u pacientů ze studie EUROPA, a to při vstupu do studie a po jednom roce léčby buď perindoprilem ($n = 43$), nebo placebem ($n = 44$). Sledovanými parametry byly naměřená exprese bílkoviny endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS), aktivita eNOS a podíl apoptózy buněk endotelu.

Léčba perindoprilem příznivě ovlivnila biologické ukazatele zánětu a trombózy v koronárních tepnách a upravila endoteliální dysfunkci mechanismem závislým zejména na hladině bradykininu. Bylo prokázáno signifikantní zvýšení aktivity eNOS a hladiny bradykininu a signifikantní pokles apoptózy endoteliálních buněk a plazmatické hladiny angiotenzinu II, TNF- α a vWf. Perindopril obnovil rovnováhu mezi angiotenzinem II a bradykininem, prostřednictvím zvýšené aktivity eNOS ovlivnil hladinu NO v krvi a obnovil příznivější rovnováhu

ASCOT 2X2 primární cíl: Nefatální IM a úmrtí na IM



Sever et al. Eur Heart J. 2006; 27: 2982-8.

Obr. 4: Celkové výsledky studie ASCOT

(1,1 %), špatná compliance (0,6 %) a jiné příčiny (4,3 %). Celkem bylo zařazeno 12 218 nemocných.

Nemocní byli sledováni průměrně 4,2 roku, kdy po ukončení tohoto období byl statisticky vysoce významně (o 20 %) snížený výskyt primárního cíle (úmrtí, nefatální IM a resuscitace) u nemocných léčených perindoprilem. Velmi významně (o 39 %) byl snížen výskyt chronického srdečního selhání a o 24 % výskyt infarktu myokardu (obr. 5 a 6).

Pozitivní efekt perindoprilu byl pozorovatelný u mužů i u žen, u mladších i starších, u osob po infarktu myokardu i bez něj, s hypertenzí i u normotoničků, u diabetiků i nediabetiků, u nemocných po CMP i bez anamnézy CMP. Pozitivní efekt perindoprilu byl pozorovatelný u všech předdefinovaných cílů a nebyl ovlivněn doprovodnou medikací.

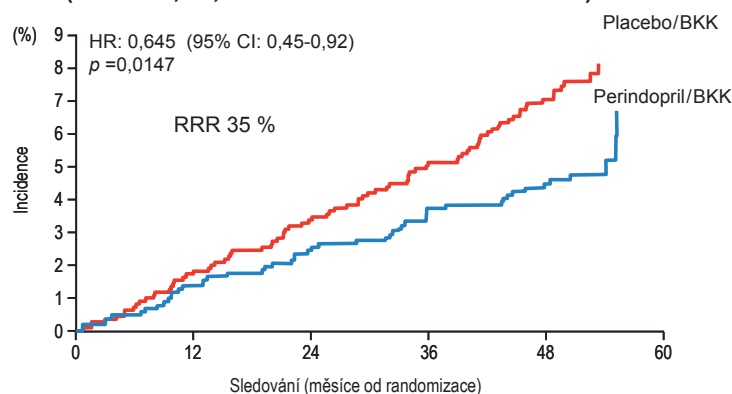
Studie EUROPA prokázala jasný prospěch z léčby perindoprilem u všech nemocných s ischemickou chorobou srdeční a bez známek srdečního selhání, kdy významně byly sníženy ty nejdůležitější cíle, jako je kardiovaskulární mortalita, infarkt myokardu či srdeční

perindoprilu a placeba na dysfunkci endotelu brachiální arterie po dobu 36 měsíců, ukázaly signifikantní zlepšení reakce endotelu na vazodilataci indikovanou ischemií (FMD, CPT) ve skupině s perindoprilem, jako důkaz zlepšení endoteliální funkce.

Podstudie studie EUROPA nazvaná PERTINENT (*PERindopril Thrombosis,*

Primární ukazatel

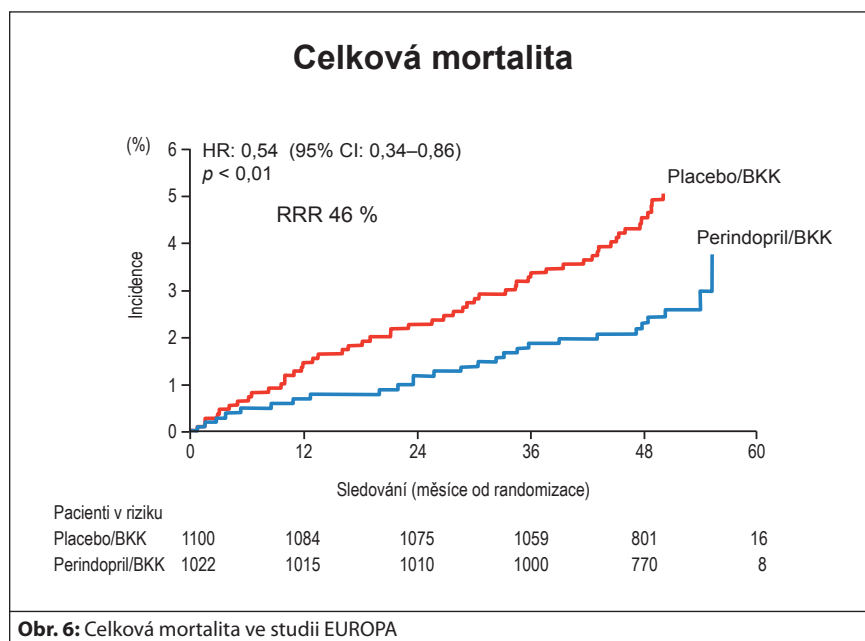
(KV úmrtí, IM, zresuscitovaná srdeční zástava)



Pacienti v riziku

Placebo/BKK	1100	1076	1055	1029	762	16
Perindopril/BKK	1022	1005	992	974	746	9

Obr. 5: Primární cíl ve studii EUROPA



systému RAAS. Nižší hladiny TNF- α současně svědčí pro zmírnění zánětlivé reakce v endotelu. Signifikantní je rovněž pokles plazmatické hladiny prokoagulačního von Willebrandova faktoru, který je prediktorem lepší kardiovaskulární prognózy. Také hladina bradykininu pozitivně korelovala

se zvýšením hladiny eNOS a nižším podílem apoptózy endoteliálních buněk. Tuto souvislost potvrdilo zjištění, že při inkubaci HUVEC v krvi pacientů léčených perindoprilem omezuje pozitivní účinky léku přidání specifického inhibitoru bradykininu. Nezanedbatelné jsou i výsledky subanalýzy

nemocných, kteří k perindoprilu dostali přidán amlodipin (1 100 nemocných ve větvi s placebem a 1 022 nemocných ve větvi s perindoprilem), a jasně nejlepší prospěch měli nemocní s kombinací perindopril + amlodipin (16).

Pacienti s vysokým krevním tlakem mají často i další onemocnění typu dyslipidemie, diabetes mellitus apod. a nezřídka tak užívají velké množství léků současně. V posledních letech byla vyvinuta řada fixních kombinací anti-hypertenziv, které prokazatelně zlepšují adherenci/komplianci a mohou tak zlepšovat kontrolu hypertenze. V České republice byla asi před šesti lety uvedena na trh fixní kombinace ACE inhibitoru perindoprilu a BKK amlodipinu, po které v roce 2014 následovala první trojkombinace perindopril, amlodipin a indapamid. V roce 2016 přichází poprvé fixní trojkombinace na léčbu hypertenze i dyslipidemie, a to osvědčená dvojkombinace perindopril + amlodipin v kombinaci s atrovastatinem, tedy kombinace ověřená velkými klinickými studiemi (ASCOT, EUROPA) i dlouhodobou klinickou praxí.

LITERATURA

- Bussien J-P, d'Amore TF, Perret L, et al. Single and repeated dosing of the converting enzyme inhibitor perindopril to normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39(5):554-8.
- Hui Y, Dai Z, Chen X, et al. Effect of perindopril and metoprolol on left ventricular hypertrophy and performance in essential hypertension. *Chin Med J Engl* 1995;108:678-81.
- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Finardi G, et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. *Am J Med* 1992;92:79-83.
- Grandi AM, Bignotti M, Gaudio G, et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular changes during antihypertensive treatment: perindopril versus isradipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:737-41.
- 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013;31:1281-1357.
- Filipovský J, Widimský J jr., Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství* 2012;58(10):785-802.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009;27:2121-2158.
- Špinar J, Souček M. Přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. *Vnitřní lékařství* 2010;56(2):157-161.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Medicine* 2009;122:290-300.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): baseline demography of randomised subjects and BP changes after 18 months follow-up. *J Hum Hypertens* 2000;14:847.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:895-906.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 2000 Jan 20;342(3):145-53.
- Fox KM. The EUROpean Trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
- Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004;46:7-8.
- Borghi C, et al. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum a focus on perindopril and amlodipine. *J XCardiovasc Med* 2015;16(5):390-9.

Studie VICTORY: Stručná prezentace hlavních výsledků

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
jménem autorského kolektivu (Accetto R, Chazova I, Sirenko Y, Vincelj J, Widimský J)

Souhrn

Studie VICTORY zkoumající účinnost a bezpečnost valsartanu a kombinace valsartanu s hydrochlorothiazidem v léčbě pacientů s mírnou až středně těžkou arteriální hypertenzí (The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension) je mezinárodním multicentrickým, otevřeným a prospektivním projektem (BudraCT number: 2012–005129–57, Trial Protocol No. KCT 02/2012 – VICTORY). Jeho výsledky byly prezentovány na evropském kongresu o hypertenzi v červnu 2016. Zde uvádíme se svolením autorského kolektivu stručné výsledky.

Trvání studie

Jeden týden washout perioda, šestnáct týdnů aktivní léčby.

Dávkování

Léčba byla zahájena jednou tabletou valsartanu (Valsacor® 80 mg) jednou denně u všech pacientů. Po čtyřech týdnech léčby byla v případě nedosažení cílových hodnot TK dávka Valsacoru zvýšena na 160 mg. Po dalších čtyřech týdnech v případě trvající nedostatečné kontroly TK byla dávka Valsacoru navýšena na 320 mg, nebo byla použita fixní kombinace valsartan/hydrochlorothiazidu (Valsacombi® 160/12,5 mg). Maximální titrovaná dávka léku u trvající nedostatečné kontroly TK činila Valsacombi® 320/12,5 mg (obr. 1).

Cíl studie

Primárním cílem studie bylo:

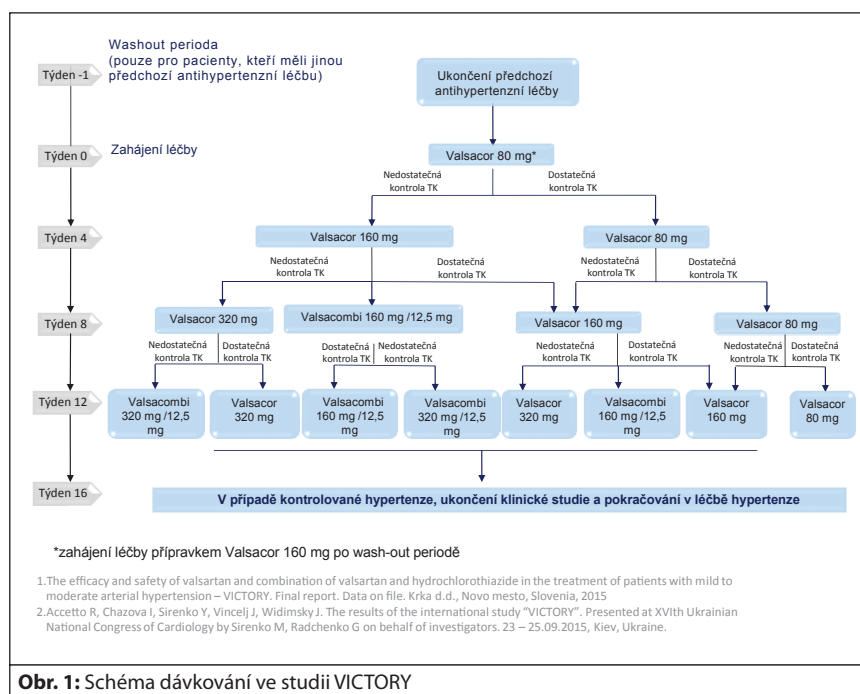
1. Zhodnotit antihypertenzní účinnost valsartanu a valsartanu + HCTZ u nemocných s mírnou až středně těžkou hypertenzí.

2. Zhodnotit účinnost výše uvedené léčby na ovlivnění aortální tuhosti (stanovení rychlosti pulzové vlny, aortálního augmentačního indexu).

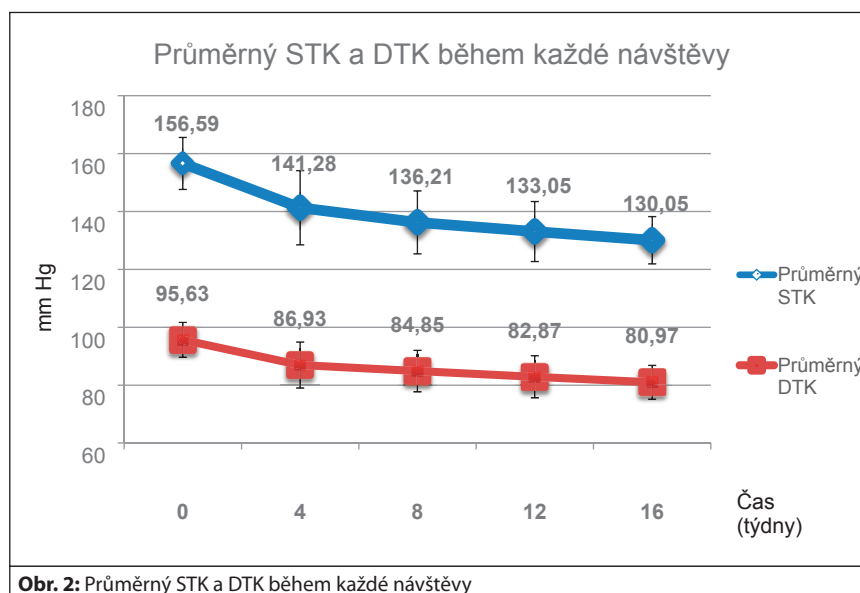
3. Posoudit účinnost léčby na centrální TK a centrální a periferní tuhost tepen.

Sekundárním cílem studie bylo zhodnotit vliv terapie na erektilní funkci a posoudit výskyt vedlejších účinků léčby.

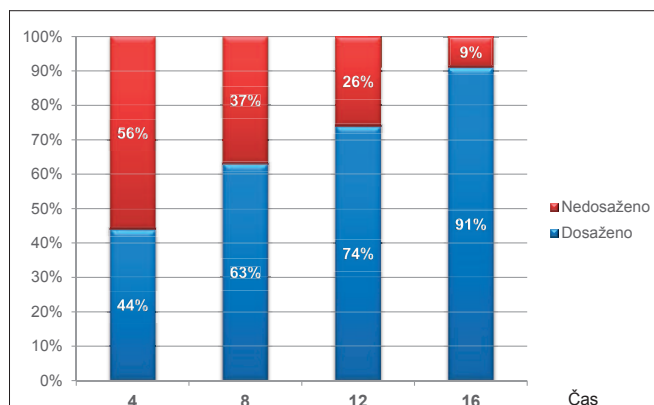
Výsledky



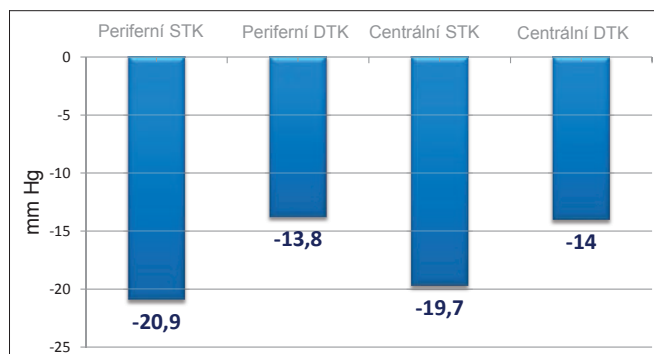
Obr. 1: Schéma dávkování ve studii VICTORY



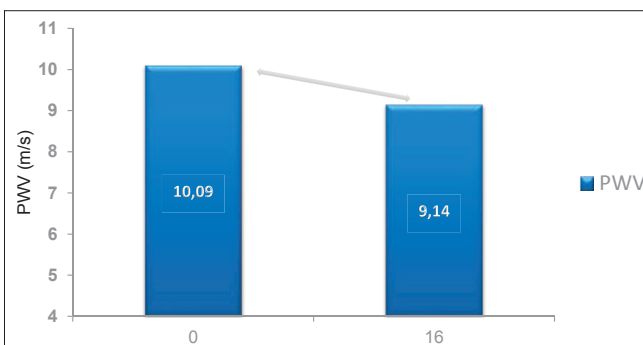
Obr. 2: Průměrný STK a DTK během každé návštěvy



Obr. 3: Dosahování cílových hodnot TK v průběhu studie



Obr. 5: Změny centrálního a periferního TK po léčbě



Obr. 4: Změny rychlosti pulzové vlny v průběhu studie

Závěry

Léčba valsartanem a valsartanem/hydrochlorothiazidem:

- Vedla u osob s mírnou až středně těžkou hypertenzí k významnému poklesu TK (STK -26,6 mm Hg, DTK -14,8 mm Hg). Na konci studie dosáhlo 91 % osob cílových hodnot TK.

- Signifikantně zlepšila aortální tuhost. Vlivem léčby došlo k významnému poklesu nejen periferního, ale i centrálního TK.

- Byla dobře tolerována a u mužů došlo ke zlepšení erektilní dysfunkce. (Tyto výsledky s ohledem na omezený rozsah neuvádíme.)

Empagliflozin a srdeční selhání

**prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.¹, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.²,
prof. MUDr. Lenka Špinarová, PhD.¹**

¹1. interní kardiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Podán stručný přehled problematiky souvislosti srdečního selhání a diabetes mellitus ve vztahu k léčbě novým perorálním antidiabetikem empagliflozinem ze skupiny inhibitorů SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2). Ve studii EMPA-REG OUTCOME® prokázal empagliflozin významné snížení kardiovaskulárních příhod, zvláště výskytu a hospitalizací pro srdeční selhání.

Klíčová slova: empagliflozin, diabetes mellitus, srdeční selhání

Srdeční selhání, diabetes mellitus a léčba diabetu

Vztah mezi diabetes mellitus (DM) a kardiovaskulárními chorobami je v současné době neoddiskutovatelně prokázán. Metabolické abnormality, které postupně vedou k manifestaci DM, mají přímý vliv na oběhový systém a souvisejí se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou u lidí s DM (1).

Vedle závažných kardiovaskulárních příhod, za něž je tradičně považováno úmrtí, nefatální infarkt myokardu (IM) či nefatální cévní mozková příhoda (CMP), je v poslední době stále více věnována pozornost srdečnímu selhání u diabetiků. Diabetes mellitus predisponuje k rozvoji srdečního selhání mnoha patofyziologickými cestami (2). Osoby s diabetem bývají v době manifestace srdečního selhání v horším funkčním stavu než lidé bez diabetu a jejich prognóza je horší (3), s mediánem přežití okolo 4 let (4).

Při stanovení strategie antidiabetické léčby se musí brát zřetel na srdeční selhání. V klinických studiích nebyl jednoznačně prokázán efekt intenzivní kontroly hyperglykémie na riziko hospitalizace nebo úmrtí na srdeční selhání (5). Cílovou hodnotu HbA1c je tedy vhodné stanovit individuálně s tím, že srdeční selhání je závažnou komorbiditou diabetu a cílem léčby diabetu bude dosažení hodnot HbA1c do 60 mmol/mol (6). Další otázkou je, jaké konkrétní léky preferovat

při výběru antidiabetické medikace. Řada specifických antidiabetik má nyní dostupná data z velkých studií s kardiovaskulárními cíli, která prokazují, že některé léky mohou riziko závažného srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci dokonce zvyšovat (7).

Signifikantní snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % naopak prokázala studie EMPA-REG OUTCOME® pro léčbu empagliflozinem (8). Empagliflozin je vysoce účinný a selektivní inhibitor sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT-2) v proximálním tubulu ledvin. Inhibicí SGLT-2 empagliflozin snižuje reabsorpci glukózy a zvyšuje odpad glukózy v moči. Kromě příznivého efektu na snížení hyperglykémie je léčba empagliflozinem spojena s mírnou osmotickou diurézou, redukcí hmotnosti a krevního tlaku bez zvýšení srdeční frekvence (9–16).

Analýza výskytu srdečního selhání ve studii EMPA-REG OUTCOME®

Pozitivní efekt empagliflozinu na manifestaci závažného srdečního selhání prokázáný studií EMPA-REG OUTCOME® vedl k publikování podrobnější analýzy této studie se zaměřením na srdeční selhání (17).

Celkem bylo ve studii EMPA-REG OUTCOME® (8) zkoumáno 7020 pacientů v 590 centrech ve 42 zemích, kteří dostali alespoň jednu dávku studovaného léčiva. Průměrný věk

účastníků studie byl 63,1 let ($\pm 8,6$), průměrný BMI (Body Mass Index) 30,6 kg/m² ($\pm 5,3$), 72 % tvořili muži, 25,9 % účastníků mělo odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) pod 1 ml/sec/1,73m², 46,6 % prodělalo v minulosti srdeční infarkt, 10,1 % mělo srdeční selhání a 5,5 % fibrilaci síní. Pokud jde o ostatní léčbu na počátku studie, 81 % pacientů bylo léčeno inhibitory renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS), 65 % užívalo betablokátor, 43 % diuretika a 6 % užívalo antagonisty mineralokortikoidního receptoru.

Ve studii byli pacienti randomizováni do tří stejně početných skupin, kdy jedna dostávala placebo, druhá empagliflozin 10 mg jednou denně a třetí empagliflozin 25 mg jednou denně. Skupiny byly srovnatelné ve všech základních charakteristikách, jako je věk, trvání diabetu, podíl mužů a žen nebo souběžná medikace. Již předběžně bylo specifikováno, že výsledky studie budou vyjádřeny jako porovnání mezi větví placebovou a sloučenou skupinou tvořenou pacienty z obou větví s empagliflozinem.

Z celkového počtu 7020 pacientů studii dokončilo 97 % nemocných, u 99 % byl při ukončení studie známý zdravotní stav. Předčasně ukončilo léčbu 25 % pacientů, zejména kvůli nežádoucím příhodám. Medián trvání léčby byl 2,6 roku, medián sledování 3,1 roku.

Posuzování nežádoucích příhod s ohledem na srdeční selhání

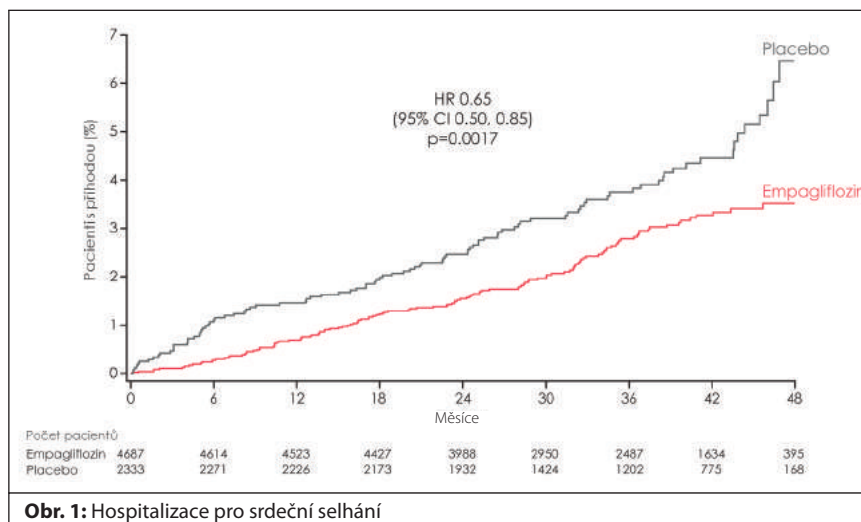
Všechny kardiovaskulární příhody byly prospektivně a nezávisle hodnoceny dvěma výbory – *Clinical Events Committees*. Mezi sledované příhody patřila hospitalizace pro srdeční selhání, kompozitní klinický cíl složený z hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulárního úmrtí (kromě fatální CMP), opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání, zkoušejícím hlášené srdeční selhání, nasazení kličkových diuretik, smrt v důsledku srdečního selhání a hospitalizace z jakýchkoli příčin (tj. hospitalizace v důsledku jakékoli nežádoucí příhody). Byly provedeny i analýzy podskupin včetně rozdělení podle přítomnosti/absence srdečního selhání na začátku studie podle posouzení investigátora.

Hospitalizace pro srdeční selhání byla definována jako „příhoda vyžadující příjem k hospitalizaci nebo 12hodinovou observaci v nemocnici doprovázenou klinickými příznaky nového nebo zhoršeného srdečního selhání“. Tyto příznaky zahrnovaly dušnost, ortopnoe, záchvaty noční dušnosti, otoky, chrůpky na plicích, zvýšenou náplň krčních žil, třetí srdeční ozvu/cval a radiologické známky zhoršeného srdečního selhání. Přídavným kritériem byla:

1. potřeba nové nebo zvýšení dávky stávající medikace, zejména diuretik, inotropních léků nebo vazodilatancií, nebo
2. potřeba mechanické nebo chirurgické podpory (mechanická podpora cirkulace, transplantace srdce nebo kardiostimulace ke zvýšení srdečního výdeje), nebo
3. použití ultrafiltrace, hemofiltrace nebo hemodialýzy k léčbě srdečního selhání.

Výsledky

Ve studii EMPA-REG OUTCOME® empagliflozin přidaný ke standardní léčbě diabetu signifikantně snížil primární složený kardiovaskulární cíl (kardiovaskulární úmrtí, nefatální IM a nefatální CMP) o 14 % (HR: 0,86; 95% CI: 0,74–0,99). Výsledek byl veden především redukcí rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 38 % (HR: 0,62; 95% CI: 0,49–0,77).



Obr. 1: Hospitalizace pro srdeční selhání

Mezi další pre-specifikované cíle studie EMPA-REG OUTCOME® patřila hospitalizace pro srdeční selhání. Léčba empagliflozinem prokázala snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % (HR: 0,65; 95% CI: 0,50–0,85) (8).

Srdeční selhání a kardiovaskulární úmrtí (17)

Složený cíl spojený z hospitalizace pro srdeční selhání nebo KV úmrtí byl zaznamenán u signifikantně nižšího procenta pacientů léčených empagliflozinem (265 ze 4687 pacientů, 5,7 %) proti placebo (198 z 2333 pacientů, 8,5 %), což znamená redukci o 34 % (HR: 0,66; 95% CI: 0,55–0,97; $p < 0,001$). Efekt empagliflozinu byl konzistentní u obou dávek léku i mezi podskupinami definovanými řadou základních charakteristik, jako např. věk, rasa, eGFR, použití různých antidiabetik včetně inzulínu a léčba kardiovaskulární medikací (včetně blokátorů RAAS, betablokátorů, diuretik, statinů).

Empagliflozin také snížil riziko cíle složeného z hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí na srdeční selhání o 39 % (HR: 0,61; 95% CI: 0,47–0,79; $p < 0,001$).

Jak již bylo publikováno dříve (8), k hospitalizaci pro srdeční selhání došlo u signifikantně menšího procenta pacientů léčených empagliflozinem 2,7 % než na placebo 4,1 %, (HR: 0,65; 95% CI: 0,50–0,85; $p = 0,0017$) (obr. 1). Efekt empagliflozinu byl konzistentní u obou studovaných dávek i u podskupin podle základních charakteristik. Ze 126 pacientů s alespoň jednou hospitalizací pro srdeční selhání ve

skupině s empagliflozinem mělo 43 pacientů 111 opakujících se příhod (rehospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí). Naproti tomu v placebové skupině bylo 95 pacientů s alespoň jednou hospitalizací pro srdeční selhání, z nichž 43 pacientů mělo 115 rehospitalizací. Z pacientů, kteří byli během studie hospitalizováni pro srdeční selhání, jich méně zemřelo ve skupině s empagliflozinem (13,5 %) než s placebem (24,2 %).

Soubor pacientů s nahlášeným srdečním selháním byl signifikantně nižší o 30 % ve skupině s empagliflozinem (HR: 0,70; 95% CI: 0,56–0,87) a prakticky totéž bylo zjištěno pro hlášené závažné srdeční selhání (HR: 0,69; 95% CI: 0,55–0,86). Nasazení kličkových diuretik bylo nezbytné u signifikantně nižší části pacientů v empagliflozinové skupině (HR: 0,62; 95% CI: 0,53–0,73). Dále došlo k signifikantnímu snížení hospitalizací z jakýchkoli příčin u nemocných na empagliflozinu o 11 % proti placebo (HR: 0,89; 95% CI: 0,82–0,96; $p = 0,003$).

Výsledky podle přítomnosti/absence srdečního selhání při vstupu do studie

Při vstupu do studie mělo podle posouzení zkoušejícího srdeční selhání 244 (10,5 %) pacientů v placebové skupině a 462 pacientů (9,9 %) ve skupině s empagliflozinem. Pacienti se srdečním selháním byli proti pacientům bez srdečního selhání starší, měli vyšší hmotnost a BMI, větší část měla eGFR pod 1 ml/sec/1,73m², měli častější anamnézu infarktu myokardu

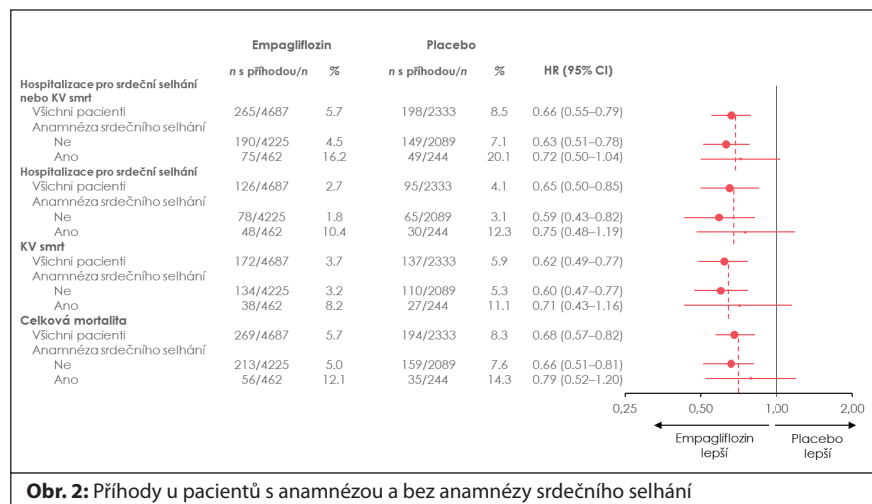
nebo fibrilace síní a častěji byli léčeni inzulinem, betablokátory, ACE inhibitory nebo AT1-blokátory, diuretiky a antagonisty mineralokortikoidního receptoru. Ostatní charakteristiky byly mezi skupinami podle přítomnosti/absence srdečního selhání srovnatelné.

Incidence hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin, samotné hospitalizace pro srdeční selhání, kardiovaskulární a celkové mortality byla dvakrát až šestkrát vyšší u pacientů se srdečním selháním při vstupu do studie. Při léčbě empagliflozinem však došlo k redukci rizika všech zmíněných příhod u pacientů s preexistujícím srdečním selháním i bez něj (obr. 2).

Pacienti se srdečním selháním při vstupu do studie měli nezávisle na léčbě vyšší incidenci nežádoucích příhod (AE) včetně závažných a také vyšší incidenci nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby. Ovšem ve skupině s empagliflozinem byl proti placebo menší podíl nemocných s nežádoucími příhodami (závažnými i nežádoucími příhodami vedoucími k přerušení léčby).

Diskuze

Ve studii EMPA-REG OUTCOME® prokázal empagliflozin přidaný ke standardní léčbě diabetu u osob s diabetem 2. typu a po prodělané kardiovaskulární příhodě významnou redukci klinického cíle složeného z hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulárního úmrtí, jakož i jeho jednotlivých komponent. Výsledky byly konzistentní u podskupin pacientů definovaných podle řady klinických charakteristik včetně preexistujícího srdečního selhání, a to u obou podávaných dávek empagliflozinu. Dále bylo prokázáno, že empagliflozin snížil riziko hospitalizace z jakýchkoli příčin, k čemuž přispěla redukce hospitalizací pro srdeční selhání, jakož i hospitalizací z jiných příčin. V empagliflozinové skupině byl nižší podíl pacientů, kterým byla během studie nasazena kličková diuretika, což je v souladu s redukcí hospitalizací pro srdeční selhání. Před publikací těchto výsledků nebyl prokázán příznivý vliv na srdeční selhání u pacientů



Obr. 2: Příhody u pacientů s anamnézou a bez anamnézy srdečního selhání

s diabetem 2. typu pro žádný jiný antidiabetický lék. Naopak, léčba thiazolidindiony a inhibitory DPP-4 saxagliptinem byla spojena se zvýšeným rizikem hospitalizace pro srdeční selhání, pokud jimi byli léčeni diabetici 2. typu s vysokým KV rizikem (18).

Efekt empagliflozinu na hospitalizaci pro srdeční selhání nebo KV úmrtí a na hospitalizaci z jakýchkoli příčin byl patrný brzy po nasazení léčby a udržel se po celou dobu studie. To naznačuje, že benefit empagliflozinu není způsoben pouze ovlivněním procesu aterosklerózy. Přesné mechanismy, které vedou ke snížení rizika srdečního selhání a úmrtí z KV příčin při léčbě empagliflozinem, nejsou známy, jsou však intenzivně diskutovány (19, 20). K pozitivnímu vlivu empagliflozinu na kardiovaskulární cíle mohou různou měrou přispívat tyto dílčí mechanismy:

- osmotická diuréza,
- vliv na plazmatický objem a retenci sodíku s modulací tubulo-glomerulární zpětné vazby a kardio-renální osy,
- redukce arteriální tuhosti a součinnu tlak-puls, které vedou ke snížení dotížení levé komory,
- redukce tělesné hmotnosti a tlaku krevního bez zvýšení aktivity sympatického nervového systému,
- snížení glykémie s následným snížením hladiny inzulinu,
- a snížení hladiny kyseliny močové (17, 19, 20, 21).

Prevence hospitalizací a zlepšení přežití jsou klíčové cíle pro pacienty se srdečním selháním. Je proto

důležitým zjištěním, že empagliflozin snížil výskyt hospitalizace pro srdeční selhání, kardiovaskulární i celkové mortality stejnou měrou u pacientů, kteří měli již preexistující srdeční selhání, jako u těch, kteří jej neměli. Tohoto výsledku bylo dosaženo navzdory tomu, že skupina pacientů s preexistujícím srdečním selháním užívala častěji léky indikované k léčbě srdečního selhání než skupina pacientů, kteří na počátku studie srdeční selhání neměli. Celkový vliv empagliflozinu na tyto důležité klinické cíle byl tedy dán redukcí rizika u všech pacientů bez ohledu na to, jestli měli srdeční selhání již při vstupu do studie.

Na tyto výsledky reagovala Evropská kardiologická společnost (ESC) v Doporučeném postupu pro diagnózu a léčbu akutního a chronického srdečního selhání, který byl publikován v květnu 2016 (3). V textu doporučeného postupu konstatuje, že „empagliflozin, inhibitor SGLT-2, snížil hospitalizaci pro srdeční selhání a mortalitu, nikoli však výskyt infarktu myokardu a CMP, u pacientů s diabetem a vysokým KV rizikem, z nichž někteří měli srdeční selhání. Vzhledem k absenci jiných studií s léky z této skupiny nemohou být výsledky získané ve studii s empagliflozinem považovány za efekt celé lékové skupiny (class effect).“

Citovaný doporučený postup dále na základě výsledku studie EMPA-REG OUTCOME® stanovuje doporučení pro prevenci srdečního selhání u osob s diabetem 2. typu takto: „Empagliflozin má být zváženo u osob s diabetem 2. typu k prevenci nebo

oddálení srdečního selhání a k prodloužení života.“ Protože je toto doporučení založeno na výsledcích jediné randomizované studie, má třídu doporučení IIa, úroveň evidence B. (3)

Závěr

Léčba pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku zůstává závažným klinickým tématem. Velké klinické studie posledních let prokázaly kardiovaskulární

bezpečnost pro většinu moderních antidiabetik. Empagliflozin je prvním antidiabetickým lékem, který ve velké kardiovaskulární studii vedl nejen ke snížení rizika velkých kardiovaskulárních příhod, ale i k zásadní redukci klinické manifestace srdečního selhání včetně úmrtí v důsledku srdečního selhání. Podle doporučení ESC má být léčba empagliflozinem zvažována u všech osob s diabetem 2. typu k prevenci či oddálení srdečního selhání

a k prodloužení života. Patofyziologické mechanismy zodpovědné za účinek empagliflozinu zatím nebyly zcela objasněny, ale jsou intenzivně studovány. Jejich lepší pochopení v budoucnu přispěje k přesnější identifikaci skupin pacientů, kteří mohou z léčby empagliflozinem profitovat nejvíce.

LITERATURA

- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113.
- Linhardt A, Bělohávek J. Diabetes mellitus 2. typu a srdeční selhání. *Vnitř Lék* 2016; 62 (7-8): 592–59.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
- Cubbon RM, Adams B, Rajwani A et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10:330–336.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
- Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M za ČDS. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. *DMEV* 2016; 19 (2): 48–56.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I. Et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130: 1579–1588.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
- Haering HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396–3404.
- Haering HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650–1659.
- Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R et al. EMPA-REG PIOTM Trial Investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:147–158.
- Roden M, Weng J, Eilbracht J et al. EMPA-REG MONO Trial Investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208–219.
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al. EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815–1823.
- Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:936–948.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C et al. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–428.
- Barnett AH, Mithal A, Manassie J et al. EMPA-REG RENAL Trial Investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369–384.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPAREG 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; 37: 1526–1534.
- McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:843–851.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587–597.
- Sattar, N., McLaren, J., Kristensen, S.L. et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59: 1333. doi:10.1007/s00125-016-3956-x.
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499–508.

Praktický postup České společnosti pro hypertenzi: Měření krevního tlaku 1. část: Obecné principy

**prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.¹, doc. MUDr. Jiří Ceral, CSc.²,
prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.³**

¹II. interní klinika, klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN v Praze

²I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové

³Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Pro diagnózu a léčbu arteriální hypertenze je správné a pokud možno reprodukovatelné měření naprostou podmínkou. Ačkoli by se na první pohled mohlo zdát, že se jedná o dávno vyřešený problém, je měření krevního tlaku v praxi prováděno namnoze metodicky nesprávně se všemi konsekvencemi, které s sebou takto vzniklé chyby nesou. Na jedné straně to může být neopodstatněná léčba nemocných s hypertenzí bílého pláště, na druhé nedostatečná kontrola tlaku nebo zbytečná traumatizace nemocného obsesivním domácím měřením.

Náš souhrn vychází jednak ze specifických doporučení pro měření krevního tlaku (1–3), jednak z aktuálních doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze (4,5). V mnoha ohledech však odráží především praktické zkušenosti a názory autorů.

1. Variabilita krevního tlaku

Krevní tlak (TK) je stejně jako tepová či dechová frekvence velmi proměnlivá veličina. Krevní tlak bezprostředně odráží potřeby nebo děje probíhající uvnitř organismu. Pacienti udávané pocity domněle způsobené vysokým tlakem jsou až na výjimky (feochromocytom) příčinou, nikoliv důsledkem fluktuace krevního tlaku.

Fyziologicky stoupá při fyzické námaze, při rozrušení (včetně panických atak), při bolesti. Naopak po jídle obvykle krevní tlak klesá, stejně jako ve spánku, k poklesu dochází také po fyzické aktivitě. Variabilitu krevního tlaku tak nacházíme v průběhu jednoho dne (diurnální variabilita). Typickými fenomény jsou ranní vzestup krevního tlaku (způsobený aktivací sympatiku před a při probuzení), a fyziologický noční pokles tlaku při spánku (v důsledku převažující parasympatické aktivity). Avšak krevní tlak může významně kolísat i den ze dne (například o volných dnech jsou hodnoty tlaku nižší než ve dnech pracovních, naopak po abusu alkoholu krevní tlak druhý den stoupá). Dále existuje i sezónní variabilita tlaku (nižší hodnoty v letním teplém období doprovázeném ztrátami tekutin a solí pocením).

Tato fyziologická proměnlivost krevního tlaku, spolu s inherentní nepřesností jakéhokoli nepřímého měření krevního tlaku působí problémy jak ve správném chápání podstaty a průběhu arteriální hypertenze, tak ve vedení léčby. S ohledem na variabilitu krevního tlaku je k diagnóze arteriální hypertenze třeba opakovaných měření při nejméně dvou různých návštěvách v ambulanci, případně využití metod, jako jsou ambulantní 24hodinové monitorování tlaku nebo domácí měření krevního tlaku. Každá z metod je zatížena chybami vyplývajícími z jejich podstaty, použité techniky a také metodiky, která není namnoze optimálně používána.

2. Historické ohlédnutí

Za otce měření krevního tlaku je považován reverend Stephen Hales, který v roce 1733 dokumentoval inta-arteriálně měřený krevní tlak u koně pomocí dlouhé skleněné trubice (6). O století později Jean-Léonard-Marie Poiseuille vynalezl rtuťový manometr ve tvaru U-trubice a v roce 1860 fyziolog Etienne Jules Marey vyvinul první přenosný manometr k záznamu pulzové vlny. Blíže klinické praxi pak přiblížil měření tlaku Scipione Riva-Rocci svým rtuťovým sphygmomanometrem, který se v principu příliš

neliší od dnes používaných přístrojů. Aneroidní tlakoměr byl objeven v roce 1843 *Lucienem Vidie*. Měření pak doplnil objev ruského chirurga *Nikolaje Sergejeviče Korotkova* z počátku minulého století (7).

3. Metody neinvazivního měření krevního tlaku

Většina klinicky používaných metod pro měření krevního tlaku je založena na okluzi některé z tepen pneumatickou manžetou natlakovanou na hodnoty přesahující systolický tlak. Postupným vypouštěním manžety dojde k obnovení průtoku tepnou v okamžiku, kdy systolický tlak v ní přesáhne tlak v manžetě. To je doprovázeno vznikem detekovatelného fenoménu, například palpačního vjemu, ozev (Korotkovových fenoménů), oscilací tlaku v manžetě, nebo dopplerovskými detekovatelnými prouděními distálně od manžety (tabulka č. 2).

3.1. Palpační měření

Palpačním měřením se dá identifikovat dobře systolický krevní tlak, který odečítáme v okamžiku objevení se pulzací například na arteria brachialis v loketní jamce pod manžetou. Někteří autoři se pokusili odečítat i diastolický krevní tlak v okamžiku vymizení víru v tepně. Ačkoli byly

výsledky některých prací obdivuhodně shodné s auskultační metodou, výsledky nejsou v praxi zcela reprodukovatelné. Palpace má tendenci hodnoty STK podhodnocovat přibližně o 5–6 mm Hg (8).

Palpace je součástí „dvoukrokové“ metody (2-step method) měření TK, která spočívá v měření nejprve palpačním a následně auskultačním. Opakovaná inflace manžety však vede k reaktivní hyperémii končetiny a opakovaná měření mají tendenci postupně podhodnocovat zejména DTK.

Palpace je doporučována i při inflaci manžety před samotnou auskultací tak, abychom mohli manžetu spolehlivě nafouknout nad STK (cca o 30 mm Hg) a eliminovali riziko, že odečteme STK nesprávně v okamžiku auskultačního gapu.

Výhodou palpace je možnost měření i v hlučném prostředí a při nedostupnosti fonendoskopu.

3.2. Auskultační měření

Základní metodou měření krevního tlaku v praxi je auskultační nepřímé měření. Nepřímý auskul-

na nepřímém měření krevního tlaku.

Podkladem auskultační metody měření TK na paži je přiložení stetoskopu nad arteria brachialis (případně na a. poplitea při měření na dolních končetinách) a odečet STK na stupnici tonometru v okamžiku objevení se auskultačních Korotkovových fenoménů (fáze I – viz *tabulka č. 1*) a DTK v okamžiku jejich vymizení (fáze V). Auskultační vjem vzniká turbulentním prouděním krve v komprimované arterii. Jejich vymizení koreluje s obnovením laminárního proudění při vymizení komprese tepny.

3.3. Oscilometrické měření

Metoda je založena na detekci amplitudy změn tlaku vzduchu v manžetě; princip je schematicky znázorněn na *(obr. 1)*. Je všeobecně akceptováno, že největší amplituda odpovídá střednímu arteriálnímu tlaku, ze kterého je potom tlak systolický i diastolický odhadován, v nejjednodušším případě tak, že za systolický tlak je považována hodnota v okamžiku, kdy přesáhne určité procento maximálních oscilací (kolem 50 %) a za diastolický tlak na-

zcela identické hodnoty, ale v nejlepším případě pouze hodnoty podobné měření auskultačnímu. Největší slabinou oscilometrického měření je závislost na pravidelnosti tepu, neboť jakákoli nepravidelnost naruší symetrii oscilací, z níž je odvozován střední a následně systolický i diastolický krevní tlak. Měření je tak nepoužitelné u pacientů s fibrilací síní (přístroje sice tlak „změří“ ale hodnoty jsou často nesmyslné a nereprodukovatelné). Vzhledem k tomu, že se z největší oscilace dopočítává systolický a diastolický krevní tlak, nelze očekávat stejnou přesnost napříč všemi skupinami pacientů. Významné odchylky jsou často u pacientů s vysokou tepennou tuhostí. Konkrétní přístroj bude tedy jinak přesný u mladého hypertonika s diastolickou hypertenzí, jinak u starce s extrémním pulzním tlakem a úplně jinak u těhotných. Proto by bylo optimální, aby přístroje byly validovány pro konkrétní skupiny nemocných.

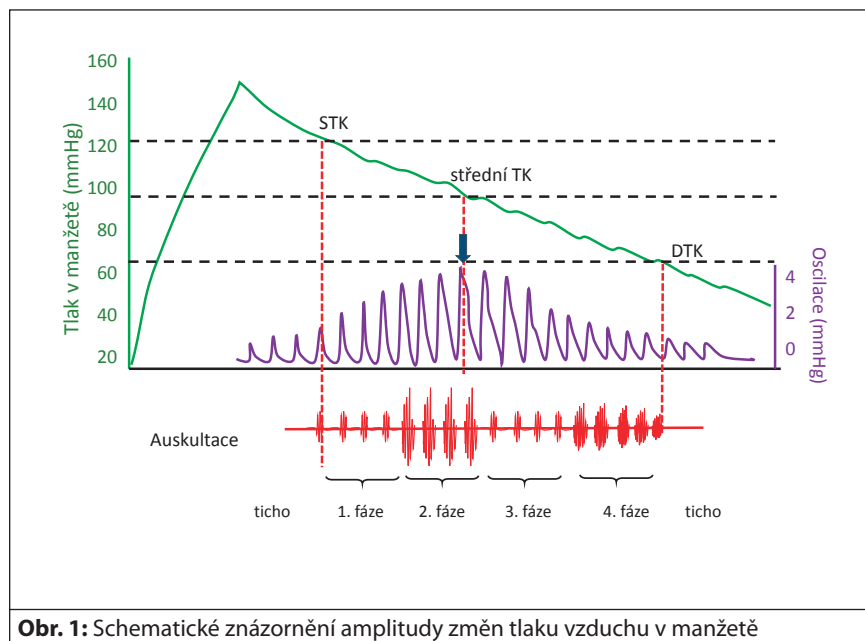
3.4. Dopplerovské měření

Místo palpace a auskultace lze pro detekci obnovení průtoku tepnou a tedy pro určení systolického krevního tlaku použít dopplerovského kontinuálního signálu. K měření postačí jakýkoli tužkový kontinuální dopplerovský přístroj. Měření je široce využíváno pro hodnocení kotníkových tlaků (*ankle-brachial index* – ABI).

Pro měření systolického a diastolického tlaku je možno dopplerovské metody využít rovněž. Je využíváno změny signálu, který vyvolává pohyb komprimované arterie. Avšak pro klinické použití je metoda relativně nepřesná a nepoužívá se.

3.5. Aplanační tonometrie

Pro úplnost uvádíme také možnost měření krevního tlaku resp. pulzové křivky pomocí aplanační tonometrie. Tepna je komprimována sondou (například radiální tepna proti rádiu) a je registrována tlaková křivka podobná intraarteriálnímu signálu. Pro dosažení kvalitního záznamu je třeba pevné pozice sondy proti tepenné stěně. Absolutní hodnoty jsou odvozeny od kalibrace tlakem měřeným neinvazivně jinou technikou.



Obr. 1: Schematické znázornění amplitudy změn tlaku vzduchu v manžetě

tační způsob měření ve srovnání s přímým intraarteriálním měřením podhodnocuje systolický krevní tlak asi o 5 až 8 mm Hg a naopak nadhodnocuje diastolický krevní tlak o 3 až 7 mm Hg. Je však nutno zdůraznit, že studie dokladující škodlivost vysokého krevního tlaku i následné intervenční studie jsou založeny

opak pokles pod určité procento maxima (zpravidla kolem 70 %). Vlastní algoritmy stanovení krevního tlaku jsou však významně složitější a jsou výrobci tajeny. Rozdíly mezi jednotlivými přístroji tak mohou být obrovské.

Z výše uvedených důvodů nemůže oscilometrické měření poskytovat

Tabulka 1. Korotkovovy fáze	
Fáze I:	první jasný tón připomínající kapající kohoutek, současně se znovu objevuje hmatný pulz.
Fáze II:	tóny charakteru intermitentního šelestu, delší a tlumenější.
Auskultační mezera	
Fáze III:	tóny hlasitější a ostré, hlasitost dosahuje maxima.
Fáze IV:	dochází k oslabení tónů, jsou tlumené, méně zřetelné a měkké.
Fáze V:	vymizení tónů.

Metoda je využívána dnes spíše pro měření propagace pulzové vlny nebo pro hodnocení kontury pulzové vlny, kdy je možno z periferních měření odhadovat centrální aortální tlak a augmentační index. Pro běžné měření tlaku u hypertoniků se však metoda nehodí.

3.6. Metody kontinuálního neinvazivního měření krevního tlaku

Kontinuální neinvazivní měření tlaku nese výraznou českou stopu. Většina dnes dostupných přístrojů vychází z metody vyvinuté brněnským fyziologem Janem Peňázem. Jeho objev digitální fotopletysmografie

vychází ze změny intenzity světla, které je vysíláno přes prst měřeného subjektu. Množství světla absorbovaného tkání je úměrné objemu tkáně, kterým světlo prochází a které se mění adekvátně jeho okamžitému prokrvení. Přístroj tvoří uzavřená elektro-pneumatická smyčka, která během srdečního cyklu dokáže velmi rychle měnit tlak v manžetě tak, aby průchod světla prstem zůstal konstantní. Změna tlaku v manžetě pak odpovídá změně systémového krevního tlaku.

Méně rozšířené metody využívají odvození hodnot krevního tlaku od tzv. pulzního tranzitního času (pulse transit time) měřeného například mezi signály z EKG a saturačního čidla. Výhodou této metody je její větší mobilita, nevýhodou nutnost kalibrace pomocí neinvazivně měřeného tlaku standardním tonometrem. Další možností je hodnocení krevního tlaku pomocí analýzy kontury pulzové vlny.

Tyto metody zatím nejsou pro diagnostiku ani léčbu hypertenze standardně doporučovány.

Tabulka 2. Metody neinvazivního měření krevního tlaku	
1) Metody založené na okluzi tepny manžetou	
A) palpační	
B) auskultační	
C) oscilometrická	
D) dopplerovská	
2) Metody kontinuálního monitorování tlaku stah od stahu („beat-to-beat“)	
A) elektropneumatická smyčka (Peňázova metoda)	
B) pulse transit time	

LITERATURA

- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111:697-716.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359-66.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-85.
- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
- Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2012;3:1-16.
- Lewis O. Stephen Hales and the measurement of blood pressure. *J Hum Hypertens* 1994;8:865-71.
- Karamanou M, Papaioannou TG, Tsoucalas G, Tousoulis D, Stefanadis C, Androutsos G. Blood pressure measurement: lessons learned from our ancestors. *Curr Pharm Des* 2015;21:700-4.
- van der Hoeven NV1, van den Born BJ, van Montfrans GA. Reliability of palpation of the radial artery compared with auscultation of the brachial artery in measuring SBP. *J Hypertens* 2011;29:51-5.

Praktický postup České společnosti pro hypertenzi: Měření krevního tlaku 2. část: Měření krevního tlaku v ordinaci

doc. MUDr. Jiří Ceral, CSc.¹, prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.²,
prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.³

¹I. interní kardioangiologická klinika FN Hradec Králové

²II. interní klinika, klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN v Praze

³Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

1. Obecné podmínky měření

Měření krevního tlaku (TK) v ordinaci může být ovlivněno řadou faktorů, a proto je jeho standardizace velmi důležitá. Ačkoli pravidla pro správné měření jsou v podstatě jednoduchá, nejsou namnoze dodržována. Souhrn nejdůležitějších zásad je uveden v tab. 1. Měření se má odehrávat v klidné místnosti a za příjemné teploty, nemocný nemá být svlečený do spodního prádla nebo do půli těla, protože mu to může být nepříjemné z psychologických důvodů nebo kvůli chladu. Pacient sedí uvolněně opřený o opěradlo židle a jeho paže spočívá na podložce. Při měření musí být manžeta ve výši srdce. Není tedy přípustné, aby byla paže elevována (například při sezení na nízké židli u vysokého stolu), nebo naopak aby byla paže s manžetou níže (nemocný v předklonu při umístění tonometru na nízkém stolku). Tyto zásady platí obecně i pro domácí monitorování krevního tlaku.

Před měřením je nutné, aby pacient seděl v naprostém klidu v pohodlné pozici s podepřenou paží nejméně 5, lépe 10 minut. Během vyšetření rovněž nemá křížit nohy (zejména křížení dolních končetin nad kolena zvyšuje TK tím, že je vytlačeno větší množství krve směrem k srdci). Samozřejmostí je, že ani vyšetřovaný, ani vyšetřující během měření nehovoří. Místnost má být obecně klidná (sestra vyřizující během měření krevního tlaku např. telefonní hovor může výsledek zcela znehodnotit).

Význam těchto jednoduchých zásad je enormní: měření na nepodložené končetině zvyšuje krevní tlak v průměru asi o 8 mm Hg, měření

Tabulka 1. Zásady měření krevního tlaku v ordinaci
V místnosti je příjemná teplota.
Nemocný sedí s opřenými zády.
Obě nohy spočívají na podlaze.
Předloktí spočívá na podložce, paže je ve výšce srdce.
Manžeta je přiměřené velikosti (při obvodu paže > 32 cm použijeme širokou manžetu) a správně přiložena (střed vaku nad pažní tepnou).
Měření začínáme po chvíli klidu (5–10 minut).
Při měření auskultační metodou:
- Manžetu nafukujeme na tlak o 30 mm Hg nad vymizení radiálního pulzu.
- Rychlost snižování tlaku v manžetě je 2–3 mm Hg/s.
- TK odečítáme s přesností na 2 mm Hg.
Po skončení vytlačíme všechny vzduch z manžety.
TK měříme 3× a řídíme se průměrem druhého a třetího měření.

pacienta sedícího bez opěrky zad dává hodnoty o 10 mm Hg vyšší, pokud má nemocný zkřížené dolní končetiny, je hodnota TK o 2–8 mm Hg vyšší. Pokud paže není v úrovni srdce, je naměřená hodnota změněna o 2 mm Hg na každých 2,5 cm (jde o vliv hydrostatického tlaku, při poloze nad srdcem je TK nižší, pod srdcem vyšší).

Před měřením krevního tlaku nesmí pacient nejméně 30 minut pít kávu, kolu, energetické nápoje, či kouřit, protože všechny tyto podněty mohou vést k jeho krátkodobému vzestupu. Stejně tak by neměl před vyšetřením cvičit, pro řadu nemocných tudíž může zkreslení vyvolat skutečnost, že do ordinace „dobíhají“ na poslední chvíli. Cvičení může tlak zvýšit, ale stejně tak může po několika minutách vést naopak k poklesu tlaku vyvolanému vazodilatací kosterního svalstva.

Za přesnost měření je vždy zodpovědný lékař – pokud měření má provádět sestra, je na jeho zvážení, zda je dostatečně zodpovědná a zkušená.

Přesnost auskultačního měření sestrou by měla být kontrolována. Metodicky ideální je pro tento případ simultánní měření za použití duálního fonendoskopu, což je však v běžné praxi těžko realizovatelné.

2. Tonometry

Při nepřímém měření TK v ordinaci se používají následující přístroje:

1. rtuťový tonometr,
2. tonometr k auskultačnímu měření s elektronickým převodníkem,
3. digitální tonometr měřící na oscilometrickém principu,
4. aneroidní tonometr.

2.1. Rtuťový tonometr

V našich podmínkách je stále běžné používání trubcového rtuťového tlakoměru. Jeho základní výhodou je odolnost vůči kalibračním chybám. Pokud není sloupec rtuti narušen (nečistoty, bublinky, netěsnost trubice) a hladina rtuti se ustálí na nulových

hodnotách stupnice a pokud nemáme překážku mezi manžetou a přístrojem (překroucené nebo komprimované hadičky), můžeme předpokládat, že údaje odečtené na stupnici jsou správné. Podmínkou je samozřejmě přísně kolmá pozice rtuťové trubice. Je nutno zdůraznit, že stupnice by se měla během měření nacházet zhruba ve výši očí pozorovatele. U každého přístroje musí být provedena kalibrace v řádném termínu.

V poslední době se množí snahy tonometry s obsahem toxické rtuti zakázat. V roce 2009 Evropská komise skutečně vydala zákaz používání měřících zařízení obsahujících rtuť, avšak s dočasnou výjimkou vztahující se právě na tonometry. V některých zemích se k tomuto kroku uchýlili již před vydáním této směrnice (např. Švédsko, Dánsko, Belgie). Nové přístroje postupně nebudou v prodeji ve většině zemí EU. I přes některé optimistické průzkumy žádná z náhrad rtuťového tonometru nedosahuje jeho spolehlivosti. To je ovšem pravda pouze při správném zacházení s ním a některé průzkumy ukazují na žalostný stav tonometrů používaných v běžné praxi. Je navíc pravdou, že tonometr obsahuje 60–100 g toxické rtuti, která může při jeho rozbití představovat zdravotní riziko.

2.2 Digitální auskultační tonometr bez rtuti

Princip měření je založen na elektronickém převodníku statického tlaku na elektronický signál, který je zobrazen různým způsobem. Někteří výrobci simulují elektronicky právě sloupec rtuti (pomocí tekutých krystalů nebo technologií LED), ale je možné se setkat i s přístroji s kombinovaným nebo čistě číselným zobrazením tlaku v manžetě. Kromě přístrojů určených čistě pro auskultační měření existují i hybridní (dvojsystémové) digitální tonometry, které elektronicky zobrazují tlak v manžetě a s nimiž lze měřit jak auskultační metodou, tak oscilometricky po přepnutí do automatického módu. Na rozdíl od těchto „přepínatelných“ tonometrů nelze pro auskultační měření tlaku doporučit použití přístrojů primárně určených pro oscilometrické měření, neboť deflace u nich probíhá ve větších krocích, než je vyžadováno pro správné auskultační měření.

2.3. Digitální tonometr měřící na oscilometrickém principu

Je nutno zdůraznit, že zásadně máme používat pouze přístroje, které byly validovány podle mezinárodně přijatého protokolu. Na stránkách www.dablededucational.org je uvedeno velké množství těchto přístrojů určených pro klinické použití; zvláště jsou pak uvedeny jednodušší přístroje vhodné pro domácí měření, nikoli pro měření v ordinaci. V obecné rovině je vhodnější provádět v ordinaci auskultační měření TK, na druhou stranu výsledek měření založeného na oscilometrickém principu je podstatně méně závislý na osobě, která jej provádí. Pokud se rozhodneme používat takový tonometr v ordinaci, musíme mít k dispozici rovněž přístroj umožňující auskultační měření, abychom mohli porovnat výsledky. Tento typ přístroje se také využívá k automatickému měření TK ve zdravotnickém zařízení (viz dále).

2.4. Aneroidní tonometr

Aneroidní neboli deformační tonometr obsahuje tenkostěnnou kovovou krabičku (Vidieho dózu), která se působením atmosférického tlaku více nebo méně deformuje. V případě tonometrů je krabička s ohledem na rozsah měřených hodnot uzavřena pružnou membránou. Velikost deformace je přenášena na ručičku ukazující velikost tlaku na stupnici. Nevýhodou aneroidů je skutečnost, že membrána mění své fyzikální vlastnosti v závislosti na atmosférickém tlaku, teplotě, vlhkosti a stupni opotřebení.

Opotřebení a případné poruchy se mohou týkat také mechanismu, který převádí změny tlaku zaznamenané aneroidem z přímočarého pohybu na otáčivý. Výrobci těchto tonometrů jejich odolnost stále zlepšují, avšak i moderní a kvalitní aneroidní tonometry jsou velice náchylné na poškození otřesy a nárazy a vyžadují jemné a opatrné zacházení a častější kontrolu. Ačkoli tak časté metrologické ověření není vyžadováno, doporučujeme správnost ověřit proti rtuťovému sphygmomanometru alespoň jednou za 6 měsíců (nejlépe propojením přes spojku Y). Používání aneroidních tonometrů v klinické praxi je z výše uvedených důvodů na ústupu. Výhodou některých přístrojů

je malá velikost, díky níž jsou dobře přenosné a vhodné k použití např. v sanitních vozech nebo při návštěvních službách.

2.5. Metrologické ověření

Každý jednotlivý tonometr používaný ve zdravotnickém zařízení má mít povinnou metrologickou kontrolu ve lhůtě dvou roků. To se týká všech druhů tonometrů, tj. rtuťových, elektronických i aneroidních. Servis nabízí řada soukromých firem, po provedené kontrole je na tonometru vylepena příslušná státní značka Českého metrologického institutu. Pro přístroje používané k domácímu měření není metrologické ověření vyžadováno, je však vhodné řídit se doporučením udávaným výrobcem. Jako minimum je čas od času vhodné provést měření domácím přístrojem při návštěvě lékaře a porovnat jeho výsledek přímo v ordinaci s hodnotami měřenými auskultačně.

2.6. Validace

Validací se rozumí ověření správnosti měření konkrétního typu přístroje podle některého z obecně přijatých mezinárodních protokolů. V principu probíhá tak, že je srovnáván testovaný tonometr s referenčním tonometrem měřícím TK auskultační metodou, přičemž měření probíhají na jedincích s různou výší TK. Následně je vyhodnocováno, kolik procent měření se liší méně než o 5 %, 10 % atd. v jednotlivých pásmech TK.

U trubicových rtuťových tonometrů se předpokládá, že se jedná o jednoduché odolné zařízení, které je přesné. Nepředpokládají se rozdíly mezi výrobci. Validace má být prováděna u elektronických a aneroidních přístrojů. V minulosti dominovaly protokoly British Hypertension Society (BHS) a Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI). Jistým zjednodušením je v současnosti doporučovaný aktualizovaný mezinárodní protokol European Society of Hypertension z roku 2010 (1).

Při výběru přístroje je praktické vycházet z dobře dostupného aktualizovaného přehledu validovaných přístrojů, který je dostupný na www.dablededucational.org. Zde získáme

představu o kvalitě jednotlivých přístrojů pro profesionální měření, domácí měření i monitorování krevního tlaku. Zdůrazňujeme, že chceme-li měřit TK oscilometricky u těhotných žen, měli bychom používat výhradně přístroje, které byly validovány v těhotenství (t. č. jsou na výše uvedených stránkách doporučeny k použití přístroje *MicroLife WatchBP Home* a *Omron MIT Elite*).

3. Volba strany měření

Při prvním kontaktu s pacientem vyšetřujeme krevní tlak na obou pažích. Většinou vzniká „rozdíl“ mezi pažemi tím, že dojde ke změně tlaku při úpravě polohy pacienta a přesouvání manžety s tonometrem ke druhé paži. Za klinicky významný rozdíl se považuje, pokud se hodnoty liší nejméně o 20/10 mm Hg. Za směrodatnou bereme hodnotu vyšší a na této paži dále krevní tlak kontrolujeme. Asymetrie hodnot krevního tlaku musí být vedena v dokumentaci, krom vedení léčby je to důležité i pro nasazení ABPM. Praktickým způsobem, jak potvrdit nebo vyvrátit podezření na významný rozdíl mezi pažemi, je simultánní oscilometrické měření dvěma stejnými přístroji. Při potvrzení klinicky významného rozdílu musíme pátrat po příčině, kterou může být například stenotické postižení jedné ze stran nebo komprese při úžinovém syndromu (thoracic outlet syndrome).

4. Volba manžety

U všech zmíněných přístrojů je důležitá správná volba manžety. Je jasné, že malá manžeta vede k falešně vysokým měřením, naopak příliš velká manžeta hodnoty krevního tlaku podhodnocuje. Proto je překvapivé, nako-lik se jednotlivá doporučení rozcházejí. Porovnáme-li doporučení ESH/ESC s doporučeními Britské společnosti pro hypertenzi (BHS) a Americké kardiologické asociace (*American Heart Association – AHA*), zjistíme, že se mezi sebou liší v doporučené šířce i délce nafukovacího vaku manžety i v rozmezí obvodu paže, při němž se má použít normální dospělá manžeta.

Např. BHS na rozdíl od ostatních společností doporučuje manžety se stejnou šíří nafukovacího vaku – 12 cm

– ve všech velikostech manžety, zatímco ostatní doporučují při větších velikostech nejen delší, ale také širší nafukovací vak. Doporučení ESH/ESC jsou ohledně použití správné manžety poměrně stručná (2), příliš nezdůrazňují přesné velikosti manžety a konstatují, že rozměry vaku mají být přiměřené obvodu paže a že při obvodu > 32 cm má být použita velká manžeta. Výrobci se beztak neřídí přesnými doporučeními (u tří validovaných tonometrů od různých výrobců jsme naměřili šířku vaku od 12 do 14 cm a délku od 22 do 28 cm pro normální paži a rozměry 14–15 cm × 30–33 cm pro obézní paži – pozn. JF).

Určitou novinku představuje manžeta typu Intelli, která je k dispozici u některých přístrojů značky Omron (např. *Omron M6 Comfort*). Tato manžeta jedné velikosti je vhodná pro normální i obézní paži a přístroj je doporučen k používání na základě validizační studie v databázi www.dableducational.org. Zatímco u normální paže se uplatní jen necelá délka vaku, u obézní paže se uplatní jeho celá délka, která činí 42 cm. Tento typ manžety je také méně citlivý na nesprávné centrování nad pažní tepnu.

Pro praxi doporučujeme, aby každá ordinace byla vybavena kromě standardní šíře manžety i manžetou širokou a úzkou. Byly provedeny studie s kónickými manžetami pro obézní nemocné s tímto tvarem paže. Přestože měření byla přesnější a obezita je čím dál častější, a tudíž proporce takových nemocných není malá, tyto manžety běžně na trhu nejsou k dispozici. Dnes již na trhu převažují manžety na suchý zip, omotávací prakticky vymizely. Fixace manžety suchým zipem je výhodnější s ohledem na rovnoměrnější rozložení tlaku, které u omotávacích manžet bylo někdy problematické. Avšak příliš opotřebované velcro, které během inflace povoluje, může měření zkreslit (například tím, že se je vyšetřující snaží rukou držet, nebo emočně, kdy má nemocný pocit, že měření neprobíhá normálně). Některé modely manžet mají po čase značně rozviklané kovové spony, které mohou nemocného dřít a bolestivou reakcí opět tlak zvýšit.

Také nakládání manžety na paži není zcela bez problémů. Pod manžetou

zásadně neponecháváme rukáv. Problém často činí vyhrnuté rukávy, které mohou paži těsně obepnout a měření zkreslit. Navíc může vyhrnutý rukáv zabránit optimálnímu naložení manžety, při němž je její dolní okraj cca 2–3 cm nad loketní jamkou (někdy k tomuto problému mohou vést i anatomické důvody): zamezí se tak kontaktu stetoskopu s manžetou. Zasunutí stetoskopu pod manžetu je nevhodné. Přírodní a odvodné hadičky je vhodné umístit na přední stranu paže (u manuálního měření nerozhoduje jejich pozice o výsledku měření, ale jiné vedení nezaručuje jejich náhodnou kompresi).

5. Specifika měření krevního tlaku auskultační metodou

5.1. Inflace a deflace manžety

Při auskultačním měření by manžeta měla být nafouknuta 30 mm Hg nad vymizení radiálního pulzu (při opakovaném měření 30 mm Hg nad hodnotu předchozího systolického TK). Přefouknutí manžety bývá bolestivé a jako kterýkoliv jiný algický podnět může vést ke vzestupu krevního tlaku. Pokud nafoukneme manžetu „od oka“ nedostatečně, můžeme odečíst falešně nízký systolický tlak tím, že slyšíme až návrat Korotkovových fenoménů na konci auskultační mezery (auskultační mezera: přechodné vymizení Korotkovových fenoménů při vypouštění manžety).

Tlak v manžetě snižujeme rychlostí asi 2–3 mm Hg/s. Pomalá rychlost vypouštění je nejdůležitější při nízké tepové frekvenci, kdy je větší riziko podhodnocení systolického TK. Krevní tlak vždy odečítáme s přesností na 2 mm Hg. Diastolický tlak odečítáme ve fázi V, tedy při vymizení Korotkovových fenoménů, neboť tak byla provedena většina epidemiologických studií. Měření na úrovni IV. fáze lze ovšem využít u nemocných, u nichž jsou ozvy slyšitelné i při úplné deflaci manžety (AV fistule, aortální regurgitace, staří hubení jedinci s vysokou tepennou rigiditou, gravidita).

Dříve bylo doporučováno se opírat o IV. fázi v případě, že se oproti V. fázi liší o více než 10 mm Hg. I když IV. fáze může lépe korelovat s intraarteriálním DTK v případě, že je jasně rozeznatelná

od V. fáze, mezinárodní i česká doporučení preferují v zájmu jednoduchosti řídit se V. fází. Pokud registrujeme také IV. fázi, zřetelně rozeznatelnou od V. fáze, je žádoucí ji rovněž zaznamenat do dokumentace.

5.2. Fonendoskop

Na kvalitu fonendoskopu nejsou kladeny žádné mimořádné nároky. Korotkovovy fenomény je možno auskultovat jak „zvonečkem“, tak membránou. Obecně platí, že fonendoskop by měl sedět dobře na uších, neměl by být rozviklaný a jeho nasazení by mělo prakticky eliminovat okolní ruch.

5.3. Limitace auskultačního měření

I při zachování všech výše zmíněných zásad zůstávají limitace auskultační metody vázané na vyšetřujícího. Obvykle se zaokrouhluje tak, že „měřená“ čísla končí na 0. Vyšetřující musí hledět kolmo na sloupec rtuti (nebo její náhražky), aby hodnotu správně odečetl. Další známou chybou je často nevědomé přizpůsobování naměřených hodnot hodnotám očekávaným.

6. Opakování měření a vyhodnocení výsledku

Krevní tlak musí být měřen několikarát během jedné návštěvy, jednotlivá doporučení se však liší v podrobnostech. Podle doporučení České společnosti pro hypertenzi (3) se mají při ambulantních kontrolách provádět tři měření s tím, že při hodnocení vycházíme z průměru 2. a 3. měření. Tento přístup vychází z epidemiologických studií, z nichž je známo, že první měření poskytuje nejvyšší hodnotu. Doporučujeme dodržovat tuto zásadu. Za přijatelné lze považovat provedení pouze dvou měření u stabilizovaného pacienta při kontrolním vyšetření, pokud zjišťujeme dvě podobné hodnoty TK svědčící pro dobrou kontrolu hypertenze. Měření TK provádíme s odstupem nejméně jedné minuty. Minimálně tři měření se doporučují u starších osob, které mají vyšší variabilitu TK. U jedinců, u nichž zjistíme velmi vysokou variabilitu hodnot, je vhodné použít ještě větší počet měření, protože ke stabilizaci tlaku někdy nedochází ani v průběhu tří měření. Pro diagnózu

hypertenze je nutné vyhodnotit krevní tlak měřený minimálně během dvou nezávislých návštěv.

Protože musíme v každém případě provádět opakovaná měření, je výhodné použít tonometr, který nafukuje manžetu automaticky za pomoci kompresoru – nafukování balónkem je často namáhavé. Zatímco tuto vlastnost má většina digitálních tonometrů, u přístrojů umožňujících auskultační měření je to málo časté (z dostupných tonometrů jsou to např. hybridní tonometry *Nissei DM-3000 a Omron 907*).

7. Automatické měření krevního tlaku ve zdravotnickém zařízení

Důležitou podmínkou správného měření TK v ordinaci je dodržení pěti- až desetiminutové pauzy před zahájením vlastního měření; během této doby nemocný nemá mluvit a má být v klidu. Je běžnou praxí, že na začátku vyšetření vedeme s nemocným dialog a poté měříme TK. Rozhovor s nemocným však nelze považovat za klidovou pauzu před zahájením měření, zejména pokud nám nemocný líčí své zdravotní problémy, které ho v současné době trápí. Další skutečností je fakt, že fyzická blízkost zdravotníka zvyšuje TK (fenomén bílého pláště). Proto se postupně dostává do širšího použití metoda automatického měření TK (*automated office blood pressure – AOBP*), zejména zásluhou prací provedených s kanadským přístrojem *BpTRU Vital Signs Monitor*. Přístrojů pro daný typ měření ale přibývá (např. *Omron 907*).

Jde o měření prováděné plně automatickým oscilometrickým přístrojem v ordinaci (resp. v čekárně nebo jiné zvláště k tomu určené místnosti) bez interakce s lékařem, sestrou nebo dalšími rušivými vlivy. Přístroj je naprogramován na měření v určitých časových intervalech (např. po 1–2 minutách) s tím, že je možno vyhodnotit jak individuální měření, tak i průměrnou hodnotu. Jak se ukázalo, jsou měření AOBP významně nižší (cca o 10–15/3–8 mm Hg) než auskultační měření sestrou nebo lékařem v ordinaci a blíží se více průměru měření z ABPM během denních hodin (4).

Automatické měření s pětiminutovou pauzou před prvním měřením TK, přednastavenou v přístroji, bylo

použito v nedávné studii SPRINT zaměřené na cílový TK při léčbě hypertenze (5); nízký systolický TK (< 120 mm Hg) se v ní ukázal jako výhodný oproti konvenčnímu cíli (< 140 mm Hg). Je pravděpodobné, že metoda měření TK ovlivnila tento výsledek, a je možné, že automatické měření TK bude nabývat na významu v běžné klinické praxi.

8. Měření krevního tlaku ve speciálních situacích

8.1. Měření krevního tlaku při fibrilaci síní

Měření TK při fibrilaci síní je vždy zatíženo nepřesností, protože systolický TK je rozdílný při každé kontrakci levé srdeční komory – závisí zejména na tom, nakolik se levá komora naplnila během předchozí diastoly; rovněž diastolický TK vykazuje fluktuaci. Oscilometrické měření je za těchto okolností zcela nepoužitelné, protože jakákoli nepravidelnost naruší symetrii oscilací, z níž je odvozován střední a následně systolický i diastolický krevní tlak. Právě proto nelze v databázi www.dableducational.org nalézt žádný oscilometrický přístroj s validací u této arytmiie. Při fibrilaci síní je tedy jednoznačně nutné používat auskultační měření. Podobně nespolehlivé hodnoty mohou být způsobeny pouhými extrasystolami a jinými arytmiemi, dokonce i výraznou respirační arytmií. Nutno podotknout, že i auskultační měření je zatíženo nepřesností, neboť při deflaci manžety můžeme zastihnout náhodně I. fázi Korotkovových fenoménů odpovídající výrazně vyššímu systolickému TK, než jaký je průměr systolického TK daného jedince. Ke zvýšení přesnosti je žádoucí provádět při fibrilaci síní více měření TK (minimálně tři).

8.2. Měření krevního tlaku vestoje

Krevní tlak měřený vestoje bývá doporučován u diabetiků a starších pacientů k zachycení posturálních změn v tlaku. Obvyklou normální reakcí je mírný pokles systolického a mírný vzestup diastolického tlaku. Za významný je pokládán pokles o 20 mm Hg systolického krevního tlaku a více. Je však třeba zmínit, že dlouhodobá reprodukovatelnost tohoto vyšetření není

dobrá. U asymptomatických jedinců nepřináší cennou informaci pro léčbu, naopak může vést k váhání při nastavování dostatečných dávek medikace, a proto není nutné, aby bylo součástí standardního vyšetření pacienta. Jiná je situace u pacientů, kteří mají symptomy konzistentní s možnou ortostatikou hypotenzí. Zde potom doporučujeme provést měření následujícím způsobem: po pěti minutách ležení na vyšetřovacím lůžku se pacient postaví a zůstane bez opory klidně stát. Měříme ihned po postavení, dále 1, 3 a eventuálně 5 minut po postavení.

8.3. Měření tlaku na dolních končetinách

Stehenní manžetu doporučujeme do základního vybavení ordinace. Historicky se používala při podezření na koarktaci aorty. Ta je dnes v dospělém věku výjimkou, neměla by však pečlivému fyzikálnímu vyšetření uniknout. Vyšetřujeme vleže a fonendoskop přikládáme do popliteální jamky. Ve srovnání s hodnotami získanými na paži je za fyziologických podmínek systolický tlak na dolních končetinách poněkud vyšší a diastolická hodnota nižší.

V ojedinělých případech používáme stehenní manžetu k měření tlaku např.

u jedinců po traumatické amputaci horních končetin. Nejčastěji dnes využijeme stehenní manžetu u vysokých, velmi obézních jedinců. Zde nezřídka s doporučenou velkou manžetou pro dospělé nevystačíme.

TK na dolních končetinách měříme častěji za účelem stanovení kotníko-pažního indexu (ABI – ankle-brachial index). Vyšetřením chceme zjistit, zda nemocný nemá významný pokles systolického TK na dolní končetině, k němuž dochází především při aterosklerotickém zúžení tepen dolních končetin. Při tomto měření, prováděném vleže na zádech, přikládáme manžetu na lýtko a detekujeme pulz na a. tibialis posterior (ATP), resp. a. dorsalis pedis (ADP), a to nejčastěji dopplerometricky. Měříme na obou dolních končetinách. Výsledný index je podíl systolického TK na ADP či ATP (bereme v úvahu vyšší z obou hodnot) a systolického TK na paži. Normální hodnota indexu je 1–1,4, hodnota pod 0,7 svědčí již pro střední až závažnou poruchu periferního prokrvení.

8.4. Krevní tlak při zátěži

Za fyziologických okolností dochází při zátěži ke vzestupu systolického krevního tlaku, zatímco diastolický

tlak se nemění nebo mírně klesá. Reakce TK na zátěž má prognostickou hodnotu. Nadměrný vzestup systolického tlaku (nad 200 mm Hg) ukazuje na zvýšené riziko rozvoje hypertenze a současně zvýšené riziko kardiovaskulární příhody. Tento nález však není natolik specifický, aby opravňoval k využívání zátěžových testů k určení rizika vzniku hypertenze. Absence vzestupu nebo poklesu systolického tlaku při zátěži je známkou selhávání levé komory srdeční. Protože neexistují žádné oscilometrické tonometry validované pro měření při zátěži, preferujeme auskultační metodu měření.

9. Závěr

Tento článek sumarizuje současné možnosti měření TK v běžné klinické praxi a doporučení, jak jich racionálně využívat. Vzhledem k tomu, že TK je velmi variabilní parametr a že v klinické praxi jej měříme pouze nepřímě, je přesné měření velmi důležité, neboť zjištěné hodnoty jsou základem pro diagnostiku i léčbu arteriální hypertenze.

LITERATURA

1. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, et al.; on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2010;15:23-38.
2. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2013;31:1925-38.
3. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2012;3:1-16.
4. Myers MG, Kaczorowski J, Dawes M, Godwin M. Automated office blood pressure measurement in primary care. *Can Fam Physician* 2014;60:127-32.
5. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.

Jak přistupovat k pacientům s náhodně zjištěným tumorem nadledviny? Praktická doporučení Evropské endokrinologické společnosti ve spolupráci s Evropskou sítí pro studium adrenálních tumorů (stručný přehled)

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, Ph.D.

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

V červencovém čísle *European Journal of Endocrinology* vyšla na dnešní poměry relativně jasná a stručná doporučení, jak postupovat u pacientů s incidentalomem nadledviny (1). Věnují se především otázce rizika malignity u těchto nádorů a pak také hodnocení hormonální funkce. Velmi stručně (nebo skoro vůbec) je v nich zmíněna otázka biochemické diagnostiky primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu, neboť ty jsou řešeny již v jiných doporučeních (2,3). Ve srovnání s například kardiologickými doporučeními nemohou být tato Doporučení založena na výsledcích randomizovaných studií, jedná se spíše o názor expertů na podkladě observačních studií. Doporučení se věnují těmto okruhům:

Zhodnocení rizika malignity

(určení charakteru tumoru)

(tabulka č. 1 a 2):

- povaha tumoru by měla být stanovena ihned při jeho zjištění.
- pro zhodnocení obsahu lipidové složky a k posouzení homogenity je nutné CT bez kontrastu („nativní“).
- pokud se jedná o homogenní, hypodenzní (HU < 10) nádor < 4 cm, není nutné žádné další kontrolní zobrazovací vyšetření.

- jestliže se jedná o hraniční nález na CT a hormonální vyšetření jsou v normě, připadají v úvahu 3 možnosti: vyšetření jinou zobrazovací metodou, kontrolní CT (MR) s odstupem nebo adrenalektomie bez dalšího odkladu.

- není vhodné provádět biopsii tumoru nadledviny, pokud se nejedná o pacienta s anamnézou extraadrenální malignity splňujícího další kritéria.

Zhodnocení hormonální nadprodukce (tabulka č. 1 a 3, obrázek 1 a 2):

- každý pacient s incidentalomem

Tabulka 1. Incidentalomem nadledvin – frekvence výskytu jednotlivých typů¹

Typ nádoru	Median (%)	Rozpětí (%)
Studie se všemi pacienty s tumorem nadledviny ²		
Adenom	80	33–96
Afunkční	75	71–84
Autonomně kortizol produkující	12	1,0–29
Aldosteron produkující	2,5	1,6–3,3
Feochromocytom	7	1,5–14
Adrenokortikální karcinom	8	1,2–11
Metastáza	5	0–18
Chirurgické práce ³		
Adenom	55	46–69
Afunkční	69	52–75
Kortizol produkující	10	1,0–15
Aldosteron produkující	6	2,0–7,0
Feochromocytom	10	11–23
Adrenokortikální karcinom	11	1,2–15
Myelolipom	8	7,0–15
Cysta	5	4,0–22
Ganglioneurom	4	0–8,0
Metastáza	7	0–21

¹S ohledem na charakter práce je přítomná velmi pravděpodobná velká výběrová chyba, která může vést k nadhodnocení četnosti některých nádorů.

²Zajímavostí je malý výskyt aldosteron produkujících nádorů – z velké většiny případů by měly být diagnostikovány přímým screeningem a ne na základě náhodného CT nadledvin. To je veliký rozdíl proti feochromocytomu, kdy je dnes více než třetina feochromocytomů zachycena při náhodném CT (a teprve pak často zjišťujeme, že pacient trpí i na záchvatovité příznaky).

³Rozdíl ve výskytu je dán nejen rozdílným charakterem pacientů. Zajímavostí je také přítomnost jiných patologií: ganglioneurom, cysta či myelolipom.

nadledviny by se měl podrobit klinickému vyšetření k zhodnocení příznaků a projevů hormonální nadprodukce.

- všichni pacienti by se měli podrobit stanovení ranního kortizolu po podání 1 mg dexamethazonu ve 23 hodin (1 mg DXM test) k vyloučení

autonomní sekrece kortizolu.

- interpretace výsledné hodnoty kortizolu při 1 mg DXM testu by měla být prováděna jako průběžná ne jako kategoričká proměnná (ano/ne) u hodnoty kortizolu >50 nmol/l. Hodnota kortizolu po 1 mg DXM ≤50 nmol/l

Tabulka 2. Zobrazovací kritéria ukazující na benigní nádor nadledviny¹

Metoda	Kritéria
Nativní CT	≤10 HU
MR – chemical shift	Ztráta intenzity signálu v out-phase zobrazení adenomu bohatého tukem
CT s opožděným washoutem kontrastní látky ^{2,3}	Absolutní washout >60 % Relativní washout >40 %
¹⁸ F-FDG-PET/CT ²	Chybění akumulace FDG nebo nižší než u jater ^d

¹Tato kritéria platí pro homogenní nádory a nádory, které splňují charakteristiky odpovídající benigním onemocnění jako je např. myelolipom. Homogenní nádor je definován jako léze s rovnoměrnou densitou nebo intenzitou signálu. Oblast zájmu (ROI) by měla obsahovat nejméně 75 % léze bez kontaminace okolní tkáně. Nehomogenní léze jsou nehodnotitelné pomocí MR nebo washoutu při CT.

²Důkazy jsou pro MR a CT s kontrastem nebo FDG PET/CT velmi slabé a bohužel nejsou k dispozici žádné srovnávací studie jako „metoda druhé volby“. Z tohoto důvodu je doporučeno nativní CT jako metoda první volby.

³Neexistuje jasný důkaz pro nejlepší časový interval – doporučeno je 10–15 min.

^dNěkteré maligní léze (například metastázy karcinomu ledviny nebo low-grade lymfom) také nemusí akumulovat FDG.

vylučuje autonomní sekreci kortizolu.

- hodnota kortizolu při 1 mg DXM testu 51–138 nmol/l by měla být hodnocena jako možná autonomní sekrece kortizolu, hodnota kortizolu >138 nmol/l jako autonomní sekrece kortizolu. V těchto případech je vhodné doplnit další biochemické testy ke zhodnocení stupně autonomie stejně tak je nutné brát v úvahu i komorbiditu a věk pacienta.

- autonomní sekrece kortizolu ješ-

Tabulka 3. Komorbidita pravděpodobně spojené s autonomní sekrecí kortizolu

Komorbidita
Hypertenze
Porucha glukózového metabolismu
Obezita
Dyslipidémie
Osteoporóza

tě neznamená vysoké riziko přechodu v manifestní Cushingův syndrom.

- u pacientů s autonomní sekrecí kortizolu je vhodné provést screening na přítomnost hypertenze a poruchy metabolismu glukózy a dále pak i screening na screening na asymptomatické fraktury obratlů (a případně je i správně léčit).

- je vhodný individualizovaný přístup k pacientům s autonomní sekrecí kortizolu na podkladě benigního adenomu s přítomnými komorbiditami – na základě věku, stupně zvýšení kortizolu, komorbidit a pacientova přání. Všichni pacienti indikováni

k adrenalektomii by měli mít potvrzenou nezávislost sekrece kortizolu na ACTH (=suprimované ACTH).

- feochromocytom by měl být vyloučen pomocí plazmatických nebo močových metanefrinů.

- při současné hypertenzi a nevysvětlitelné hypokalcémii by měl být vyloučen primární hyperaldosteronismus

stanovením poměru aldosteron/renin.

- pohlavní hormony a jejich prekurzory by měly být vyšetřovány jen při podezření na adrenokortikální karcinom z klinického nebo zobrazovacího vyšetření.

Adrenalektomie (obrázek 1 a 3):

- adrenalektomie představuje standardní léčbu při klinicky významném hormonálním nadbytku.

- adrenalektomie není indikována u asymptomatických pacientů s afunkčním nádorem bez dalších ukazatelů malignity.

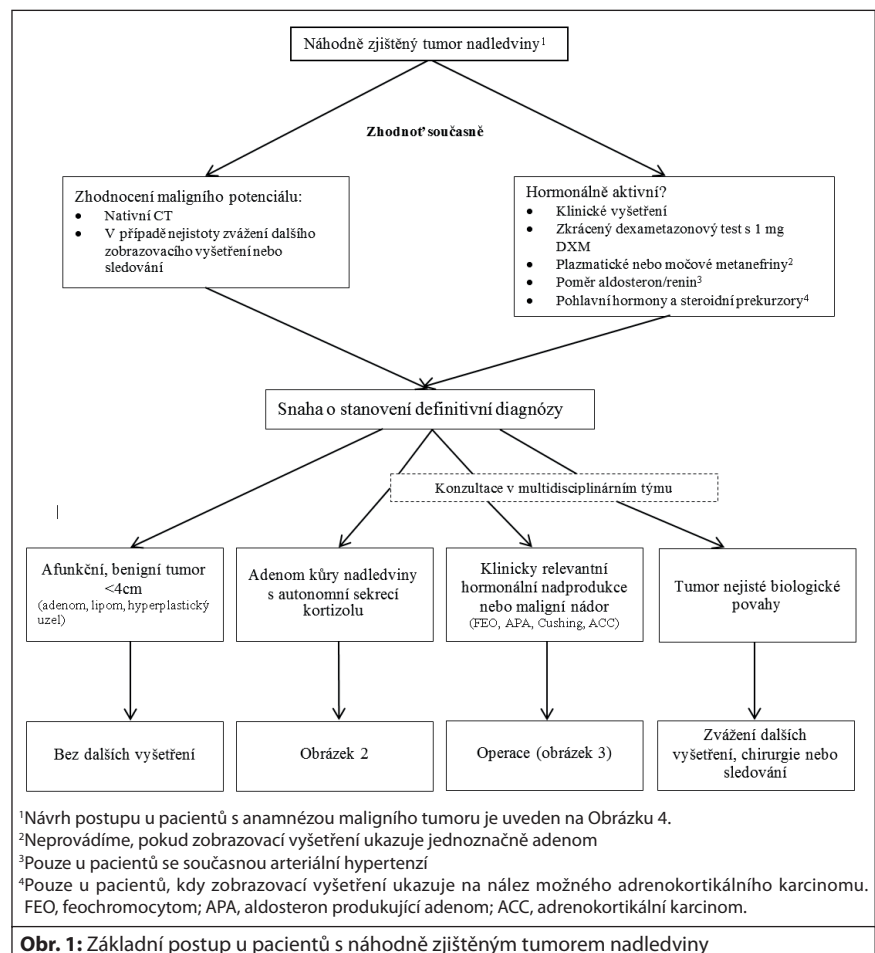
- laparoskopická adrenalektomie je možná i u pacientů s podezřením na malignitu u jednostranných nádorů ≤ 6 cm bez průkazu lokální invaze.

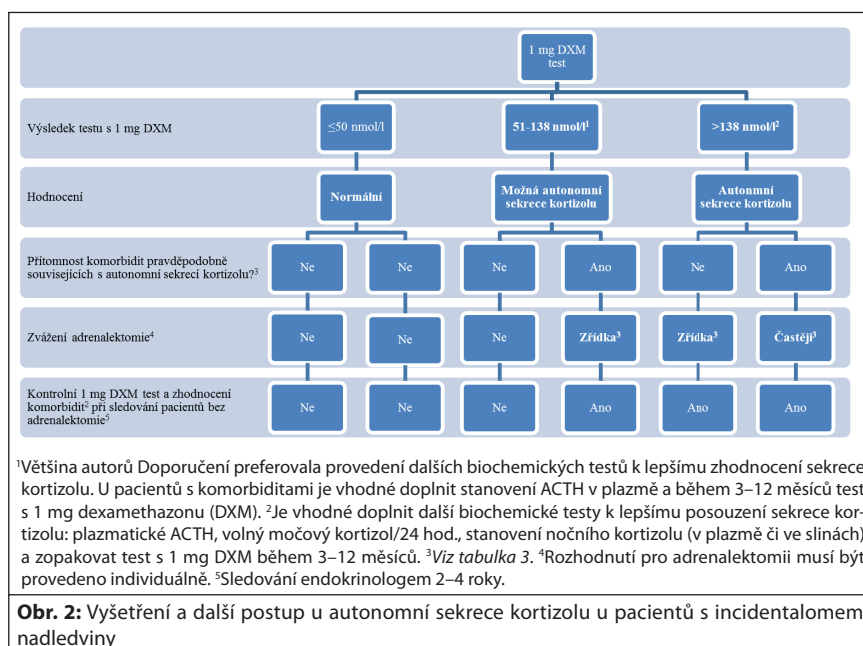
- otevřená adrenalektomie je vhodná u jednostranného nádoru se známami možné malignity a lokální invaze.

- individualizovaný přístup je vhodný u pacientů, kteří nesplňují výše uvedená kritéria.

- pooperační zajištění hydrokortizonem je nutné u všech pacientů operovaných s (i s možnou) autonomní sekrecí kortizolu.

Sledování pacientů, kteří nebyli





**operování na základě úvodního
vyšetření:**

- není vhodné provádět další zobrazovací vyšetřování u pacientů s incidentalomem nadledviny ≤ 4 cm s jednoznačným benigním nálezem.

- pacienti s hraničním nálezem při zobrazovacím vyšetření by se měli podrobit kontrolnímu nativnímu CT (nebo MR) během 6–12 měsíců k vyloučení významného růstu. Adrenalektomie je vhodná u tumorů, které se zvětšily o více než 20 % (minimálně 5 mm v maximálním rozměru). Pokud nádor roste méně, je vhodné další vyšetření za 6–12 měsíců.

- další biochemické vyšetření není vhodné u pacientů, u kterých již byla vyloučena hormonální nadprodukce.

- pravidelné roční (včetně laboratorních) kontroly jsou vhodné u pacientů s autonomní sekrecí kortizolu bez známek manifestního Cushingova syndromu k zhodnocení případného přínosu adrenalectomie.

Zvláštní případy

- Pacienti s bilaterálními incidentalomy nadledvin:

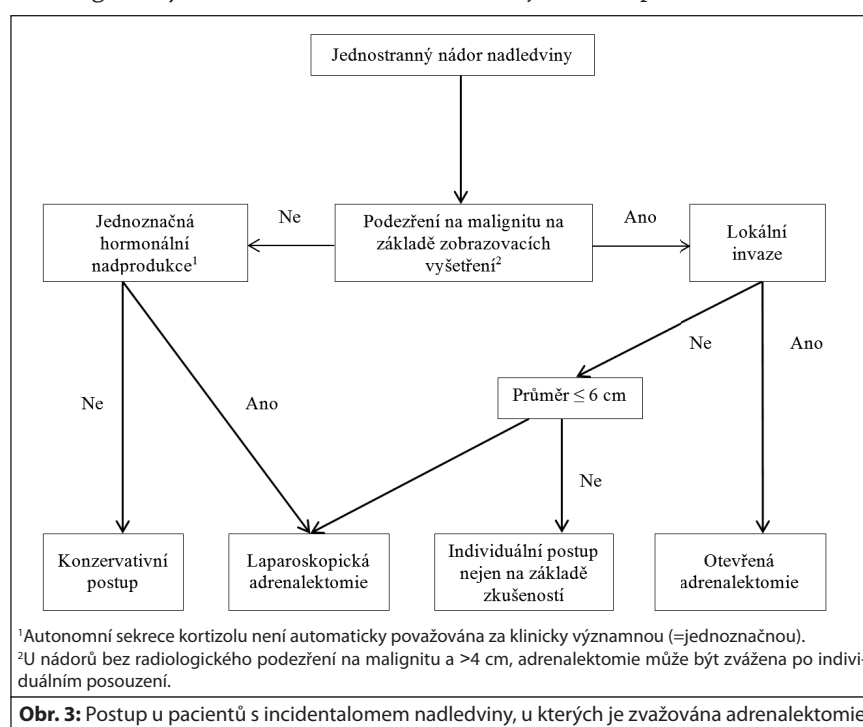
- každý nádor by měl být hodnocen na základě stejného zobrazovacího protokolu při úvodním vyšetření k zhodnocení charakteristiky nádoru (benigní/maligní).

- stejně jako pacienti s jednostranným nádorem i zde je nutné provést stejná hormonální vyšetření a zhodnocení komorbidit souvisejících

s případným hormonálním nadbytkem. Navíc je možné doplnit i stanovení 17-OH-progesteronu k vyloučení kongenitální adrenální hyperplázie a také i vyšetření k vyloučení možné adrenální insuficience u klinického podezření nebo při nálezů bilaterální infiltrace nebo krvácení.

- pro adrenalectomii a další sledování platí stejná doporučení jako u jednostranných nádorů

- v případě nálezu ACTH- independentní autonomní sekrece kortizolu není vhodné provádět bilaterální adrenalectomii při absenci příznaků Cushingova syndromu. Na základě



individuálního posouzení může být
zváženo odstranění dominantní léze.

- *Mladí či starší nemocní:*

- urgentní vyšetření je vhodné u dětí, adolescentů, těhotných a pacientů mladších 40 let s ohledem na větší riziko malignity.

- mladých a těhotných je vhodnější MR k vyšetření nadledvin (=minimalizace ozáření).

- vyšetřování starších nemocných s bohatou komorbiditou by mělo být vždy důkladně zváženo s ohledem na jeho prospěch individuálně (to je pravděpodobně nejčastější případ v rutinní praxi).

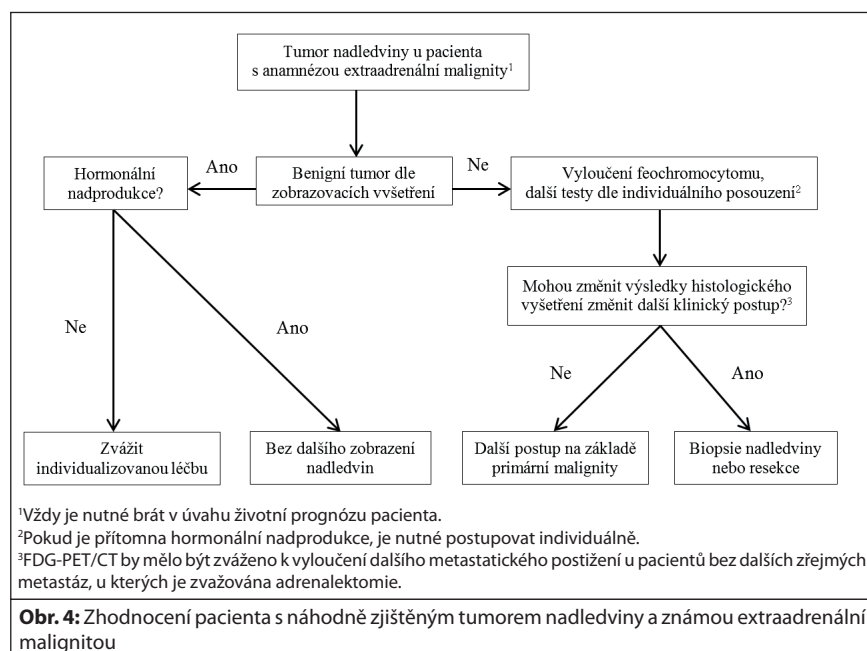
- Pacienti s nově zjištěným tumorem nadledviny a anamnézou extraadrenální malignity (obr. 4):

- je nutné vždy stanovit plazmatické/močové metanefriny u pacientů s nádorem nevykazujícím znaky benigního tumoru i v případě, že je velmi pravděpodobné, že se jedná o metastázu. Ostatní hormonální vyšetření by měla být zvažována individuálně.

- u těchto pacientů může FDG-PET/CT nahradit jiné zobrazovací techniky.

- pokud se jedná o benigní tumory dle nativního CT, není nutné další sledování.

- u hraničných nádorů je vhodná kontrola případného růstu ve stejném intervalu jako zobrazovací kontrola u primární malignity. Alternativně je možné použít FDG-PET/CT,



adrenalectomii nebo biopsii.

• biopsie tumoru nadledviny by měla provedena je při splnění těchto podmínek:

- byl vyloučen feochromocytom
- nejedná se o benigní lézi dle zobrazovacího vyšetření
- další postup bude ovlivněn výsledkem histologického vyšetření
- je vhodné zhodnotit funkci zbytků

adrenální kůry u pacientů s oběma bilaterálními metastázami nadledvin.

Závěr

Výše uvedená Doporučení znamenají velký pokrok především ve zdůraznění velmi jednoduchých a jasných kritérií pro posouzení incidentalomu nadledviny. Nejčastěji se setkáváme

s drobnými, hypodenzními tumory u starších nemocných, často s větším množstvím různých onemocnění. Pro ně tato Doporučení znamenají velké zjednodušení – není nutné nejen opakovat zobrazovací vyšetření, ale pravděpodobně není nutné doplňovat i hormonální vyšetření, neboť profit z nich je zcela minimální, ne-li žádný. A pro ty mladší nemocné by měl náhodně zjištěný adenom nadledviny znamenat jen vyloučení autonomní sekrece kortizolu, u těch nemocných s hypertenzí pak i primárního hyperaldosteronismu, byť pravděpodobnost jeho diagnózy je velmi malá (opačným pohledem platí, že při podezření na sekundární arteriální hypertenzi nemáme provádět zobrazovací vyšetření nadledvin). Dále Doporučení zdůrazňují minimalizaci potřeby biopsie nadledvin. Pokud se má provádět, tak jen po vyloučení feochromocytomu a v případech, kdy její výsledek může změnit náš postup.

LITERATURA

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the european network for the study of adrenal tumors. Eur J Endocrinol 2016;175(2).
2. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1889-916.
3. 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;99:1915-42.

Význam compliance pacienta při léčbě hypertenze

MUDr. Branislav Štrauch, Ph.D.

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

Souhrn

Noncompliance s antihypertenzní léčbou je častou příčinou pseudorezistence hypertenze k léčbě. Nedostatečná kontrola hypertenze může vést k vyššímu riziku kardiovaskulárních příhod. Nej přesnější ověření compliance je možné pomocí stanovení koncentrací antihypertenziv v séru pacienta. Zlepšení compliance můžeme dosáhnout zejména důkladnou edukací pacienta, jeho zapojením do terapie formou domácího měření TK a optimální antihypertenzní léčbou s využitím fixních kombinací.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, compliance k léčbě, rezistentní hypertenze

Tato práce byla podpořena výzkumným programem Univerzity Karlovy v Praze (PRVOUK P35/LF1/5).

Arteriální hypertenze je nejrozšířenějším kardiovaskulárním onemocněním ve vyspělých zemích, je významným rizikovým faktorem řady závažných onemocnění - ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod, srdečního a renálního selhání. Metaanalýzy dlouhodobých randomizovaných kontrolovaných studií prokázaly lineární závislost mezi výší krevního tlaku a rizikem kardiovaskulárních příhod (1). Užívání antihypertenzní terapie je spojeno s poklesem rizika cévních mozkových příhod o 34 % a ischemické choroby srdeční o 21% (2).

V České republice dle studie na populačním vzorku v posledních 10 letech narůstá prevalence hypertenze v dospělé populaci (z 36,7 % na 43,6 %) (3). Přestože se úroveň kontroly hypertenze

výrazně zlepšila (z 19 % na 31,1 % hypertoniků), a kontrola hypertenze u medikamentózně léčených (TK < 140/90 mm Hg) se zlepšila ze 35,5 % na 42,1% hypertoniků (3), nemůžeme být s aktuálními výsledky spokojeni. Prvotních příčin nedosažení cílových hodnot TK je celá řada, mezi jinými i nediagnostikovaná hypertenze (v roce 2008 bylo celkové povědomí o hypertenzi 69,7 %) a suboptimální nebo chybějící farmakologická léčba.

Rezistentní arteriální hypertenze je definována jako stav, kdy i přes užívání alespoň trojkombinace antihypertenziv (včetně diuretik) jsou hodnoty krevního tlaku 140/90 mm Hg nebo vyšší. U osob s diabetes mellitus a renální insuficiencí je cílová hodnota TK jen 130/80 mm Hg (4). Přes

existenci osmi tříd různých antihypertenzních léků se setkáváme v klinické praxi stále s nemocnými, u kterých nejsme schopni ani při použití pěti- a vícekombinací vysokých dávek antihypertenziv (včetně diuretik) snížit krevní tlak do normálního rozmezí. Prevalence rezistentní hypertenze v obecné populaci není známa, podle údajů z posledních průřezových studií z Evropy a USA, je prevalence rezistentní hypertenze alespoň 12-15 % (5,6). Mezi pacienty s rezistentní hypertenzí se však vyskytuje podskupina pacientů s takzvanou pseudo-rezistentní hypertenzí, na níž se může podílet suboptimální měření TK nebo fenomén bílého pláště (vyskytuje se u jedné třetiny pacientů s hypertenzí, detekovatelný je nejlépe 24hodinovým monitorováním TK). Relativně častou, ale obtížně prokazatelnou příčinou pseudo-rezistence hypertenze však může být částečné nebo úplné neužívání doporučené medikace nemocnými, non-compliance. Výsledky dostupných studií konstatují, že až 40 % nově diagnostikovaných hypertoniků ukončí antihypertenzní léčbu během prvního roku léčby, a pouze 40 % pokračuje v antihypertenzní léčbě v následující dekádě (7,8). Analýza 4783 hypertoniků zařazených do fáze IV klinických studií se sledováním v délce 30–330 dní vedla k závěru, že u 50 % pacientů došlo k přerušení antihypertenzní terapie do 1 roku (9). Navíc byla

Tabulka 1. Přehled faktorů ovlivňujících compliance pacienta k léčbě

pacient	medikace	lékař
nízké vzdělání	složitost denního dávkování	nedostatek empatie
účelové jednání – při trvající hypertenzi invalidní důchod, dlouhodobá pracovní neschopnost	počet tablet/den	komunikační problémy
nedostatečná důvěra v lékaře i léčbu	vedlejší účinky	nedostatek času
psychické problémy, stres	cena	
nízký socioekonomický status		
etnický původ, rodinný stav		
závislost na lécích/drogách		
nepochopení nutnosti léčby, nízká motivace ke změně chování		
porucha kognitivních funkcí		

zjištěna inverzní korelace mezi počtem denních dávek a frekvencí přerušení léčby.

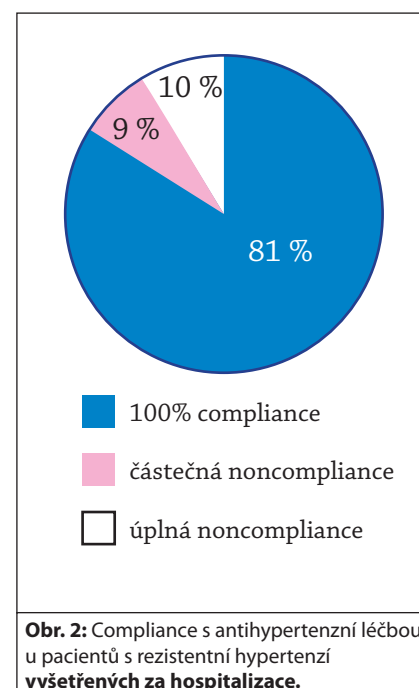
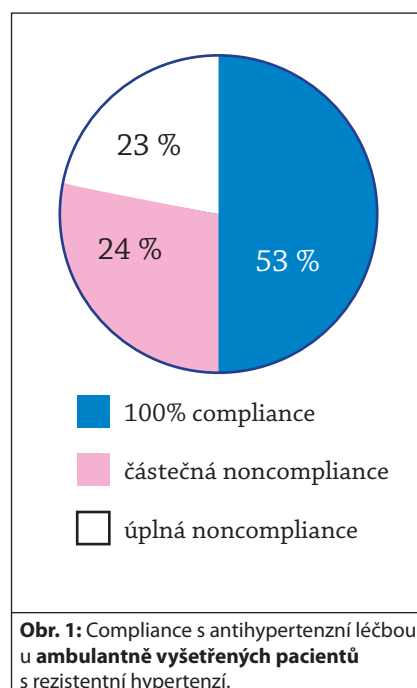
Faktorů, které se podílí na stupni adherence k farmakoterapii, je celá řada, můžeme je rozdělit na chyby na straně pacienta, vlastní medikaci a předepisujícího lékaře. Etnický původ, rodinný stav, závislost na lécích/drogách, nízké vzdělání, nepochopení nutnosti léčby, nedostatečná důvěra v lékaře i léčbu, psychické a emoční faktory (pacienti, kteří věří v nezbytnost léčby mají lepší compliance, než ti, kdo léčbu nepovažují za nezbytnou) (10), nízká motivace ke změně chování a nízký socioekonomický status patří mezi nejdůležitější faktory na straně pacienta ovlivňující compliance. Bohužel v některých případech může být příčinou neužívání farmakoterapie čistě účelové jednání se sekundárními zisky – při trvající nekontrolované hypertenzi možnost získání nebo udržení invalidního důchodu, případně dlouhodobá pracovní neschopnost. Mezi faktory na straně medikace patří složitost denního dávkování, počet tablet/den, vedlejší účinky a cena. Na straně lékaře to pak mohou být nedostatek empatie a špatná komunikace neumožňující podpoření pacientovy motivace a spoluodpovědnosti za léčbu.

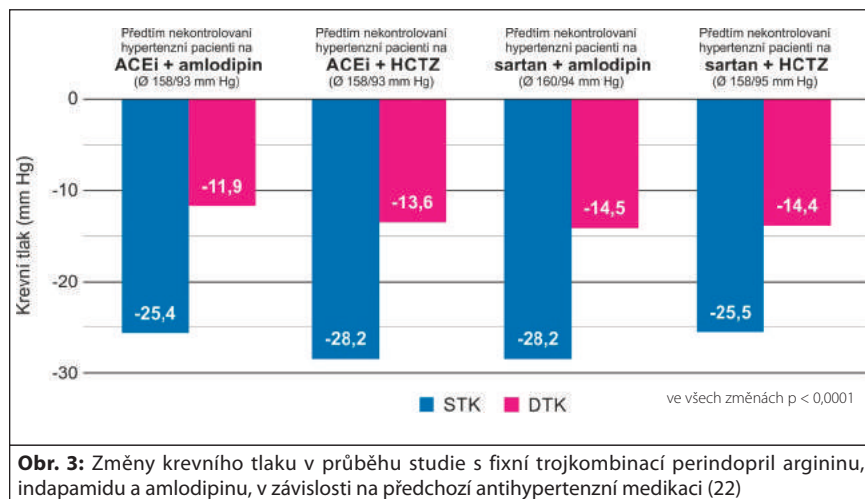
Prokázat noncompliance u pacienta může však být relativně náročné. Existuje řada postupů ke zhodnocení compliance, ale každý z nich má svoje limity. Pomoci mohou dotazníkové metody (self-reporting), počítání tablet, srovnání počtu předepsaných a vyzvednutých balení, elektronická kontrola užívání tablet (mikroprocesory v balení léků, detekující otevření) (11) – tyto metody však nemohou jednoznačně prokázat, zda lék byl skutečně užít. V posledních letech je k dispozici metoda kvantitativního stanovení hladin antihypertenziv v séru pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí (LC-MS/MS) (12). S využitím této technologie lze kvantifikovat

konkrétní léčiva v séru, aniž by došlo k interferencím, které mohou být způsobeny přítomností jiných, současně podávaných medikamentů. Zatím však byla používána převážně ke studiu farmakokinetiky a farmakodynamiky antihypertenziv a o jejím využití při monitoraci compliance k léčbě hypertenze nebylo mnoho literárních údajů. Ve spolupráci s Toxikologickou laboratoří Ústavu soudního lékařství a toxikologie VFN a 1. LF UK provádíme již několik let stanovení koncentrací následujících antihypertenziv: amlodipin, betaxolol, bisoprolol, doxazosin, hydrochlorothiazid, indapamid, losartan, metoprolol, perindopril, ramipril, rilmenidin, telmisartan, urapidil, verapamil, a kvalitativní analýzu přítomnosti metabolitu spironolaktonu (kanrenoát) a furosemidu.

Při výběru antihypertenziva k analýze je nutno zvážit jeho farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, aby bylo možné správně načasovat odběr. Dalším problémem může být různá rychlost metabolismu léků (pomalí vs. rychlí metabolizátoři). Obvykle se odběry provádí 3–6 hodin po ranní dávce léku. V současné době u převážně využívaných léků s dlouhým poločasem je však detekce možná i v delším časovém intervalu.

Limitací metody je stanovení koncentrace antihypertenziv pouze v okamžiku odběru, což může vzhledem k možnému zvýšení compliance v období kontroly u některých pacientů (adherence bílého pláště) výskyt noncompliance k chronické pravidelné léčbě spíše podhodnocovat. Metoda se dostala do širšího použití až kolem roku 2010, kdy byly publikovány první studie. Jednou z nich byla i naše studie provedená u pacientů s rezistentní hypertenzí (13). U všech 339 pacientů (176 hospitalizovaných, 163 ambulantních) s rezistentní hypertenzí byl po klinickém vyšetření s jejich souhlasem proveden neplánovaný odběr krve ke stanovení hladin antihypertenziv. Výsledky jsou uvedeny na (obr. 1, ambulantní pacienti) a (obr. 2, hospitalizovaní pacienti). Velkým zklamáním a překvapením však je nízká úroveň compliance u pacientů odeslaných do naší specializované ambulance s rezistentní hypertenzí k vyloučení sekundární etiologie. Je patrné, že adherence k terapii byla u hospitalizovaných mnohem vyšší, což může být dáno jejich vyšší motivací. Nejvýznamnějším faktorem přispívajícím k nedostatečné compliance byl pracovní status, kdy byla u pacientů s invalidním důchodem nebo na dlouhodobé





pracovní neschopnosti zjištěná signifikantně horší compliance, než u pracujících. Dalším překvapivým zjištěním byla relativně horší compliance u mladších pacientů – možná pro menší uvědomění si dlouhodobého kardiovaskulárního rizika neléčené hypertenze. Naše výsledky jsou plně v souladu s výsledky předchozí studií *Cerala a kol.* (14), kde v souboru 84 ambulantních pacientů s farmakorezistentní hypertenzí 65,5 % pacientů splnilo kritéria noncompliance, 34,5 % pacientů mělo negativní všechna stanovená antihypertenziva. Obdobných výsledků bylo dosaženo i analýzou antihypertenziv a jejich metabolitů v moči (15).

Příčin může být celá řada, jak již bylo uvedeno výše, mezi nejčastější patrně patří nízká motivace k léčbě, neuvědomění si dlouhodobých následků neléčené hypertenze, ale u některých pacientů máme dle výsledků podezření na účelové jednání s cílem sekundárních zisků (invalidní důchody, dlouhodobá pracovní neschopnost). Metoda by tedy mohla najít i uplatnění v oblasti posudkového lékařství. Velký význam má využití této metody i při výběru pacientů vhodných ke specifickým léčebným postupům, dle naší práce (16), kde jsme vyšetřili 205 pacientů odeslaných do centra pro hypertenzi pro těžkou hypertenzi. Z toho pouze 72 pacientů mělo rezistentní esenciální hypertenzi, z nich 27 bylo dle toxikologie non-compliantních s léčbou. Pouze 45 pacientů z 205 mělo skutečně rezistentní esenciální

hypertenzi a byli by vhodní pro renální denervaci.

Vzhledem k tomu, že u pacientů s rezistentní hypertenzí je vysoká prevalence sekundární hypertenze (zejména primárního hyperaldosteronismu) je doporučováno vyloučení potenciálně reverzibilních sekundárních forem hypertenze. Je tedy otázkou, zda provádět u non-compliantních pseudorezistentních pacientů nákladná podrobná vyšetření sekundární hypertenze.

Po seznámení s výsledky compliance našich pacientů (vyšetřování byli pouze pacienti s těžkou hypertenzí), nás jistě napadne otázka, jestli mají naše diagnostické a léčebné postupy vůbec nějaký smysl. Měli bychom se tedy zaměřit na to, jak tyto nepříznivé výsledky ovlivnit a zlepšit compliance našich pacientů, a tím snížit riziko komplikací. Dle velké italské studie měli pacienti s nepřerušovanou léčbou hypertenze (posuzováno dle databázi - předepsaná a vyzvednutá medikace) ve srovnání s pacienty, kteří alespoň jednou léčbu přerušili, o 37 % nižší riziko kardiovaskulárních příhod (17). Mezi faktory ovlivňující rozhodnutí pacienta, zda užívat předepsanou medikaci, je na prvním místě důvěra v lékaře (a potažmo zdravotnický systém) (18). Empatie a vřelé chování na straně lékaře, dostatek času, podání jasných informací o diagnóze, léčbě, rizicích neléčené nekontrolované hypertenze, přispívají velmi pozitivně na dobrou compliance pacienta (18). Z hlediska

farmakoterapie je ve snaze o co nejlepší compliance důležité volit antihypertenziva s protrahovaným účinkem, podávaná 1x denně, v případě nutnosti kombinační léčby je pak vhodné využití fixních kombinací - metaanalýza několika klinických studií prokázala signifikantně o 21–29 % (dle typu studií) vyšší compliance a perzistenci na terapii při podávání fixních kombinací ve srovnání s volnou kombinací antihypertenziv (19). Evropská i česká guidelines uvádějí jako vhodnou trojkombinaci antihypertenziv blokátor RAAS, dihydropyridin a diuretikum (20, 21). Příkladem může být fixní trojkombinace perindoprilu argininu, indapamidu a amlodipinu, jejím použitím je dle observačních studií možné dosáhnout zlepšení compliance i významného poklesu krevního tlaku (22) (obr. 3).

Posílit spolupráci pacienta může i zahájení domácího měření tlaku s jeho pravidelnou evidencí a možností konzultace lékaře v případě výraznějších výkyvů krevního tlaku.

Závěrem lze konstatovat, že noncompliance s antihypertenzní léčbou je častou příčinou pseudo-rezistence hypertenze k léčbě. Nedostatečná kontrola hypertenze u těchto pacientů může jistě vést k vyššímu riziku kardiovaskulárních příhod. Nej přesnější ověření compliance je možné pomocí stanovení koncentrací antihypertenziv v séru pacienta. Zlepšení compliance můžeme dosáhnout zejména důkladnou edukací pacienta, jeho zapojení do terapie formou domácího měření TK a optimální antihypertenzní léčbou s využitím fixních kombinací.

LITERATURA

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Erratum in *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1060.
- Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess*. 2003; 7(31):1-94.
- Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, Holub J, Adámková V, Jozifová M, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010; 28:2196-203.
- 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; 58:785–801.
- De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:898-902.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076-80.
- Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005;23:2093–100.
- Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005;23:2101–7.
- Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336:1114–7.
- Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: the role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 607–613.
- Burnier M, Schneider MP, Chioloro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *Hypertens*. 2001; 19:335-41.
- Iriarte G, Gonzalez O, Ferreirós N, Maguregui MI, Alonso RM, Jiménez RM. Validation of a fast liquid chromatography-UV method for the analysis of drugs used in combined cardiovascular therapy in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877:3045-53.
- Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T, Chytil L, Marešová V, Kurcová I, Holaj R, Wichterle D, Widimský J Jr. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*. 2013; 31:2455-61.
- Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011; 34:87-90.
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31:766-774.
- Rosa J, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Šomlóová Z, Indra T, Holaj R, Curila K, Toušek P, Senitko M, Widimský P, Widimský J Jr. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Hum Hypertens*. 2014; 28:684-688.
- Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancina G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610-8.
- Benson J, Britten N. Patients' decisions about whether or not to take antihypertensive drugs: qualitative study. *BMJ* 2002; 325: 873–877.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.
- 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.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31(7): 1281–1357.
- Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:137-145.

Komentář ČSAT ke konsenzu EAS s tematikou lipoproteinů s vyšším obsahem triglyceridů a HDL cholesterolu z roku 2011 s doplňujícími poznámkami z hlediska nových poznatků

**doc. MUDr. Jan Piřha, CSc.¹, prof. MUDr. Vladimír Sořka, CSc.^{2,3},
prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc.⁴, doc. MUDr. Michal Vrablík, PhD.⁵**
(za výbor České společnosti pro aterosklerózu)

¹Institut klinické a experimentální medicíny, IKEM Praha

²Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob, FN u sv. Anny v Brně

³II. interní klinika, Katedra laboratorních metod, LF MU Brno

⁴III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická, lékařské fakulty UP a FN Olomouc

⁵Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Hlavním „lipidovým“ rizikovým faktorem je zvýšená hladina lipoproteinů třídy LDL, tedy LDL-cholesterolu. Observační studie ale prokázaly, že riziko kardiovaskulárních onemocnění zvyšují i lipoproteinové částice bohaté triglyceridy: remnantní neboli zbytkové částice chylomikr a zbytkové částice VLDL (= částice IDL), ale také vlastní VLDL. Přímá aterogenita chylomikr jednoznačně prokázána není, spíše mohou nepřímo způsobit zvýšení koncentrace jiných více aterogenních částic a to kompeticí s jejich metabolickými dráhami. Laboratorním ukazatelem přítomnosti zvýšeného množství všech „triglyceridy bohatých lipoproteinů“ v krvi je zvýšená hladina triglyceridů nad 1,7 mmol/l, která je velmi často provázána i snížením hladiny „ochranného“ HDL-cholesterolu. Subanalýzy klinických studií navíc prokázaly, že u vysoce rizikových osob léčených statiny přetrvává zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u osob se zvýšenými triglyceridy i při dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu. Zvýšená koncentrace triglyceridů, provázená nižšími hodnotami HDL cholesterolu, signalizuje přítomnost aterogenních remnantních částic lipoproteinů, VLDL a současně i méně účinný zpětný transport cholesterolu. Tento typ aterogenní dyslipidemie

je velmi častý u osob s obezitou a s diabetem mellitus 2. typu. Se stoupajícím výskytem především centrální obezity a diabetu v populaci tak mohou být zvýšené hladiny triglyceridy-bohatých částic stále častějším rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních příhod. Výsledky subanalýz klinických intervenčních studií ukazují, že pacienti se zvýšenými hladinami triglyceridů a současně sníženými hladinami HDL-C by mohli významně profitovat z kombinované léčby statin-fenofibrát. Proto považujeme za vhodné vrátit se alespoň krátkým komentářem k doporučením EAS z roku 2011, která se touto problematikou zabývala a která jsou vzhledem k výše uvedeným faktům stále aktuální. Na tato doporučení v zásadě navázala recentně další (z roku 2015), která se podrobněji zaměřila na úlohu aterogenní dyslipidemie a roli kombinace statinu s fibrátem v managementu dyslipidemie i kardiovaskulárního rizika pacientů.

Vlastní komentář

Hlavním cílem Evropských doporučení bylo zhodnotit roli zvýšených triglyceridů a nízkého HDL-cholesterolu a dále možnosti jejich ovlivnění při prevenci kardiovaskulárních onemocnění, se zaměřením na nejčastější nositele tohoto kardiometabolického rizika. Těmi jsou osoby se současným

výskytem centrální obezity, inzulínové rezistence, vyšších triglyceridů, nižšího HDL cholesterolu a hypertenze. Pod pojem „triglyceridy bohaté lipoproteinové tedy skutečné remnanty“ však autoři zahrnuli všechny částice bohaté triglyceridy, tedy jak nově tvořené lipoproteiny (chylomikra, VLDL), tak jejich zbytkové částice (remnanty). Doporučení se věnují poměrně podrobně epidemiologickým a patofyziologickým datům, hodnocení klinických studií a dalším aspektům. V našem komentáři se chceme zaměřit především na klinické aspekty, tedy na přístup k nositelům kardiometabolického rizika.

Z hlediska snížení množství triglyceridy bohatých částic a jejich remnantů je doporučena intervence při koncentraci triglyceridů nad 1,7 mmol/l a současně nižší koncentraci HDL cholesterolu pod 1,0 mmol/l. Přístup k izolovanému ovlivnění nízkého HDL cholesterolu je zdrženlivý, protože zatím nebylo prokázáno, že farmakologické zvýšení HDL-cholesterolu přináší i klinický benefit. Zvýšení HDL-cholesterolu je navíc velmi často důsledek úspěšné intervence hypertriglyceridemie, a není tedy považováno za hlavní cíl léčby. Před vlastní léčbou kombinace hypertriglyceridemie/nízkého HDL-cholesterolu je vždy nutné vyloučit hlavní příčiny sekundární dyslipidemie a ověřit, zda pacient užívá

doporučenou medikaci (statiny). Jako první a zcela zásadní krok při léčbě této poruchy jsou zdůrazňována režimová opatření.

Konkrétní režimová opatření by měla být následující

a) Zanechání kouření s tím, že kuřák je vhodné informovat o možnosti konzultací a léčby ve specializovaných centrech. Kouření samo o sobě snižuje HDL-cholesterol a zvyšuje triglyceridy i LDL-cholesterol; b) Dostatečná pohybová aktivita: nejméně 5 dnů týdně nejméně 30 minut aerobního cvičení, které lze kontrolovat dosažením 60–75 % maximální tepové frekvence určené věkem; c) Základ diety by měla tvořit tzv. „středomořská dieta“, tedy dieta s vyšším obsahem mono- a především polynenasycených mastných kyselin a s nízkým podílem nasycených tuků a cukrů. Tedy v praxi zásadě omezit živočišné tuky (s výjimkou rybích tuků), nahradit je tuky rostlinnými a vyvarovat se rafinovaného cukru a fruktózy, které zhoršují aterogenní dyslipidemii. Je vhodné zvýšit příjem komplexních sacharidů, celozrnných potravin a obecně hrubé vlákniny*. U osob s nadváhou a obezitou dosáhnout alespoň 10% poklesu váhy, případně ideálně dosáhnout optimální váhy **. Snižit příjem alkoholu na méně než 30 g denně u mužů a 20 g u žen, úplně se alkoholu vyvarovat při těžší hypertriglyceridemii.

Léčba nestatinovými léky

Při neúspěchu režimových opatření a po vyloučení sekundárních příčin hypertriglyceridemie nebo nízkého HDL-cholesterolu je vhodné u osob ve vysokém kardiiovaskulárním riziku přidat k léčbě statiny fenofibrát (alternativně zmiňovaný niacin není u nás v současnosti dostupný), případně dále snížit LDL cholesterol zvýšením dávky nebo změnou statinu. Přidání fenofibrátu ke statinu dle výsledku intervenčních studií nezvyšuje riziko myopatie. Fenofibrát může mírně zvýšit hladinu kreatininu a homocysteinu, tyto jeho účinky jsou ale plně reverzibilní, nemá jžřejmě klinický dopad a není ani prokázáno, že by zvyšoval riziko renálního selhání. Podle SPC může také zvýšit riziko cholelithiázy, ale velké klinické

studie s fenofibrátem toto nepotvrdily. Další možnosti jak snížit hladinu triglyceridů je podávání omega-3 mastných kyselin (eikosapentaenové a dokosa-hexaenové) samostatně či v kombinaci se statiny. Tyto omega-3 mastné kyseliny v dávce 2–4 g denně snižují triglyceridy až o 20–50 % a jsou proto také doporučovány především k prevenci pankreatitidy, která hrozí u pacientů s těžkou hypertriglyceridemií. Jejich kombinace s fibráty není konkrétně u této indikace zmiňována, i když je u těžké hypertriglyceridemie přidání omega-3 mastných kyselin k fibrátům doporučováno. Omega-3 mastné kyseliny mírně redukuje i kardiiovaskulární příhody, ale tento jejich efekt se spíše přisuzuje jejich antiarytmickému účinku, nezávislému na snížení triglyceridů. Navíc ani v tomto případě nejsou výsledky klinických studií jednoznačné. Jejich nespornou výhodou je bezpečnost a absence interakcí s ostatními léky včetně antikoagulancií. Pro monitorování efektu léčby je doporučováno měření non-HDL-C*** (jeho cílové hodnoty jsou o 0,8 mmol/l vyšší, než cílové hodnoty LDL-C) nebo apolipoproteinu B. Tyto parametry jsou i sekundárními cíli léčby u hypertriglyceridemie a kombinované hyperlipidemie. Cílová hodnota triglyceridů není definována. Meta-analýza pacientů léčených statiny v 8 studiích ukázala, že pacienti dosahující cílové hodnoty LDL-C bez dosažení cílových hodnot non-HDL-C mají o 32 % vyšší riziko kardiiovaskulárních příhod, než jedinci dosahující obě tyto cílové hodnoty.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že i při současných výrazných úspěších při snižování LDL-cholesterolu by měly být intervenovány i ostatní lipidové rizikové faktory - vyšší triglyceridy a nižší HDL-cholesterol. Důraz by měl být kladen zejména na režimová opatření, ale u pacientů s vysokým rizikem kardiiovaskulárních komplikací a s typickou smíšenou dyslipidemií je považována kombinační terapie statinu s fibrátem, případně omega-3 mastnými kyselinami za oprávněnou.

Doplnění komentáře z hlediska současných doporučení

Výsledky intervenčních klinických studií ukazují, že vysoké hladiny LDL-C se současným zvýšením triglyceridů nebo s přítomností aterogenní dyslipidemie (zvýšení triglyceridů + snížení HDL-C) jsou asociované s nejvyšším rizikem kardiiovaskulárních příhod (PROVE IT, ACCORD-Lipid). Velké prospektivní studie *Copenhagen City Heart Study*, *Copenhagen General Population Study* a meta-analýza *Emerging Risk Factor Collaboration* prokázaly jasnou souvislost mezi zvýšenými hladinami triglyceridů a zvýšeným rizikem KV onemocnění. *Copenhagen City Heart Study* navíc poukázala na asociaci zvýšených postprandiálních hladin triglyceridů se zvýšeným rizikem infarktu myokardu u obou pohlaví. Při hodnocení rizika pacientů s aterogenní dyslipidemií proto není třeba klást důraz na lačné hodnoty triglyceridů (anebo naopak postprandiální); na druhé straně je nutné konstatovat, že fyziologické hodnoty postprandiálních triglyceridů nejsou stanoveny, takže interpretace takových výsledků je obtížná. Analýza dat 73 513 jedinců zahrnutých do velkých prospektivních dánských studií (*Copenhagen General Population Study*, *Copenhagen City Heart Study* a *Copenhagen Ischemic Heart Disease Study*) přinesla výsledky podporující kauzální roli cholesterolu remnantních lipoproteinů jako rizikového faktoru KVO. Zvýšené triglyceridy jsou markerem přítomnosti zvýšeného množství těchto remnantů. Non-HDL-C by měl být hlavním cílem léčby aterogenní dyslipidemie, jeho cílové hodnoty jsou podle EAS/ECS guidelines o 0,8 mmol/l vyšší, než cílové hodnoty LDL-C. Cílových hodnot non-HDL-C by mělo být dosaženo přednostně nejvýše tolerovanou dávkou statinu. Pacienti se zvýšenými hladinami triglyceridů a sníženými hladinami HDL-C mohou velmi pravděpodobně profitovat z kombinované léčby statin-fenofibrát.

EMA (*The European Medicines Agency*) schválila fenofibrát jako doplněk k nefarmakologickým opatřením pro léčbu těžké hypertriglyceridemie, kombinované hyperlipidemie (pokud statin není tolerován nebo je kontraindikován) a jako přídatek k léčbě statiny u pacientů s kombinovanou hyperlipidemií

a vysokým KV rizikem, pokud triglyceridy a HDL-C nejsou dobře korigovány.

Meta analýza 62 154 pacientů léčených statiny v 8 studiích ukázala, že pacienti dosahující cílové hodnoty LDL-C bez dosažení cílových hodnot non-HDL-C mají o 32 % vyšší riziko KV příhod než jedinci obě tyto cílové hodnoty. Právě u pacientů se zvýšenými triglyceridy/nízkým HDL-cholesterolem přidání fenofibrátu snižuje nejen kardiovaskulární riziko, ale vede i k redukci mikrovaskulárních komplikací v případě přítomnosti diabetu.

Poznámky:

* Poznámka autorů komentáře:

z rostlinných tuků by měl být preferován olej řepkový a olivový. Nevhodný ve větším množství je tuk palmový a zcela nevhodný je tuk kokosový; oba obsahují ve větším množství nasycené mastné kyseliny a složením se tak blíží tukům živočišným

**Poznámka autorů komentáře: za vhodnější považujeme sledovat změny obvodu pasu s cílem dosáhnout hodnot pod 88 cm u žen a pod 102 cm u mužů.

*** Poznámka autorů komentáře: Non-HDL-C zahrnuje cholesterol všech potenciálně aterogenních lipoproteinů (LDL, Lp (a), VLDL a jejich remnantů IDL, chylomikr a jejich

remnantů) a představuje tudíž lepší ukazatel KV rizika než LDL-C, především u jedinců s hypertriglyceridemií a diabetem, metabolickým syndromem nebo chronickým onemocněním ledvin. I když apolipoprotein B je nejpřesnějším a stabilním ukazatelem KV rizika, vyšší výdaje na jeho stanovení a omezená dostupnost na některých pracovištích je hlavním limitujícím faktorem jeho širšího používání v klinické praxi. Non-HDL-C navíc koreluje velmi úzce s apolipoproteinem B, s výjimkou velmi vysokých hladin triglyceridů

LITERATURA

1. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, Elisaf M, Farnier M, Ferrières J, Filardi PP, Hancu N, Kayikcioglu M, Mello E Silva A, Millan J, Reiner Z, Tokgozoglu L, Valensi P, Viigimaa M, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Ferrari R. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl.* 2015;19:1–12.
2. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011 ;32(11):1345–61.
3. Nordestgaard, B.G., and A. Varbo. 2014. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 384: 626–635.
4. Varbo, A., M. Benn, A. Tybjaerg-Hansen, and B.G. Nordestgaard. 2013. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation.* 128:1298–309.
5. Varbo, A., M. Benn, and B.G. Nordestgaard. 2014. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacol Ther.* 141:358–367.

Souhrn konsenzu panelu expertů International Atherosclerosis Society k problematice definice, diagnostiky a léčby těžké formy familiární hypercholesterolemie

T. Freiburger¹, V. Bláha², V. Soška^{3,4}, M. Vaclová⁵, M. Vrablík⁵

¹Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

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

³Oddělení klinické biochemie; ICRC - oddělení kardiovaskulárních chorob, FN u sv. Anny v Brně

⁴Katedra laboratorních metod, LF MU Brno; II. interní klinika, LF MU Brno

⁵III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Autoři přináší stručný souhrn konsenzu panelu expertů organizovaného odbornou společností International Atherosclerosis Society k problematice těžké formy familiární hypercholesterolemie, vydaného v květnu 2016 (1). Familiární hypercholesterolemie (FH) je závažná dědičná porucha tukového metabolismu, která vede k manifestaci ischemické choroby srdeční (ICHS) v mladém věku. Heterozygotní forma postihuje přibližně 1 osobu z 200, zatímco vzácná homozygotní forma se vyskytuje s prevalencí 1:300 000. V posledních letech se ukázalo, že klinická manifestace heterozygotní a homozygotní FH se mohou významně překrývat. Cílem konsenzu bylo definovat těžkou formu FH a popsat postup identifikace jedinců s nejvyšším rizikem manifestace ischemických kardiovaskulárních příhod na základě koncentrací LDL-cholesterolu v séru a individuální odpovědi na konvenční hypolipidemickou léčbu. Autoři konsenzu se zabývali také významem molekulární diagnostiky a jednotlivých rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárního postižení, vč. stanovení stupně subklinické aterosklerózy při určení individuálního rizika pacientů. Právě pacienti s těžkou FH mohou nejvíce profitovat z časného zavedení agresivní hypolipidemické léčby s využitím nových možností, např. inhibitorů PCSK9, přičemž přesnější definice těžké FH může pomoci zajistit dostupnost této léčby pacientům v nejvyšším riziku.

1. Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je metabolická porucha tukového metabolismu s autozomálně kodominantním typem dědičnosti, charakterizovaná vysokými koncentracemi LDL cholesterolu v séru a v průměru 3-13x zvýšeným rizikem předčasné klinické manifestace ICHS oproti jedincům s normocholesterolemií (2,3,4). Heterozygotní forma (heFH) je podmíněna mutací na 1 alele genu pro LDL receptor (*LDLR*), apolipoprotein B (*APOB*) nebo vzácněji proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 9 (*PCSK9*), zatímco homozygotní forma (hoFH) spočívá v defektu na obou alelách těchto genů (2). Studie z nedávné doby ukázaly, že onemocnění je častější než se dříve předpokládalo, heterozygotní formou trpí asi 1 osoba z 200-300 a homozygotní formou je postižena 1 osoba z 300 000 (3,6,7,8). U heFH jsou hodnoty LDL-cholesterolu 2-3x vyšší než je norma, u hoFH až 10x vyšší, což činí pacienty s hoFH nejrizikovější skupinou z hlediska ICHS vůbec (4,5,8,10). Pokrok

v molekulárně genetické diagnostice a její širší využití ukázaly, že část pacientů, kteří jsou heterozygoti pro některou z kauzálních mutací FH, dosahuje koncentrací LDL-cholesterolu typických spíše pro pacienty s hoFH (>10-13 mmol/l), a naopak někteří pacienti, u nichž byly prokázány mutace na obou alelách genů *LDLR*, *APOB* či *PCSK9*, mají koncentrace LDL-cholesterolu odpovídající heFH (>5-10 mmol/l) (9,11,12). To poukazuje na význam vlivu dalších genetických i vnějších faktorů, vedle kauzální mutace, na výslednou koncentraci LDL-cholesterolu, a zároveň to komplikuje diagnostickou klasifikaci FH. Je důležité si uvědomit, že hlavním určujícím faktorem rizika předčasné ICHS není příslušná kauzální mutace, ale především výše LDL-cholesterolu (18). Pro správnou klinickou praxi je tedy zásadní co nej přesněji definovat fenotyp těžké FH představující vysoké riziko předčasné ICHS, a to bez ohledu na to, zda se jedná o molekulárně geneticky potvrzenou heFH nebo hoFH. Ve vysokém riziku jsou zejména pacienti s FH v sekundární

prevenci a dále ti, kteří mají pokročilou subklinickou aterosklerózu a/nebo hladinu LDL-cholesterolu >8 mmol/l.

Včasná diagnostika FH je důležitá pro včasné zahájení účinné hypolipidemické léčby. Standardní je vysokodávková léčba statiny v kombinaci s ezetimibem, ale u části pacientů přetrvávají i při této léčbě vysoké hladiny LDL-cholesterolu a tím i vysoké riziko manifestace ICHS. V současné době jsou již schválené regulačními agenturami další, velmi efektivní, ale také nákladnější léčebné možnosti jako mipomersen, lomitapid či inhibitory molekuly PCSK9 (13,14,23). Zdá se, že právě pacienti s těžkou formou FH, kteří jsou v nejvyšším riziku kardiovaskulárních příhod, by mohli z přidání nových léků k dosavadní terapii profitovat nejvíce.

2. LDL-cholesterol

O klíčové roli hypercholesterolemie jako nezávislého faktoru rozvoje aterosklerózy již není pochyb (24,25,26). Definitivní potvrzení příčinné souvislosti přinesly intervenční studie s hypolipidemickou

lédobou, především statinovou, které přesvědčivě prokázaly, že pokles cholesterolu vede k redukci kardiovaskulární morbidity i mortalitě (27,28).

Velmi vysoké koncentrace LDL-cholesterolu jsou spojeny s horší prognózou jak u pacientů s hoFH, tak heFH. Onemocnění, pokud není léčeno, má devastující dopad především na mladé jedince, což potvrzuje pozorování z éry před příchodem statinů, kdy muži s FH ve věku 20 až 29 let vykazovali 125x vyšší mortalitu a ženy s FH 48x vyšší mortalitu než jejich vrstevníci s normálními hladinami LDL-cholesterolu (29).

Z důvodu velmi vysokých koncentrací LDL-cholesterolu jsou v nejvyšším riziku pacienti s hoFH, u nichž dochází k předčasné manifestaci ICHS se 100x vyšší pravděpodobností než u jedinců s normálními hladinami LDL-cholesterolu. Pacienti s hoFH jsou kromě aterosklerotického postižení koronárních tepen, aorty, karotid a periferních tepen často postiženi i stenózou aortální chlopně či supravulární aortální stenózou. Ovšem také část pacientů s heFH je v extrémně vysokém riziku pro velmi vysoké hladiny LDL-cholesterolu, které jsou navíc rezistentní ke standardní hypolipidemické léčbě. Takový závažný fenotyp heFH je indikován hladinou LDL-cholesterolu >8 mmol/l, a to nezávisle na přítomnosti dalších tradičních rizikových faktorů, jako je kouření, diabetes, hypertenze nebo výskyt předčasné manifestace ICHS v rodině (22). Přítomnost zmíněných rizikových faktorů ale hraje důležitou roli a vede k dalšímu zvýšení rizika u těchto pacientů.

Ukazatelem tíže FH je i věk zahájení hypolipidemické léčby. Pozdní zavedení léčby (ve věku nad 40 let) znamená příliš dlouhou expozici arteriální stěny vysokým hladinám LDL-cholesterolu, která probíhá hned od narození, a s tím spojené vyšší riziko kardiovaskulární příhody (6).

Po příchodu statinů se situace pacientů s FH významně změnila, ale stále je značně neuspokojivá. Studie 149 jihoafrických pacientů s hoFH ukázala, že výskyt závažných kardiovaskulárních příhod u nich poklesl po zavedení statinové léčby v roce 1990 o 51 %, ale věk manifestace se posunul z 12,8 let na pouhých 28,3 let (30). V kohortě španělských pacientů v programu SAFEHEART, čítající 2170 jedinců s geneticky potvrzenou diagnózou

heFH, dostávalo 72 % pacientů maximální hypolipidemickou léčbu definovanou jako statin, samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem, cílený k alespoň 50% redukci LDL-cholesterolu. Pouze 11 % pacientů dosáhlo doporučenou cílovou hodnotu LDL-cholesterolu <2,5 mmol/l, přičemž ve skupině pacientů v sekundární prevenci jen 5 % z nich se dostalo na hodnoty <1,8 mmol/l (30). Uvedená data ukazují, že přes dostupnost účinné léčby se u pacientů s hoFH i heFH stále nedaří snižovat hladinu LDL-cholesterolu a tím i rizika předčasné manifestace ICHS dostatečně efektivně.

3. Genotyp FH

Základním kamenem diagnostiky FH je vysoká hladina LDL-cholesterolu. O diagnóze heFH je potřeba u dospělých pacientů uvažovat při hodnotách LDL-cholesterolu >5 mmol/l, přičemž přítomnost předčasné manifestace ICHS v rodině, šlachových xantomů, a případně i xantelasmat a arcus cornealis v mladém věku zvyšuje pravděpodobnost, že se skutečně jedná o FH (2,6). Určení mutace zodpovědné za vznik FH vede k potvrzení diagnózy FH a je velice přínosné při kaskádovém screeningu onemocnění v rodinách. Je ovšem potřeba zdůraznit, že detekce kauzální mutace není nezbytná ani pro stanovení diagnózy, ani léčebné strategie, která se řídí především hladinami LDL-cholesterolu a nikoliv genotypem pacienta. Širší užití DNA diagnostiky vedlo k odhalení pacientů nesoucích patogenní mutaci, jejichž hodnoty LDL-cholesterolu jsou nižší a průběh onemocnění mírnější než je typické pro klasickou FH. Z řady důvodů se pro stanovení závažnosti choroby nejeví vhodné aplikovat výhradně genetická kritéria a geneticky potvrzenou hoFH nelze považovat automaticky za velmi těžkou formu a naopak heterozygotní nositele kauzální mutace hodnotit automaticky jako méně závažné případy FH. Vztah genotypu a fenotypu je komplexní a zahrnuje řadu faktorů, jako jsou heterogenita patogenních mutací, vliv dalších genů a jejich vzájemných interakcí, epigenetické vlivy a vnější faktory.

3.1 Heterogenita patogenních mutací

FH je autozomálně kodominantní onemocnění, jehož příčinou je nejčastěji defekt v genu *LDLR*, následován defektem v genu *APOB* a vzácně též mutace *PCSK9*,

vedoucí k posílení funkce tohoto proteinu (6,31). Byly popsány ojedinělé případy, kdy byl fenotyp FH podmíněn dominantními mutacemi v genu *STAP1* nebo *APOE* (5,6). U mutací *LDLR* rozlišujeme mutace nulové, které vedou k poklesu aktivity LDL receptoru pod 2 % a závažnějšímu fenotypu FH, a mutace defektní způsobující pokles na 2-25 % (5). Přítomnost mutace na 1 alele vede k heFH, přítomnost na obou alelách k hoFH. V případě stejné mutace na obou alelách hovoříme o pravých homozygotech, pokud jsou na obou alelách různé mutace stejného genu, jedná se o složené heterozygoty, kteří odpovídají hoFH. Pokud jsou mutace ve 2 různých funkčně spojených genech (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*), označujeme pacienty jako dvojité (double) heterozygoty. Tato situace rovněž koresponduje s hoFH. Fenotyp hoFH je vzácně způsoben defektem na obou alelách genu *LDLRAP1*, představující autozomálně recesivní (AR) variantu onemocnění. V tomto případě jsou heterozygotní nositelé mutace zdraví a vzorec dědičnosti je odlišný od klasické autozomálně dominantní formy choroby. Podobný fenotyp jako FH mají i některé další AR dědičné choroby, jako deficit kyselých lysozomálních lipázy (defekt genu *LIPA*) nebo fytosterolemie (defekt genu *ABCG5* nebo *ABCG8*).

Genotyp pacientů se promítá do koncentrací LDL-cholesterolu. Například pacienti homozygotní pro nulové mutace *LDLR* mají vyšší průměrné hodnoty LDL-cholesterolu, než složení heterozygoti s jednou mutací nulovou a jednou defektní. Vztah jednotlivých genotypových variant k průměrným hladinám LDL-cholesterolu je zobrazen na obr. č. 1.

Ukázalo se, že jenom přibližně polovina pacientů, u nichž byla geneticky potvrzena hoFH, má koncentrace LDL-cholesterolu odpovídající kritériím hoFH, tedy >13 mmol/l (5,9). Potřeba maximálně agresivní léčby u pacientů se řídí koncentracemi LDL-cholesterolu a nikoliv genotypem. Pacienti s mutací na obou alelách *LDLR*, kteří mají hladinu LDL-cholesterolu odpovídající heFH, by měli být léčeni jako heterozygoti. Naopak pacienti s geneticky potvrzenou diagnózou heFH, pokud je jejich LDL-cholesterol vyšší než 13 mmol/l, by měli být léčeni jako pacienti s fenotypem hoFH.

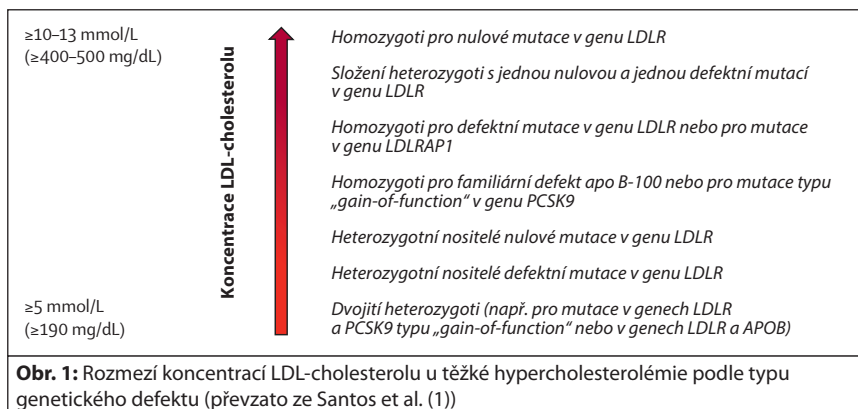
3.2 Polygenní vliv

U 20-40 % pacientů, splňujících diagnostická kritéria FH, není detekována kauzální mutace ve známých genech, spojených s FH (16). U části těchto pacientů je fenotyp podmíněn polygenním efektem, tedy účinkem kombinace určitých variant malého účinku v řadě kandidátních genů (16,17). Tento polygenní vliv se navíc uplatňuje i u pacientů s geneticky potvrzenou monogenní FH, u nichž ovlivňuje průběh a tíži choroby.

4. Stratifikace kardiovaskulárního rizika u pacientů s FH

V největším riziku opakování ischemické kardiovaskulární příhody a úmrtí jsou pacienti s FH, kteří jsou v sekundární prevenci. Léčba statiny u nich sice vede ke značnému, 37 % snížení mortality spojené s ICHS, ovšem standardizovaná úmrtnost je ve srovnání s obecnou populací stále asi 4x vyšší (19). Pacienti s FH léčení v rámci primární prevence mají z léčby oproti pacientům v sekundární prevenci dvojnásobný přínos, tedy poloviční riziko úmrtí v důsledku ICHS, což jenom podtrhuje význam kaskádovitěho screeningu FH v rodinách a stanovení diagnózy už v presymptomatickém stadiu nemoci. Riziko manifestace ICHS je ovšem velmi heterogenní a může se výrazně lišit i u nositelů stejné kauzální mutace podmiňující FH (10). Vedle koncentrace LDL-cholesterolu je riziko ovlivněno dalšími rizikovými faktory, včetně těch tradičních. Závažnější fenotyp je spojen se zahájením hypolipidemické léčby po 40. roku věku, mužským pohlavím, kouřením, přítomností diabetes mellitus, hypertenze, pozitivní rodinnou anamnézou předčasné manifestace ICHS (do 55 let u mužů a 60 let u žen), hodnotou BMI nad 30 kg/m² a chronickou renální insuficiencí (glomerulární filtrace <60 ml/min/1,73 m²) (22,32,33,34,35). Nezávislým rizikovým faktorem jsou také zvýšené koncentrace lipoproteinu(a), které nacházíme častěji u pacientů s FH, než v obecné populaci. Dvě velké studie ukázaly, že pacienti s FH a hladinami Lp(a) >75 nmol/l (>0,5 g/l) mají vyšší riziko klinické manifestace ICHS, než pacienti s hladinami Lp(a) pod touto hranicí (32,36).

Nezávislým a významným ukazatelem rizika kardiovaskulárních příhod v obecné populaci je rozsah subklinické aterosklerózy (20,21). Data z prospektivních studií ukázala, že pokročilá kalcifikace



koronárních arterií detekovaná CT vyšetřením (definovaná jako koronární kalciové skóre >100 Agatston jednotek) identifikuje jedince ve vysokém relativním i absolutním riziku kardiovaskulární příhody a úmrtí (37). Podobně může být využito i kritérium koronárního kalciového skóre >75. percentilem hodnot specifických pro daný věk a pohlaví (38). Jiným nezávislým ukazatelem rizika infarktu myokardu a úmrtí je přítomnost >50% stenózy na jedné koronární tepně nebo přítomnost neobturujících aterosklerotických plátů ve stěně alespoň dvou koronárních tepen stanovená pomocí CT vyšetření (21,39). V současné době ovšem neexistují jasná doporučení k detekci subklinické aterosklerózy, ať už v obecné populaci, nebo u pacientů s FH v primární prevenci. Pacienti s hoFH a hodnotami LDL-cholesterolu >10 mmol/l jistě potřebují časté a podrobné monitorování rozsahu aterosklerotického poškození. U ostatních pacientů, kteří trpí těžkou formou FH, může stanovení rozsahu subklinické aterosklerózy pomoci určit ty, u nichž je žádoucí co nejagresivnější hypolipidemická intervence s cílovou hodnotou LDL-cholesterolu <1,8 mmol/l, přestože se jedná o pacienty v primární prevenci.

5. Definice těžké formy FH a cílové léčebné hodnoty LDL-cholesterolu

Panel expertů IAS navrhl následující kritéria pro definici těžké FH, včetně cílových hodnot LDL-cholesterolu:

- Hodnoty LDL-cholesterolu před léčbou >10 mmol/l, nebo >8 mmol/l ve spojení s jedním vysoce rizikovým faktorem, nebo >5 mmol/l ve spojení s alespoň dvěma vysoce rizikovými faktory;
 - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu <2,5 mmol/l.

- Přítomnost pokročilé subklinické aterosklerózy, definované jako koronární kalciové skóre >100 Agatston jednotek nebo >75. percentilem hodnot specifických pro daný věk a pohlaví, nebo CT vyšetřením určená >50 % stenóza jedné koronární tepny nebo přítomnost neobturujících aterosklerotických plátů ve stěně alespoň dvou koronárních tepen;
 - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu <1,8 mmol/l.

- Výskyt klinické manifestace aterosklerózy v osobní anamnéze definovaný jako infarkt myokardu, angina, koronární revaskularizace, neembolizační ischemická cévní mozková příhoda či tranzitorní ischemická ataka, nebo intermitentní klaudikace;
 - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu <1,8 mmol/l.

Za vysoce rizikové faktory se považují zahájení hypolipidemické léčby po 40. roku věku, kouření, mužské pohlaví, Lp(a) >75 nmol/l, HDL-cholesterol <1,0 mmol/l, hypertenze, diabetes mellitus, pozitivní rodinná anamnéza předčasné manifestace ICHS (do 55 let u mužů a 60 let u žen), chronická renální insuficience (glomerulární filtrace <60 ml/min/1,73 m²) a BMI >30 kg/m². Kalciové skóre je kalkulováno pomocí kritérií použitých v Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (40).

6. Léčba těžké formy FH

Panel expertů IAS navrhl algoritmus léčby těžké FH, který je znázorněn na obr. č. 2. Pacienti s těžkou FH mají ve většině případů velmi vysoké hodnoty LDL-cholesterolu a cílová léčebná hodnota

LDL-cholesterolu by měla být vybrána buď realistická nebo ideální (viz kapitola 5) v závislosti na výchozí koncentraci LDL-cholesterolu, dostupnosti léčby, toxických nežádoucích účincích a konečně i ceně léčby potřebné k dosažení dané cílové hodnoty.

6.1 Konvenční léčba

Redukce LDL-cholesterolu by měla být iniciálně zahájena nejvyšší tolerovanou dávkou potentních statinů (atorvastatinu nebo rosuvastatinu) s přidáním ezetimibu. V závislosti na dostupnosti a individuální snášenlivosti lze dle konsenzu přidat i sekvestranty žlučových kyselin a niacin, pokud nebylo dosaženo žádoucího poklesu LDL-cholesterolu. Co se týče niacinu, žádná jeho léková forma není v ČR k dispozici a ani jeho uplatnění v kontextu statinové léčby ve velkých klinických studiích nepotvrdilo přídavný benefit. Aktuálně tedy tuto léčbu považujeme spíše za „nouzové řešení“ a snahu o využití všech možností léčby.

hned po zjištění nedostatečného efektu konvenční léčby. Studie s evolocumabem i alirocumabem potvrdily velký potenciál tohoto typu léčby pro pacienty s těžkou FH, když vedly ke snížení LDL-cholesterolu <1,8 mmol/l u 61-66 %, resp. u 60-68 % pacientů s heFH, u nichž nebyl zaznamenán uspokojivý terapeutický efekt při standardní hypolipidemické léčbě (15,23). V obou studiích byla léčba dobře tolerována a frekvence a závažnost nežádoucích účinků nebyla vyšší než ve skupině s placebem. Efektivita v prevenci rozvoje aterosklerotických komplikací a dlouhodobá bezpečnost léků je v současné době testována v řadě dalších klinických studií (41).

K léčbě pacientů s hoFH byly schváleny i mipomersen (v USA) a lomitapid (v Evropě i USA). Tyto léky mají schopnost redukovat LDL-cholesterol u hoFH o 25-50 % a jsou indikovány u pacientů s hoFH rezistentních k léčbě statiny, ezetimibem a PCSK9 inhibitory (k PCSK9 inhibitorům jsou rezistentní např. pacienti s nulovými

Mipomersen ovšem nebyl schválen pro použití v celé Evropě a lomitapid byl z rozhodnutí výrobce stažen z českého trhu v nedávné době, takže tyto léčebné modalitty musíme aktuálně považovat za v ČR nedostupné.

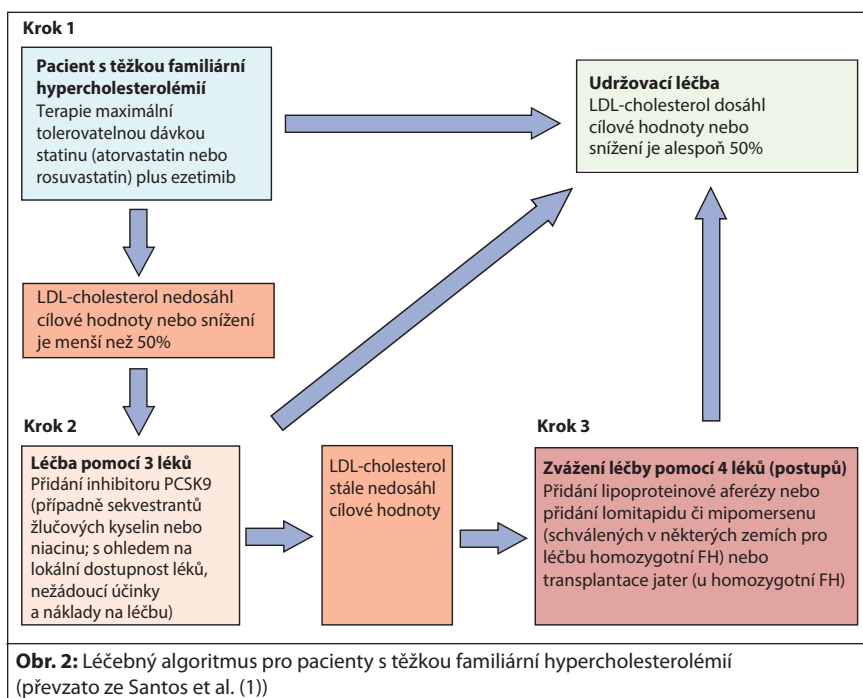
LDL-aferéza je účinná metoda, která vede k omezení progresu nebo dokonce k regresi aterosklerotického postižení koronárních tepen (42,43). U 130 pacientů s heFH studovaných v Japonsku vedla ke snížení počtu kardiovaskulárních příhod, když byla přidána k farmakologické léčbě (44). Výhodou je schopnost výrazně snížit koncentraci Lp(a). U pacientů s těžkou FH je LDL aferéza indikovaná, pokud farmakologická léčba nevede k dostatečnému poklesu LDL-cholesterolu, což v klinické praxi nastává poměrně běžně.

7. Závěrečné poznámky

Všichni pacienti s FH mají zvýšené celoživotní riziko klinické manifestace ICHS. V rámci pacientů s FH ovšem existuje skupina pacientů, jejichž riziko kardiovaskulárních příhod a předčasného úmrtí je výrazně vyšší než u ostatních pacientů. Jedná se o pacienty s FH v sekundární prevenci, dále o pacienty s velmi vysokými koncentracemi LDL-cholesterolu, bez ohledu na to, zda jde o geneticky potvrzené homozygoty nebo heterozygoty FH, pacienty s pokročilou subklinickou koronární aterosklerózou a pacienty s přítomností dalších vysoce rizikových faktorů. U této skupiny pacientů by měla být bez odkladu zahájena maximálně tolerovatelná léčba statiny a ezetimibem. Pokud není dosaženo cíle léčby, měly by být do léčebného schématu přidány nové léky, především inhibitory PCSK9 (mipomersen ani lomitapid v současné době nejsou v ČR k dispozici). Další modalitou, která by měla být i u nás více využita, je LDL aferéza. Samozřejmostí je důraz na omezení nebo eliminaci ovlivnitelných rizikových faktorů, především kouření.

8. Poděkování

Práce byla podpořena granty AZV ČR 15–28277A a 16–29084A.



6.2 Nové možnosti léčby

U pacientů s těžkou FH rezistentních ke konvenční léčbě, kteří nedosáhli cíle redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 % (nebo ideální cílové hodnoty), je další volbou zařazení inhibitorů PCSK9 do léčebného schématu, a to s ohledem na jejich vysokou účinnost, uspokojivou toleranci a nižší náklady ve srovnání s dalšími farmakologickými možnostmi. Léčba PCSK9 inhibitory by měla být zahájena

mutacemi LDLR na obou alelách). Širšímu využití těchto léků brání jejich vedlejší účinky, vyšší náklady na léčbu a jejich obtížná dostupnost, ale i tak mají v případech, kdy pacienti s hoFH nedosahují cílových hodnot, své opodstatnění. Pro použití mipomersenu nebo lomitapidu v kombinaci s PCSK9 inhibitory také zatím chybí důkazy z klinických studií, jakoli existují jednotlivé kazuistiky, popisující úspěšné použití takových kombinací.

LITERATURA

- 1 Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Oct;4(10):850-61. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9. Epub 2016 May 27. Review. PMID: 27246162
- 2 Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167-92.
- 3 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956-64.
- 4 Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 148-72.
- 5 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management—a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146-57.
- 6 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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: 3478-90a.
- 7 Lahtinen AM, Havulinna AS, Jula A, Salomaa V, Kontula K. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis* 2015; 238: 64-69.
- 8 Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262-68.
- 9 Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36: 560-65.
- 10 Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 421-29.
- 11 Baum SJ, Sijbrands EJ, Mata P, Watts GF. The doctor's dilemma: challenges in the diagnosis and care of homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 542-49.
- 12 Bertolini S, Pisciotto L, Rabacchi C, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis* 2013; 227: 342-48.
- 13 Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998-1006.
- 14 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40-46.
- 15 Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al, for the RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331-40.
- 16 Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2015; 381: 1293-301.
- 17 Futema M, Shah S, Cooper JA, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015; 61: 231-38.
- 18 Souverein OW, Defesche JC, Zwiderman AH, Kastelein JJ, Tanck MW. Influence of LDL-receptor mutation type on age at first cardiovascular event in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2007; 28: 299-304.
- 19 Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2625-33.
- 20 Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308: 788-95.
- 21 Cho I, Chang HJ, Hataigh BO, et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Eur Heart J* 2015; 36: 501-08.
- 22 Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14 000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014; 233: 219-23.
- 23 Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996-3003.
- 24 Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307: 2499-506.
- 25 Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707-13.
- 26 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
- 27 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
- 28 Cannon CP, Blazing MA, Braunwald E. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373: 1476-77.
- 29 Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991; 303: 893-96.
- 30 Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124: 2202-07.
- 31 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36: 2425-37.
- 32 Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1982-89.
- 33 Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004; 256: 482-90.
- 34 Chan DC, Pang J, Hooper AJ, et al. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2015; 201: 633-38.
- 35 Civeira F, Castillo S, Alonso R, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1960-65.
- 36 Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; published online May 12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30042-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30042-0).
- 37 McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1643-53.
- 38 Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 105-10.
- 39 Hadamitzky M, Taubert S, Deseive S, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3277-85.
- 40 The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Calcium calculator. <http://www.mesa-nhlbi.org/calcium/input.aspx> (accessed March 21, 2016).
- 41 Santos RD, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia: PCSK9 inhibitors are coming. *Lancet* 2015; 385: 307-10.
- 42 Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; 208: 317-21.
- 43 Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion* 2009; 49: 1461-70.
- 44 Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al, for the Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1489-95.

Kardiovaskulární riziko a možnosti jeho ovlivnění u onkologicky nemocných

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Souhrn

Otázka kardiovaskulárního rizika u onkologicky nemocných se v posledních letech dostává do popředí zájmu. Účinnější protinádorové terapie umožňují delší přežití pacientů a navíc řada terapeutických postupů v onkologii má specifické nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém. Spektrum postižení oběhového systému je široké a specifické podle primární diagnózy a volené terapie. Mezi nejčastější patří postižení funkce myokardu, akcelerace aterosklerózy či manifestace plicní nebo systémové hypertenze. Kardiioonkologie si klade za cíl identifikaci a management pacientů s maligním onemocněním tak, aby riziko cévních příhod bylo minimalizováno. K naplnění těchto cílů je výhodná mezioborová spolupráce mezi onkologickými a kardiologickými pracovišti orientovanými v této specifické problematice.

Klíčová slova: kardiovaskulární riziko, onkologická léčba, kardiioonkologie, inhibitory tyrosinkináz, prevence

Na právě skončeném kongrese Evropské kardiologické společnosti byla prezentována řada nových i aktualizovaných doporučených postupů i konsenzů k diagnostice a léčbě různých onemocnění se vztahem k cévnímu systému. Jedním z nich byl i poprvé prezentovaný „position paper“ k otázce kardiovaskulárních onemocnění u onkologicky nemocných (1). Jeho formulace vyplynula z jasné potřeby – onkologická léčba zaznamenala v posledních letech nebývalý rozvoj modalit a zejména díky využití cílené (biologické) terapie se prognóza řady maligních onemocnění významně zlepšila. Prodlužuje se doba přežití onkologicky nemocných, zvyšuje se počet těch, které považujeme za vyléčené. Zejména některé podobory onkologie (typicky hematonekologie) se mohou pochlubit procentuální úspěšností léčby dosahující 90 % (2). Vyléčení nebo signifikantní prodloužení přežití s sebou nese i „šanci“, že se nemocní dočkají běžných onemocnění vyššího věku, mezi nimiž dominují právě choroby srdce a cév. Navíc specifická onkologická léčba přináší často i zvýšení rizika různých kardiovaskulárních onemocnění a nakonec to mohou být právě kardiovaskulární komplikace léčby, které snižují kvalitu či délku života takto léčených. Může to být přímá kardio- a vaskulotoxicita použité terapie nebo akcelerace

„přirozeného“ průběhu aterosklerózy, zejména pak v přítomnosti běžných rizikových faktorů. Jak upozorňují autoři publikovaného přehledu, musíme se připravit na novou situaci, kdy u pacientů se zhoubnými onemocněními budeme řešit otázky spojené s diagnostikou a léčbou zvýšeného rizika celého spektra oběhových komplikací shrnutých. (Tabulka 1).

Kardio-onkologie bude vyžadovat nové přístupy a spolupráci odborníků z oblasti protinádorové léčby s kardiologií a specialisty na kardiovaskulární prevenci.

Mechanismy kardiovaskulárního postižení při protinádorové léčbě

S ohledem na spektrum onkologických terapií s naprosto rozdílnými mechanismy účinku a také vzhledem k různým typům KV postižení nacházených u onkologických pacientů nelze určit nejdůležitější nebo nejčastější patogenetický mechanismus poškození kardiovaskulárního systému v tomto kontextu. Odlišnosti závisí na charakteristice jedince a přítomnosti rizikových faktorů kardiotoxicity, typu terapie, délce podávání, konkomitantní farmakoterapii případně v kombinaci s radioterapií oblasti hrudníku a mediastinu (3). Četnost výskytu oběhových komplikací onkologické léčby se liší nejen mezi jednotlivými používanými typy terapií, ale s ohledem na výše

Tabulka 1. Spektrum kardiovaskulárních komplikací léčby onkologicky nemocných

Dysfunkce myokardu a srdeční selhání
Ischemická choroba srdeční
Postižení srdečního chlopenního aparátu
Proarytmogenní efekt (zejména prodloužení intervalu QT)
Arteriální hypertenze
Tromboembolická nemoc
Onemocnění periferních arterií
Plicní hypertenze
Onemocnění perikardu

uvedené nacházíme výraznou variabilitu také v rámci jednotlivých skupin. Jako příklad může sloužit pohled na riziko vzniku dysfunkce levé komory srdeční (jednoho z nejčastějších problémů) při použití různých protinádorových chemoterapeutik, jak uvádí (Tabulka 2).

Vlastní patofyziologické mechanismy poškození cévního systému či přímo myokardu se také liší. Samozřejmě většinou nacházíme kombinaci různých mechanismů s větší či menší důležitostí jednotlivých složek kardiotoxicity. Navíc, jak jsme upozorňovali výše, často se k chemoterapii používá více látek z různých skupin, což dále prohlubuje různorodost patofyziologických situací, s nimiž se můžeme setkat. Mechanismy kardiotoxicity

a příklady vybraných chemoterapeutik s nimi spojených uvádí (Tabulka 3).

Rizikové faktory KV postižení u onkologických pacientů

U různých typů onkologické léčby se rizikové faktory kardiovaskulární toxicity opět liší, ale můžeme identifikovat některé společné prvky. Jsou to faktory vlastního maligního onemocnění jako jeho lokalizace, histologická charakteristika, pokročilost či přítomnost diseminace anebo perioda od diagnózy. Zohlednit musíme i faktory léčby, v níž se uplatňují kromě vlastní chemoterapie i další modalitky zhoršující riziko zejména specifických typů vaskulárního postižení jako tromboembolických komplikací (hospitalizace, imobilizace, chirurgický výkon, transfuze, centrální žilní katetr apod.). Nejdůležitějšími predisponujícími faktory nežádoucích kardiovaskulárních efektů onkologické léčby ale jsou charakteristiky pacienta, jejichž výběr uvádí (Tabulka 4).

Hodnocení KV rizika u onkologicky nemocných

Na základě výše uvedených poznatků byla vypracována diagnostická skóre sloužící k odhadu KV rizika při onkologické léčbě. Žádné z nich není prospektivně validováno a jejich univerzální použitelnost znesnadňuje množství proměnných, které riziko KV komplikací onkologické léčby ovlivňují. Proto se doporučení omezují na konstatování, že odhad rizika provádí zkušený odborník klinickým úsudkem na základě klinického vyšetření, rozboru anamnézy a doplňujících vyšetření k odhalení existujícího oběhového onemocnění a posouzení stavu před zahájením léčby. Konkrétní spektrum vyšetření se bude lišit v závislosti na výše uvedených proměnných, ale v zásadě využíváme klinických, laboratorních a zobrazovacích metod. Částečně lze použít i obecná doporučení pro screening kardiovaskulárních rizikových faktorů podle obecných doporučení (6).

Při klinickém vyšetření pátráme po příznacích postižení srdce (arytmie, chlopenní vady) či cévního systému (šelesty nad velkými tepnami, přítomnost pulzací, měření ankle-brachial indexu / ABI/), hodnotíme běžné charakteristiky oběhové kompenzace (krevní tlak, pulz,

Tabulka 2. Riziko dysfunkce levé komory srdeční spojené s podáváním vybraných látek užívaných v protinádorové chemoterapii (4)

Chemoterapeutikum	Incidence (%)
Antracykliny (v závislosti na dávce)	3–48
Alkylační činidla	0,5–28
Antimetabolity	27
Antimikrotubulární látky	< 1–13
Monoklonální protilátky	0,7–20,1 (v kombinaci s antracykliny)
Inhibitory tyrosinkinázy	1–19
Další (everolimus, temsirolimus)	< 1

Tabulka 3. Mechanismy kardiotoxicity u vybraných chemoterapeutik (1)

Mechanismus	Protinádorová léčba
Oxidační stres	Antracykliny Inhibitory VEGF
Lipoperoxidace	Antracykliny
Postižení mitochondrií	Inhibitory TK Monoklonální protilátky proti HER-2
Endoteliální poškození	Fluoropyrimidiny Inhibitory VEGF Radioterapie Cisplatina
Arteriální trombóza	Cisplatina Inhibitory VEGF Radioterapie
Inhibice syntézy NO	Inhibitory VEGF Fluoropyrimidiny
Okluze vasa vasorum a mediální nekróza/fibróza	Inhibitory TK
Glomerulární cévní poškození	Inhibitory VEGF

TK – tyrosinkináza, VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor, HER-2 – receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor

Tabulka 4. Rizikové faktory kardiotoxicity na straně pacienta (1, 5)

Existující onemocnění srdce	Další rizikové faktory postižení KV systému
- Srdeční selhání (jak se zachovalou, tak se sníženou ejekční frakcí) - Asymptomatická dysfunkce LKS (EF < 50 % nebo vysoká koncentrace natriuretických peptidů) - Existující ICHS (st.p. AIM, revaskularizaci) - Hypertrofická, dilatační nebo restriktivní kardiomyopatie - Srdeční arytmie (fibrilace síní, komorové tachyarytmie)	- Věk (< 18let, > 50 let) - Pozitivní rodinná anamnéza KVO (< 50let) - Arteriální hypertenze - Diabetes mellitus - Dyslipidemie - Kouření - Vysoká spotřeba alkoholu - Obezita - Sedavý způsob života
Předchozí kardiotoxická léčba - Antracykliny - Radioterapie hrudníku	

AIM – akutní infarkt myokardu, LKS – levá komora srdeční, EF – ejekční frakce, KVO – kardiovaskulární onemocnění

přítomnost otoků, poslechový nález na plicích atd.). K antropometrickým charakteristikám samozřejmě patří poměr hmotnosti a výšky i zhodnocení

Tabulka 5. Kroky ABCDE k prevenci kardiovaskulárních komplikací u pacientů s CML léčených TKI		
A	Awareness	Povědomí o příznacích postižení kardiovaskulárního systému
A	Aspirin	Antiagregační terapie u vybraných pacientů
A	Ankle-brachial index	Hodnocení ABI na počátku léčby a dále v pravidelných intervalech k časně identifikaci periferní aterosklerózy.
B	Blood pressure control	Kontrola krevního tlaku
C	Cigarette/tobacco cessation	Zanechání kouření
C	Cholesterol	Pravidelné monitorování a léčba
D	Diabetes mellitus	Pravidelné monitorování a léčba
D	Diet and weight management	Dieta a kontrola hmotnosti
E	Exercise	Pravidelné fyzické cvičení

přítomnosti abdominální adipozity (obvod pasu). Hodnotíme funkční klasifikaci (NYHA, 6 minutový test chůzí).

Z laboratorních vyšetření jmenujme běžně vyšetřované veličiny nezbytné pro rutinní stanovení kardiovaskulárního rizika a metabolické kompenzace (lipidogram, urikemie, renální funkce včetně odhadu glomerulární filtrace, poměr albumin/kreatinin v moči, glykemie). Zejména při použití některých léčebných modalit (antracykliny, VEGF inhibitory, některé TK inhibitory) s vysokým rizikem vzniku postižení funkce levé komory a rozvoje srdečního selhání se doporučuje sledování hladin natriuretických peptidů a troponinu (7).

Dalším základním vyšetření je klidové EKG případně holterovské monitorování (depistáž arytmií, hodnocení QT intervalu). Echokardiografické vyšetření představuje základní modalitu při hodnocení funkce LKS, rozvoje známek plicní hypertenze nebo postižení chlopenního aparátu. Doporučuje se vstupně a pak v 3měsíčních intervalech, při delším trvání terapie a stabilizovaném stavu se intervaly prodlužují. Neinvazivní posouzení tepenného systému pomocí duplexního ultrazvukového vyšetření (karotických či femorálních tepen) k posouzení přítomnosti a rozsahu aterosklerotického cévního postižení je rovněž vhodné.

Na základě takového zhodnocení lze odhadnout riziko KV komplikací a je-li vysoké, upravit léčbu nebo doplnit základní onkologickou terapii o další modalitu k omezení jejího negativního vlivu na oběhový systém. Smyslem takového postupu je umožnit pacientům s maligním onemocněním

co nejbezpečnější užívání účinné protinádorové léčby. Následující situace ukazuje příklad takového možného postupu.

Vliv inhibitorů tyrosinkinázy na kardiovaskulární riziko u pacientů s chronickou myeloidní leukémií

Aberantní aktivace tyrosinkináz představuje známý spouštěč více typů maligního bujení. Proto byly hledány strategie, jak tyrosinkinázovou aktivitu specificky inhibovat. Prvním úspěšným příkladem takového inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) je imatinib, který se používá delší dobu v léčbě chronické myeloidní leukémie (CML) a jehož zavedení do léčby radikálně zlepšilo léčebné úspěchy (až 90 % léčených přeživalo 5 a více let) (8). K dalšímu zlepšení výsledku léčby byly vyvíjeny TKI s vyšší specificitou vedoucí u více pacientů k molekulární odpovědi, která dokonce u přibližně poloviny pacientů přetrvává i po ukončení terapie (tedy vede k praktickému vyléčení choroby tzv. TFR – treatment free remission). Ve studii srovnávající nilotinib a imatinib byl počet progresí CML u pacientů na imatinibu ve srovnání s nilotinibem 2–3 x vyšší a počet úmrtí z důvodu pokročilé CML až 4x vyšší (9). Přestože nilotinib a dasatinib (TKI 2. generace) ovlivňují prognózu CML lépe, celkové přežití léčených bylo srovnatelné jako při použití imatinibu. Podrobné analýzy pozorovaného efektu odhalily fakt, že při použití TKI 2. generace se zvyšuje výskyt cévních komplikací. Dasatinib zvyšuje riziko plicní arteriální hypertenze v některých studiích a také ischemických cévních komplikací (zejména

ve srovnání s imatinibem) (10). Použití nilotinibu je spojeno s větším výskytem komplikací především periferní aterosklerózy. V metaanalýze provedených studií byla četnost atherotrombotických cévních komplikací 1,3% u pacientů léčených nilotinibem ve srovnání s 0,2% u nemocných na terapii imatinibem a 0,6% u těch, kteří nedostávali žádný TKI. Při delším sledování se rozdíl mezi terapiemi ještě zvýraznil – v šestiletém sledování byla incidence KV komplikací v nilotinibové větvi až 15% ve srovnání s 2,5% u pacientů užívajících imatinib (11). Čím lze vysvětlit pozorované rozdíly? Imatinib má menší specificitu a kromě tyrosinkinázy pro BCR-ABL inhibuje i další z této skupiny kináz (např. TK pro PDGFR – destičkový růstový faktor). Tak se vysvětluje jeho možné příznivé ovlivnění cévních funkcí a regulací i potenciální antitrombogenní efekt (12). Naproti tomu u nilotinibu s větší specificitou k TK pro BCR-ABL byl popsán negativní vliv na glukózovou homeostázu charakteristický navozením periferní inzulínové rezistence. Tak vysvětlíme doložené vzestupy glykemie, body mass indexu i zhoršení parametrů inzulínové sensitivity (HOMA-IR) (13). Současně byl opakovaně dokumentován negativní vliv na metabolismus sérových lipoproteinů s dominantním vzestupem LDL-cholesterolu (14). In vitro byl také pozorován přímý negativní vliv nilotinibu na endoteliální funkci (15). Na tomto místě musíme připomenout, že hodnocení kardiovaskulárního rizika nových TKI ztěžuje nejednotná klasifikace cévních příhod ve zdrojových studiích a možné ovlivnění kardiovaskulárního rizika samotnou chorobou bez ohledu na léčbu (16). Uvedený příklad dokresluje úvahu z předchozího odstavce – máme terapii, která je účinná (účinnější než alternativa), ale její použití je spojeno s vzestupem rizika oběhových komplikací v důsledku negativního vlivu na metabolickou kompenzaci. Otázkou tedy je, zdali můžeme tyto negativní vlivy eliminovat nebo alespoň omezit.

Management pacientů se zvýšením KV rizika při protinádorové léčbě

Důsledná stratifikace rizika a odhalení rizikových faktorů na počátku léčby vytváří předpoklad pro úspěšnou intervenci. Ta může spočívat v úpravě dávkového schématu, použití vhodnějšího alternativního postupu léčby (je-li k dispozici) a současně v intervenci omezující negativní vedlejší účinky léčby na kardiovaskulární systém. U výše popsaného příkladu terapie inhibitory tyrosinkináz spojené s akcelerací aterosklerózy shrnují někteří autoři doporučený postup pod akronym ABCDE (Tabulka 5) (17)

Navíc zdůrazňuje většina autorit nutnost mezioborové spolupráce mezi

onkologem a specialistou v oblasti intervence kardiovaskulárního rizika. Vhodný se jeví model úzké spolupráce kardiologických a (hemato)onkologických pracovišť. Před zahájením terapie TKI je pacient odeslán ke komplexnímu vyšetření a s využitím výše uvedených modalit je stanoveno jeho celkové kardiovaskulární riziko a současně doporučena strategie jeho snížení včetně vhodné farmakoterapie. Nemocní jsou dále monitorováni v intervalech 1, 3 a 6 měsíců ev. dle klinické potřeby. Takový model spolupráce byl recentně zahájen mezi pracovišti Centra preventivní kardiologie 3. interní kliniky 1. LF UK a Ústavem hematologie a krevní transfuze v Praze.

Lze předpokládat, že mezioborová spolupráce povede jednak ke snížení rizika negativních kardiovaskulárních a metabolických dopadů léčby a současně omezí počet těch, kteří by v důsledku těchto nepříznivých vlivů byli předem diskvalifikováni z použití nových a účinnějších protinádorových terapií. Je třeba mít stále na paměti, že pro onkology je primárním cílem maximálně efektivní zvládnutí základního onemocnění, ovlivnění kardiovaskulárního rizika má za cíl tuto léčbu umožnit a omezit nutnost přerušení léčby nebo snižování dávky. Cíl těchto snah je společný a v zásadě univerzální všem medicínským odbornostem – prodloužení co nejvyššího života nemocných.

LITERATURA

- Zamorani JL, Lancellotti P, Munoz DR et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006, 355:2408 – 2417.
- Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31:73–3680.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010, 144:3–15.
- Haugnes HS, Wethal T, Aass N et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010, 28: 4649–4657.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016, doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Ky B, Putt M, Sawaya H et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63:809–816.
- Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon-FX, et al: Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103:553-561.
- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1044-54.
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012, 119: 1123-1129
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E et al. Impact of treatment end point definitions on perceived differences in long-term outcome with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(23):3173-8.
- Lassila M, Allen TJ, Cao Z et al: Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:935-942.
- Ráčil Z, Razga F, Drápalová J et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2013, 98: e124-126.
- Iurlo A, Orsi E, Cattaneo D et al. Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? *Oncotarget* 2015, 6: 33944-33951.
- Emir H, Albrecht-Schgoer K, Huber K et al. Nilotinib exerts direct pro-atherogenic and antiangiogenic effects on vascular endothelial cells: A potential explanation for drug-induced vasculopathy in CML. *Blood* 2013, 122: 257.
- Dahlén T, Edgren G, Lambe M et al. Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016; 165(3):161-6.
- Moslehi JJ, Deininger M. tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015, 33:4210-4218.

Oxid dusnatý (NO) a jeho potenciální ovlivnění kardiovaskulární farmakoterapií

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

Souhrn

Článek stručně sumarizuje význam cévního endotelu a oxidu dusnatého při vzniku endoteliální dysfunkce a kardiovaskulárních komplikací. Jsou diskutovány i některé kardiovaskulární látky se schopností stimulace lokální tvorby oxidu dusnatého.

Klíčová slova: oxid dusnatý, kardiovaskulární choroby, hypertenze.

Cévní endotel

Cévní endotel není jen pouhou jednovrstevnou výstelkou cévního řečiště, ale představuje i dynamický endokrinní orgán s řadou důležitých hemodynamických, hemokoagulačních a zánětlivě-proliferativních funkcí. Za fyziologických situací vytváří buňky endotelu nesmáčivý povrch a jejich uspořádání usnadňuje laminární tok krve. Endotel změnou tonusu stěny cévní kontroluje optimální průtok krve tkáněmi. Endotel se podílí na regulaci lokálního krevního průtoku jednotlivými orgány produkcí a uvolňováním různých vazodilatačně působících nebo vazokonstrikčních látek (4). Endotel vytváří velkou plochu (kolem 400–700 m²) s přítomností řady receptorů a enzymů, na níž probíhá množství biochemických/enzymatických dějů.

Endoteliální buňky produkují nejméně tři substance, které vyvolávají relaxaci hladkého svalstva cév (EDRF). Jsou to oxid dusnatý (NO), endotelem derivovaný hyperpolarizační faktor (EDHF) a prostacyklin PGI₂. Na endotelu závislá relaxace je větší v arteriích než vénách a je jedním z vysvětlení, proč koronární náhrady z mamární arterie zůstávají více a déle průchodné než venózní štěpy.

V r. 1980 Furchgott a Zawadzki prokázali nutnou přítomnost endoteliálních buněk k vyvolání relaxace na izolované arterii po podání acetylcholinu. Tuto látku označili jako endotelem derivovaný relaxační faktor (EDRF). V roce 1986 byla vyslovena později potvrzená domněnka, že touto látkou zodpovědnou za relaxaci, jež závisí na endotelu, je oxid dusnatý.

Za normálních okolností u zdravých osob je tonus stěny cévní určován dynamickou rovnováhou mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními faktory. Porucha funkce endotelu – endoteliální dysfunkce – často vyvolává vývoj mnoha patologických dějů např. u arteriální hypertenze, při časných fázích aterosklerózy a trombogenezi, viz dále, nebo se na jejich vývoji podílí.

Endoteliální dysfunkce

Endoteliální dysfunkce je charakterizována generalizovanou nebo lokalizovanou poruchou rovnováhy mezi vazodilatačními, vazokonstrikčními, hemokoagulačními a prozánětlivými substancemi. Základem vzniku endoteliální dysfunkce je snížená lokální dostupnost/produkce oxidu dusnatého (NO). Endoteliální dysfunkce stojí na počátku aterosklerotických cévních změn a je významně akcelerována přítomností rizikových faktorů, jako je věk, hypertenze, diabetes mellitus, kouření či dyslipidemie. Hlavní rizikové faktory přispívající ke vzniku endoteliální dysfunkce jsou totožné s rizikovými faktory předčasné aterosklerózy (věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, kouření). Ke vzniku endoteliální dysfunkce mohou přispívat i další faktory, jako je oxidační stres, přítomnost volných mastných kyselin, inzulinorezistence či konečné produkty glykace (*advanced glycation products*). Přítomnost endoteliální dysfunkce je samostatným rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací u hypertenze.

Oxid dusnatý

Oxid dusnatý vzniká v endotelových buňkách z L-argininu a kyslíku za přítomnosti řady enzymů, zejména endoteliální nitric oxid syntázy (eNOS, NOS3), která metabolizuje L-arginin na NO. Kromě endoteliální formy NO jsou však popsány i další izoformy nitric oxid syntázy: nervová (NOS1) a indukovatelná (NOS2). Je zajímavé, že endoteliální forma (eNOS) je přítomna nejen v endotelu cévním, ale i v myokardu a tubulárních epitelových buňkách sběrných tubulů a Henleovy kličky. Oxid dusnatý je *de facto* tkáňový hormon s komplexními vazodilatačními, antioxidačními a protizánětlivými účinky. NO stimuluje guanylát cyklázu s následným vznikem cyklického guanosin monofosfátu. To má za následek nejen vazodilataci hladkého svalstva stěny cévní, ale i celou řadu potenciálně příznivých účinků na úrovni cévní stěny (inhibice adheze a agregace trombocytů, prozánětlivé a antiproliferativní účinky). Dysregulace NO může mít tak vztah k řadě patologických dějů (5).

Oxid dusnatý a hypertenze

U arteriální hypertenze existuje řada dokladů o snížené produkci či dostupnosti NO. Například u experimentálních zvířat, jako jsou spontánně hypertenzní krysy, přítomnost hypertenze významně snižuje uvolňování NO z aortálních endotelových buněk. Snížení aktivity NO v endotelu cév se sníženou koncentrací NO u hypertoniků může akcelarovat aktivitu presorických systémů, jako je angiotenzin II, díky současné upregulaci

aktivity angiotenzin konvertujícího enzymu. Současně se zvýšením produkce angiotenzinu II dochází i ke zvýšené tvorbě kyslíkových radikálů s následnou vazokonstrikcí a zvýšením periferní cévní rezistence. Je rovněž známo, že vazodilatační odpověď na acetylcholin je u hypertenze porušena. Podávání antagonistů NO (L-NMMA, L-NAME) vede v experimentu k dlouhodobému vzestupu TK. Úloha NO ve zprostředkování vazorelaxace cév závislé na endotelu se u hypertenze může lišit v závislosti na tepenné lokalizaci. Ve velkých tepnách je NO primárním mediátorem relaxace závislé na endotelu, v rezistenčním řečišti má pravděpodobně větší význam z endotelu odvozený hyperpolarizační faktor (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF). U laboratorních zvířat (myši) postrádajících eNOS gen dochází ke zvýšení krevního tlaku a naopak myši s nadměrnou expresí eNOS genu mají významnou hypotenzi.

Ovlivnění oxidu dusnatého kardiovaskulárními léky

Mezi jednotlivými třídami/látkami s antihypertenzním účinkem mohou existovat rozdíly v ovlivnění produkce NO. Je známo, že bradykinin je významným stimulatorem endoteliální tvorby NO. Inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu s následným zvýšením produkce bradykininu tak může zvyšovat aktivitu NO. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu svým duálním mechanismem účinku s bloádou angiotenzinu II a stimulací bradykininu tak mohou potencovat vazodilataci (obr. 1). Blokátory AT₁-receptorů (sartany) vedou ke zvýšené stimulaci AT₂-receptorů, což může mít také za následek zvýšenou tvorbu NO.

Je rovněž známo, že statiny zvyšují endoteliální expresi *nitric oxid* syntázy. Jedním z možných mechanismů je snížení exprese caveolinu-1 v endotelových buňkách. V tomto kontextu je trochu překvapující, že vliv statinů na periferní cévní rezistenci či hodnoty TK je sporný.

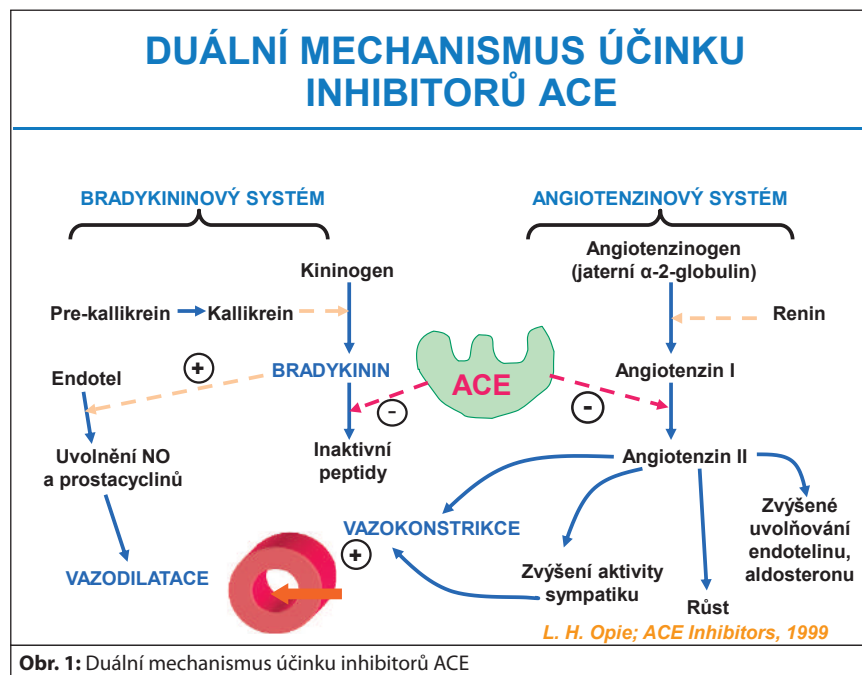
Betablokátory a NO

Betablokátory jsou velmi heterogenní skupinou látek s mnohdy rozdílnými vlastnostmi. Některé betablokátory

mají vazodilatační účinky zprostředkované různým způsobem, např. bloádou alfa-receptorů. Nebivolol jako jediný betablokátor stimuluje lokální produkci NO, což vede k vazodilatačnímu účinku.

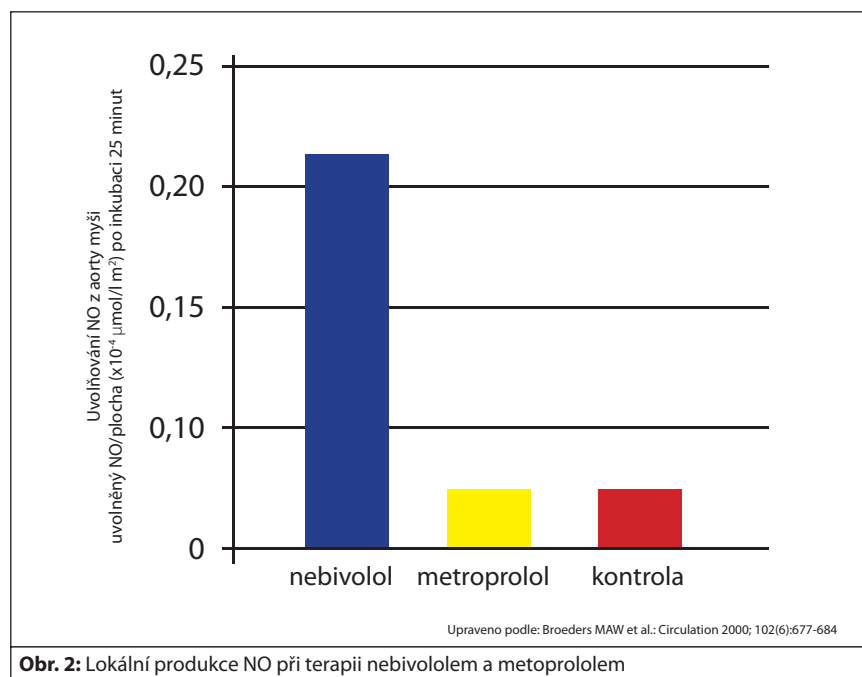
Vazodilatační působení nebivololu díky stimulaci NO je ilustrováno výsledky nedávné práce u osob se selháv-

endotelu zablokuje vazodilatační účinky nebivololu (2). Vazorelaxace cév po nebivololu byla inhibována podáním effect N-mono-methyl-L-arginine (L-NMMA), specifického inhibitoru *nitric oxid* syntázy (eNOS). Srovnání lokální produkce NO při terapii nebivololem a metoprololem je sumarizováno na (obr. 2).



ním autonomního nervového systému a přítomnou arteriální hypertenzí vleže, kde podávání nebivololu vedlo na rozdíl od metoprololu ke snížení krevního tlaku nezávisle na blokádě beta 1-receptorů (3). Z experimentálních dat vyplývá, že odstranění cévního

Přesný mechanismus, jakým nebivolol zvyšuje aktivitu eNOS, není znám. Předpokládá se vazba nebivololu nebo jeho metabolitu na beta 3-receptory a estrogení receptory beta s následnou vazodilatací nebo přímé působení na eflux endotelialního adenosine



trifosfátu přes purinergní G protein inhibiční receptory.

Závěr

Cévní endotel je velký endokrinní orgán s řadou důležitých hemodynamických, hemokoagulačních

a zánětlivě-proliferativních funkcí. Oxid dusnatý je jedním ze stěžejních vazodilatačních působků, jehož nedostatek může přispívat ke vzniku nejen endoteliální dysfunkce, ale i aterosklerózy a hypertenze. Oxid dusnatý má i komplexní antioxidační,

protizánětlivé a potenciálně i antiagregační účinky. Kardiovaskulární látky se schopností stimulace endoteliální tvorby NO tak mohou být potenciálně klinicky výhodné.

LITERATURA

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
 2. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl* 2004;1:2-16.
 3. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, Arnold AC et al. Nebivolol, But Not Metoprolol, Lowers Blood Pressure in Nitric Oxide-Sensitive Human Hypertension, *Hypertension*, 2014;64:1241-1247.
 4. Sagnella GA. The heart as an endocrine organ. *Biologist* 2002;49:275-279.
 5. Schulz R, Rassaf T, Massion PB, et al. Recent advances in the understanding of the role of nitric oxide in cardiovascular homeostasis. *Pharmacol Ther* 2005;108(3):225-256.
-

Lipertance® – první fixní trojkombinace atorvastatinu, perindoprilu argininu a amlodipinu

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

Úvod

Arteriální hypertenze spolu s dyslipidemií představují dva významné rizikové faktory a současně velmi častá onemocnění s nutností celoživotní léčby v drtivé většině případů. Díky koexistenci řady rizikových faktorů u osob s hypertenzí s následným vysokým kardiovaskulárním rizikem je podávání velkého počtu léků nezbytností. Riziko nedostatečné compliance k dlouhodobé léčbě se tak zvyšuje.

Fixní kombinace představují v současné době moderní trend směřující ke zlepšení compliance, adherence a perzistence k doporučené farmakologické léčbě u chronických onemocnění s nutností dlouhodobé terapie (1–3).

Charakteristika a klinické zkušenosti

Jedná se o fixní kombinaci účinného hypolipidemika atorvastatinu a dvou osvědčených antihypertenziv perindoprilu argininu a amlodipinu pod názvem Lipertance (4). Lék je k dispozici v potahovaných tabletách v následujících dávkách:

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg,
Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg,
Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg,
Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg,
Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg.

Pro všechny tři substance je k dispozici velké množství vesměs pozitivních klinických dat. Zde uvádíme stručný přehled těch, kde byly vyzkoušeny dvě složky této fixní trojkombinace.

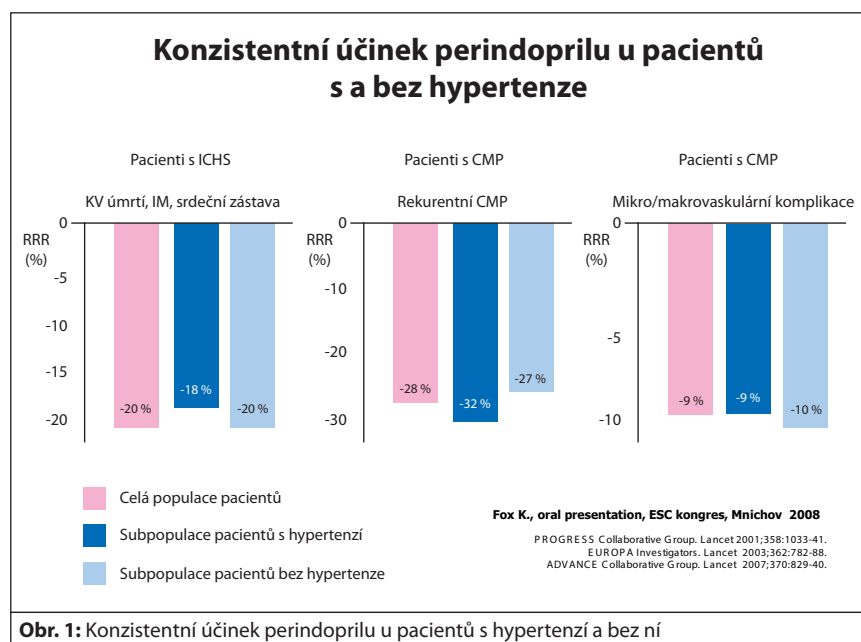
Perindopril a amlodipin

Perindopril i amlodipin jsou velmi účinnými antihypertenzivy, která mají díky svým farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem dostatečný 24hodinový antihypertenzní účinek. Perindopril jako ACE-inhibitor a v menší míře i amlodipin jako zástupce blokátorů kalciových kanálů mají i metabolicky výhodné působení,

nebo snižují riziko nově vzniklého diabetu mellitus. Obě látky byly vyzkoušeny u celé řady zajímavých a klinicky významných studií, jejichž podrobný výčet přesahuje rámec tohoto sdělení. Příznivé a konzistentní účinky perindoprilu byly například dokumentovány u více než 50 000 nemocných s různými diagnózami (hypertenze, ICHS, stav po CMP, diabetes mellitus) v celé řadě studií, jako byla EUROPA, PROGRESS, ASCOT, ADVANCE, PREAMI nebo PEP-CHF, viz (obr. 1).

Přidání perindoprilu k BKK vedlo k významnému snížení primárního kombinovaného cíle o 35 % (RR = 0,645, 95 %, p = 0,0147). Tyto výsledky svědčí pro synergické působení mezi perindoprilem a BKK viz dále (tabulka č. 1).

Zmiňujeme ještě druhou mortalitní studii, kde byl podáván perindopril s amlodipinem – studii ASCOT – u osob s arteriální hypertenzí s přítomností nejméně tří rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční



Obr. 1: Konzistentní účinek perindoprilu u pacientů s hypertenzí a bez ní

Perindopril v kombinaci s amlodipinem byl zkoumán v rozsáhlých studiích EUROPA u pacientů se stabilizovanou formou ICHS (5). Výsledky jsou obecně dobře známé: léčba perindoprilem v porovnání s placebem přidaným ke standardní léčbě významně snížila výskyt primárního cílového ukazatele (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, srdeční zástava). Retrospektivní analýza výsledků studie EUROPA zkoumala účinky přidání perindoprilu k blokátoru kalciových kanálů (BKK) oproti léčbě samotným perindoprilem či samotným BKK u pacientů se stabilizovanou ICHS.

(ICHS) (6). Po 5,5 letech sledování vedla léčba založená na amlodipinu a perindoprilu ve srovnání s atenolem a bendroflumethiazidem k nižšímu výskytu primárních cílových parametrů (429 vs. 474, HR: 0,90; p = 0,1052), k nižšímu výskytu fatálních a nefatálních cévních mozkových příhod (327 vs. 422, HR: 0,77; p = 0,0003), celkových kardiovaskulárních (KV) příhod a KV zákroků (1362 vs. 1602, HR: 0,84; p = 0,0001) a k nižší celkové mortalitě (738 vs. 820, HR: 0,89; p = 0,025) i kardiovaskulární mortalitě (HR: 0,76; p = 0,001). Výsledky studie ASCOT-BPLA tak podobně jako

subanalýza studie EUROPA svědčí pro synergické působení perindoprilu a amlodipinu.

Potenciální mechanismus tohoto synergického působení částečně objasňuje podstudie ASCOT-BPLA – studie CAFE (*Conduit Artery Function Evaluation*), do které bylo zařazeno 2 073 pacientů (7). Studie CAFE je zajímavá tím, že sledovala jak periferní TK (měřený na *a. brachialis*), tak i centrální – aortální krevní tlak, který byl nepřímo měřen standartní metodou přístrojem Sfygmocor. Kombinační léčba vedla k porovnatelnému snížení periferního TK, avšak centrální systolický a pulzní TK v aortě byl signifikantně nižší u nemocných léčených perindoprilem a amlodipinem o 4,3 mm Hg, resp. 3,0 mm Hg. Zdá se tak, že různá antihypertenziva či jejich kombinace mohou mít rozdílný účinek na ovlivnění periferního a centrálního TK.

Antihypertenzní účinek kombinace perindopril/amlodipin byl ověřen kromě rozsáhlé mortalitní studie ASCOT i otevřenou prospektivní multicentrickou studií STRONG (8). Do této studie bylo zařazeno 1 250 nemocných s arteriální hypertenzí, kteří byli léčeni perindoprilem 4 mg + amlodipinem 5 mg jednou denně po dobu 60 dnů. Průměrný pokles TK po léčbě byl impresivní a činil -42/-23 mm Hg ($p = 0,00001$)! Cílových hodnot TK bylo dosaženo u 66 % nemocných, z toho u 68 % dosud neléčených a u 60 % pacientů dříve neuspokojivě léčených monoterapií (14). Léčba byla velmi dobře tolerována.

Potenciální mechanismy aditivního účinku/synergie fixní kombinace perindopril/amlodipin

Kombinace perindoprilu/amlodipinu má významné aditivní působení na snížení krevního tlaku, neb každá komponenta ovlivňuje jiné patofyziologické mechanismy. Obě komponenty mají navíc delší biologický poločas, a tedy i dlouhotrvající účinek, přesahující 24 hodin. Metaanalýza antihypertenzního účinku monoterapie versus dvojkombinace antihypertenziv přesvědčivě prokázala výhodnost kombinování dvou látek z různých tříd oproti zvyšování dávek jednoho antihypertenzního léku (9). Aditivní

antihypertenzní účinek u kombinace byl přibližně pětikrát vyšší!

Kromě vlastního významného antihypertenzního účinku se na potenciálním synergickém působení fixní kombinace perindopril/amlodipin mohou podílet i další mechanismy (10), podrobně viz (*tabulka č. 1*).

Tabulka 1. Klinické účinky perindoprilu a amlodipinu a jejich synergie (podle 10)		
perindopril	amlodipin	synergie
vazodilatace	vazodilatace	snížení TK
snížení vazokonstrikce	změny reflexní vazokonstrikce	snížení TK
antioxidační účinky	antioxidační účinky	snížení TK
antiremodelační účinky	aktivace SNA	
zlepšení endoteliální funkce	zvýšení koronárního průtoku	
zvýšení postkapilární vazodilatace	zvýšení prekapil. vazodilatace	snížení tvorby otoků
zvýšení aktivity t-PA	zvýšení aktivity t-PA	zvýšení fibrinolytické
snížení hladin PAI-I		aktivity
snížení růstu, proliferace	snížení proliferace SMC	
migrace SMC		
snížení degradace matrix		
snížení adheze monocytů		

Kombinace obou složek vede ke snížené tvorbě otoků (10), které jsou relativně častěji pozorovány u dihydropyridinových BKK. Tato skutečnost může přispívat i ke zvýšené adhezenci k léčbě.

Amlodipin a atorvastatin

Jsou k dispozici rozsáhlé klinické zkušenosti s atorvastatinem z řady klinických studií (např. CARDS, REVERSAL, PROVE-IT, SPARCL), podobná situace je i u amlodipinu (např. PREVENT, CAMELOT, ASCOT, ASCOT-CAFE, ALLHAT). S ohledem na omezený rozsah tohoto článku jen stručně uvádíme některé studie, kde byl podáván atorvastatin s amlodipinem současně.

V randomizované multicentrické studii AVALON byli nemocní rozděleni na užívání amlodipinu 5 mg, atorvastatinu 10 mg, amlodipinu 5 mg + atorvastatinu 10 nebo placebo po dobu 8 týdnů (11). Na konci tohoto období bylo cílových hodnot TK a LDL-c dosaženo u 45 % osob léčených fixní kombinací ve srovnání s 8,3 % při léčbě amlodipinem, 28,6 % atorvastatinem

a 3,5 % placebem. Léčba fixní kombinací antihypertenziva a hypolipidemika vedla i k výraznému a signifikantnímu snížení kardiovaskulárního rizika. Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii CRUCIAL (12).

V rozsáhlé studii ASCOT-LLA (lipidová větev studie ASCOT) (13) byly

kromě dvou modalit antihypertenzní léčby (atenolol + thiazidové diuretikum vs. amlodipin + perindopril) randomizovaným a dvojitě zaslepeným způsobem porovnávány kardiovaskulární účinky podávání atorvastatinu v denní dávce 10 mg a placebo. Této studii se zúčastnilo celkem 10 305 pacientů. Celý projekt ASCOT-LLA byl předčasně ukončen pro přesvědčivý efekt atorvastatinu, jehož podávání pacientům s hypertenzí významně snížilo primární cílový ukazatel studie – výskyt fatálních a nefatálních koronárních příhod o 36 % a všech kardiovaskulárních příhod o 21 %. Podávání atorvastatinu snížilo také výskyt cévních mozkových příhod o 27 %.

Zajímavá je i analýza souběžného podávání a interakce antihypertenziv a atorvastatinu. Při posuzování výsledků se ukázalo, že kombinační terapie založená na amlodipinu a atorvastatinu snižovala relativní riziko vzniku ICHS o 53 %, na rozdíl od kombinace atorvastatinu s atenolem. Kombinace hypolipidemika atorvastatinu s amlodipinem se tak zdá výhodná díky potenciální synergii obou složek s kardioprotektivními účinky.

Indikace a dávkování

Přípravek Lipertance je indikován k léčbě esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci.

- Obvyklá dávka je jedna tableta denně.
- Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu.
- Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami.
- Dávkování u specifických populací (starší osoby, renální insuficience atd.) viz SPC přípravku.

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na jiné ACE-inhibitory, na deriváty dihydropyridinu, na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC).
- Onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující trojnásobek horní hranice normálních hodnot.
- Během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky.
- Závažná hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

• Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE-inhibitory.

• Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém.

• Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min / 1,73 m²).

Závěr

Fixní trojkombinace atorvastatin, perindopril arginin a amlodipin, která přichází na trh pod názvem Lipertance®, představuje novou kombinaci hypolipidemika a dvou antihypertenziv. Je výhodnou kombinací u osob s arteriální hypertenzí a dyslipidemií, jejíž používání může zlepšit kompliance k farmakologické léčbě a přispět tak ke zlepšení kontroly dvou významných rizikových faktorů aterosklerózy.

LITERATURA

- Gupta et al Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407.
- Hess G, Hill J, Lau H, et al. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. *P and T*, November 2008;33(11):652-665.
- Filipovský J, Widimský J Jr., Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství* 2012;58(10):785-801.
- SPC přípravku LIPERTANCE 2016.
- The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
- Poulter NR for the ASCOT investigators: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rate noted in the the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907-13.
- The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure – Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. *Circulation* 2006;113(9):1213-25.
- Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practise. Results from the STRONG Prospective, Observational, Multicenter study. *Am J Cardiovasc. Drugs* 2009;9(3):135-142.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Medicine* 2009;122:290-300.
- Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary Artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr. Med. Res and Opin*. 2008;24(12):3543-3557.
- Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D, et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(8):571-581.
- Zamorano J, Erdine S, Pavia A, et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27(4):821-833.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-1158.

Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci v roce 2016

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc. jménem výboru ČSH

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

Souhrn

Výbor ČSH díky kontinuální podpoře firmy Servier s.r.o. pravidelně uděluje ceny za nejlepší publikované originální práce pro mladší autory do 40 let - členy ČSH- za uplynulé 12měsíční období. Představujeme Vám pořadí na prvních místech. Rozhodování nebývá jednoduché a výjimkou nebyl ani současný ročník soutěže neb byla přihlášena celá řada zajímavých prací od celkem šesti autorů článků v renomovaných časopisech s impakt faktorem (IF).

Jsm rádi, že tato tradice pokračuje, neb se domníváme, že je třeba tvůrčí aktivní práci mladých členů naší společnosti všemožně podporovat.

Cena ČSH 2016

1. Cena

MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.

*Centrum kardiovaskulární prevence
1. LF UK a TN Praha*

Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Cifkova R. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. *J Hypertens.* 2015;33(2):339–45.

Wohlfahrt P, Somers VK, Sochor O, Kullo I, Jean N, Lopez-Jimenez F. Influence of body fatness distribution and total lean mass on aortic stiffness in nonobese individuals. *Am J Hypertens.* 2015;28(3):401–8.

Wohlfahrt P, Melenovsky V, Kotrc M, Benes J, Jabor A, Franekova J, Lemaire S, Kautzner J, Jarolim P. Association of Fibroblast Growth Factor-23 Levels and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Chronic Systolic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015 Oct;3(10):829–39.

Wohlfahrt P, Redfield MM, Melenovsky V, Lopez-Jimenez F, Rodeheffer RJ, Borlaug BA. Impact of chronic changes in arterial compliance and resistance on left ventricular ageing in humans. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(1):27–34

Wohlfahrt P, Lopez-Jimenez F, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Llano EM, Cifkova R. The obesity paradox and survivors of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(6):1443–50.

Mayer O Jr, Seidlerova J, Wohlfahrt P, Filipovsky J, Vanek J, Cifkova

R, Windrichova J, Topolcan O, Knapen MH, Drummen NE, Vermeer C. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *J Hum Hypertens.* 2015 May 28 .

Krajcoviechova A, Wohlfahrt P, Mayer O Jr, Vanek J, Hajkova J, Hlinovsky D, Kvasnicka T, Tremblay J, Hamet P, Filipovsky J, Kvasnicka J, Cifkova R. Tobacco smoking strongly modifies the association of prothrombin G20210A with undetermined stroke: consecutive survivors and population-based controls. *Atherosclerosis.* 2015 Jun;240(2):446–52.

Cifkova R, Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O Jr, Vanek J, Hlinovsky D, Kielbergerova L, Lanska V. Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population. *J Hypertens.* 2015 Oct;33(10):2107–14.

Na společném 2–3-místě se umístili: Mgr. Michal Behuliak, Ph.D., MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D. a MUDr. Alena Krajcoviechová

Mgr. Michal Behuliak, Ph.D.

Fyziologický ústav AV ČR

Kunes J, Vaneckova I, Mikulas-kova B, Behuliak M, Maletinska L, Zicha J. Epigenetics and a new look on metabolic syndrome. *Physiol Res.* 2015;64(5):611–20.

Behuliak M, Vavrinova A, Bencze M, Polgarova K, Ergang P, Kunes J, Vaneckova I, Zicha J. Ontogenetic changes

in contribution of calcium sensitization and calcium entry to blood pressure maintenance of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2015 Dec;33(12):2443–54.

Bencze M, Behuliak M, Vavrinová A, Zicha J. Broad-range TRP channel inhibitors (2-APB, flufenamic acid, SKF-96365) affect differently contraction of resistance and conduit femoral arteries of rat. *Eur J Pharmacol.* 2015 Oct 15;765:533–40.

Brunova A, Bencze M, Behuliak M, Zicha J. Acute and chronic role of nitric oxide, renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in the modulation of calcium sensitization in Wistar rats. *Physiol Res.* 2015;64(4):447–57.

MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

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

Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T, Turková H, Holaj R, Widimský J Jr. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens.* 2016 Jan;30(1):35–9.

Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M, Branny M, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Bednář F, Holaj R, Štrauch B, Václavík J, Nykl I, Krátká Z, Kociánová E, Jiravský O, Rappová G, Indra T, Widimský J Jr. Role of Adding Spironolactone and

Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. Hypertension. 2016 Feb;67(2):397–403.

Indra T, Holaj R, Strauch B, Rosa J, Petrak O, Somloova Z, Widimsky J Jr. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015 Dec;16(4):1109–17.

Somloova Z, Petrak O, Rosa J, Strauch B, Indra T, Zelinka T, Haluzik M, Zikan V, Holaj R, Widimsky J Jr. Inflammatory markers in primary aldosteronism. Physiol Res. 2015 Oct 8.

Zelinka T, Petrak O, Hamplova B, Turkova H, Waldauf P, Rosa J, Somloova Z, Holaj R, Strauch B, Indra T, Krsek M, Brabcova Vrankova A, Musil Z, Duskova J, Kubinyi J, Michalsky D, Novak K, Widimsky J Jr. Biochemical Testing After Pheochromocytoma Removal: How Early? Horm Metab Res. 2015 Aug;47(9):633–6.

Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Strauch B, Petrak O, Indra T, Somloova Z, Michalsky D, Novak K, Wichterle D, Widimsky J Jr. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. J Hypertens. 2015 Apr;33(4):874–82,

MUDr. Alena Krajčoviechová

*Centrum kardiiovaskulární prevence
1. LF UK a TN Praha*

Krajcoviechova A, Wohlfahrt P, Mayer O Jr, Vanek J, Hajkova J, Hlinovsky D, Kvasnicka T, Tremblay J, Hamet P, Filipovsky J, Kvasnicka J, Cifkova R. Tobacco smoking strongly modifies the association of prothrombin G20210A with undetermined stroke: consecutive survivors and population-based controls. Atherosclerosis. 2015 Jun;240(2):446–52.

Cifkova R, Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Mayer O jr, Vanek J, Hlinovsky D, Kielbergerova L, Lanska V. Blood pressure control and risk profile in post-stroke survivors. A comparison with the general population J Hypertens. 2015 Oct;33(10):2107–14.

Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Cifkova R. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. J Hypertens 2015;33:339–345.

Wohlfahrt P, Lopez-Jimenez F, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Llano EM, Cifkova R. The obesity paradox and survivors of ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(6):1443–50.

Cifkova R, Krajcoviechova A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. Curr Cardiol Rep. 2015 Jul;17(7):609,

Vanek J, Mayer O Jr, Seidlerova J, Bruthans J, Kielbergerova L, Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Filipovsky J, Cifkova R. A comparison of secondary prevention practice in poststroke and coronary heart disease patients. Public Health. Epub 2016 Mar 17. doi: 10.1016/j.puhe.2016.02.003.

Výbor ČSH gratuluje všem úspěšným autorům!

Vyhlášení cen bude provedeno tradičně v průběhu konference ČSH, Český Krumlov, 6.–8. 10. 2016.

Přihlášky do dalšího ročníku soutěže spolu s kopií publikované práce (podmínkou účasti je věk do 40 let, členství v ČSH a absence umístění na 1.–3.místě v posledním období) posílejte na níže uvedenou adresu:

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

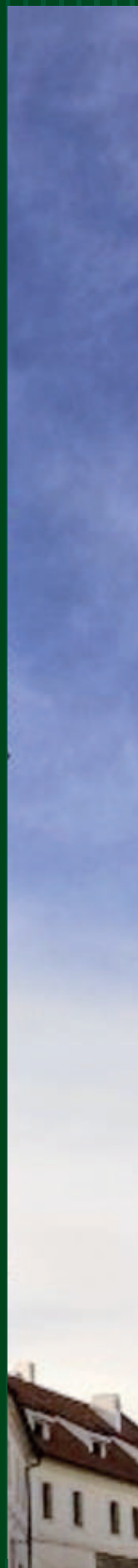
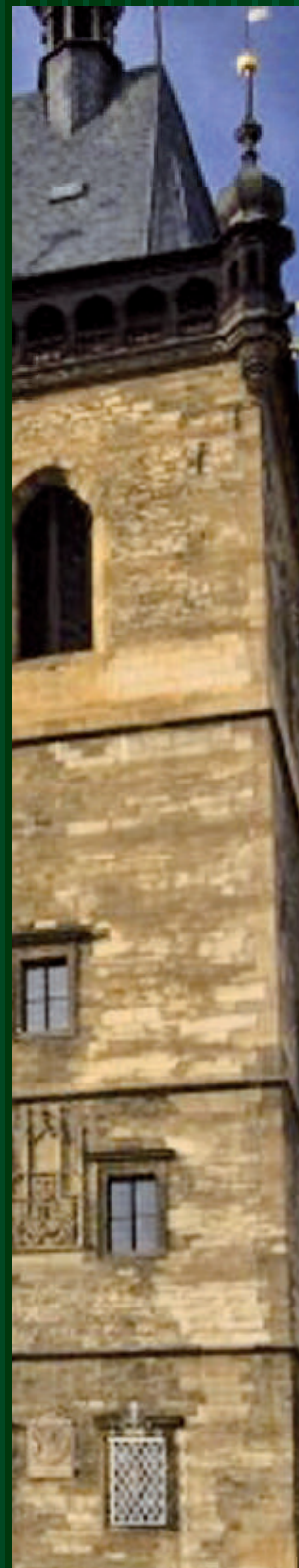
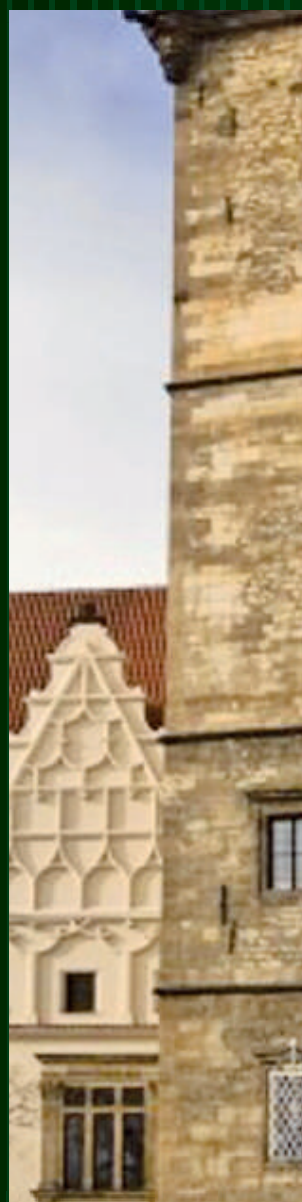
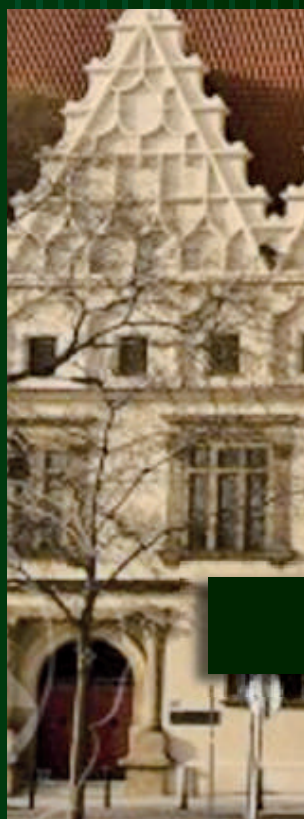
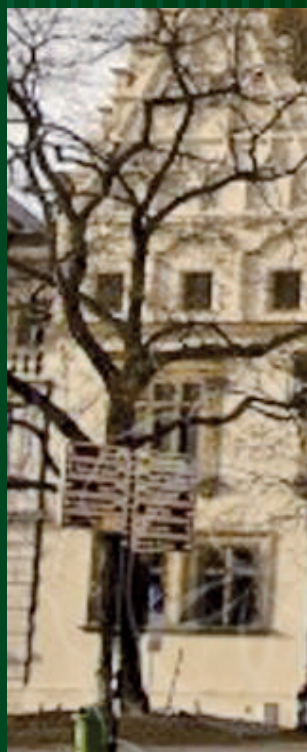
Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika
1. LF UK a VFN v Praze

XV. SYMPOSIUM ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE:

současné klinické trendy

středa 5. dubna 2017

**Novoměstská radnice
Karlovo náměstí 23, Praha 2**



www.gsymposion.cz

Mikulov

4.–7. 10. 2017



DOVOLUJEME SI
VÁS POZVAT NA

XXXIV.
KONFERENCI
ČESKÉ
SPOLEČNOSTI
PRO
HYPERTENZI

BLOK ČESKÉ
ASOCIACE
SRDEČNÍHO
SELHÁNÍ ČKS

XXVI.
KONFERENCI
PRACOVNÍ
SKUPINY
PREVENTIVNÍ
KARDIOLOGIE
ČKS

Šobrův den letos po třicáté

Mgr. Kristýna Čillíková

Největší akce, která se v České republice věnuje problematice lipidového metabolismu se dnes oficiálně nazývá Konference o hyperlipoproteinémiích, jako běžné označení se ale už vžil podtitul Šobrův den, zavedený v roce 1998. Odkazuje k tradici otce - zakladatele, profesora Josefa Šobry. Letošní jubilejní, třicátý ročník se konal v prostorách Lichtenštejnského paláce na Malostranském náměstí v Praze.

“Šobrův den přinesl jako vždy přehled důležitých novinek z oblasti diagnostiky a léčby dyslipidemií, ale i dalších aspektů souvisejících s výzkumem v oblasti aterosklerózy. Pokračujeme tak v uspořádání, které navrhl při organizaci prvního z těchto setkání profesor Šobra, jakkoli jsme se od hlavního zaměření na genetické aspekty poruch lipidového metabolismu přece jen posunuli,” popsal pojetí Šobrova dne doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., předseda pořadající České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT), která letos slaví také, a to dvacáté výročí svého založení. Při zahájení 30. Šobrova dne promluvili také prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., přednosta III. Interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, na níž prof. Šobra za svého profesního života působil, a prof. MUDr. Richard Česka, CSc., jeden ze zakladatelů ČSAT a její bývalý dlouholetý předseda. Prvním, zakládajícím předsedou ČSAT byl právě prof. Šobra, kterému by dnes mohlo být již 86 let. A protože pozvání k aktivní účasti na konferenci přijala řada jeho spolupracovníků a žáků, nebyla nouze o vzpomínky a zážitky spojené s postavou tohoto průkopníka moderního přístupu k dyslipidemiím. „Josefa Šobru lze považovat za vizionáře. Deset let před publikací Národního cholesterolového programu v USA publikoval v roce 1979 koncept aktivního vyhledávání hyperlipoproteinémií metodou genetické epidemiologie, koncept, který je platný do současnosti a navzdory explozi metod molekulární biologie

představuje stále nepřekonanou vizi kardiovaskulární prevence,” připomněl prof. Česka, CSc., vedoucí Centra preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a předseda České internistické společnosti ČLS JEP. Dodal, že prof. Šobra si připsal i další prvenství: v roce 1959 jako první na světě otevřel v Praze lipidologickou ambulanci (ve stejném roce vznikla také v americkém San Franciscu) a též jako první publikoval v roce 1970 monografii o familiární hypercholesterolemii.

Prof. Česka samozřejmě patří nejen k žákům prof. Šobry, ale i k pamětníkům dlouhé historie Šobrova dne. “Konference, zahájená v roce 1972, se postupně vyvíjela. Původně šlo o setkání nadšenců z oboru, byla prezentována především originální sdělení. Postupně tu ale nacházela místo i přehledná sdělení, konference se stávala populárnější mezi kliniky, kteří ji považovali za dobrou platformu pro postgraduální vzdělávání v oboru klinické lipidologie. V současné době konferenci pořádá a garantuje Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN ve spolupráci s Českou společností pro aterosklerózu,” připomněl prof. Česka a dodal, že původně konference probíhala v jeden a půlročním intervalu, odbývala se v Lékařském domě a jejímu zahájení předcházela kultura v podobě klasické hudby. Ani za minulého režimu nechyběla mezinárodní účast, byla však pochopitelně omezena na hosty z Východního Německa a Sovětského svazu.

XXX. Šobrův den: vzpomínky i moderní medicína

První blok tradiční konference byl věnován právě odkazu prof. Šobry a přednášející se snažili ukázat, že jeho práce a myšlenky jsou aktuální i dnes. Prof. Česka shrnul 50 let familiární hypercholesterolemie (FH) na III. interní klinice VFN - jde o etapu bohatou na výzkum i klinickou praxi, která byla korunována loni vydanou monografií Familiární hypercholesterolemie, v níž prof.

Česka shrnul to nejdůležitější, co je dnes o FH známo. Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., která se zasloužila o pokračování populační studie MONICA v České republice zaměřené na sledování kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů (Czech post-MONICA), připomněla trendy hlavních rizikových faktorů v průběhu desetiletí v ČR. Lze shrnout, že ve většině vyspělých zemí Evropy jsme svědky poklesu KV mortality, ačkoli existují značné geografické rozdíly. Pokles úmrtnosti na ICHS je způsoben poklesem základních rizikových faktorů v populaci, které přispívají ke KV riziku z 50 až 60 %. V ČR je hlavní příčinou zlepšení poklesu cholesterolémie. KV příhody se vyskytují jen velmi vzácně v nepřítomnosti hlavních rizikových faktorů a naopak, nepřítomnost rizikových faktorů je vysoce protektivní z hlediska KV morbidity a mortality. Velká část české populace má bohužel stále vysoké KV riziko. ČR stále trápí nárůst obezity a diabetu, ačkoli podle Českého statistického úřadu došlo ke zřetelnému poklesu spotřeby tuků, ke změně skladby tuků (tuky živočišné byly zaměněny za rostlinné) a významně klesla spotřeba masa, především hovězího (a naopak stoupla spotřeba zeleniny a ovoce).

Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc. z IKEM v Praze promluvil o tom, jak a kam se posunula biochemická diagnostika dyslipidemií (DLP). Zmínil některé novinky, které se v posledních letech rozšířily především v USA, a to např. diagnostiku DLP pomocí magnetické rezonance (MR). Tato metoda umožňuje analýzu všech biochemických hodnot z krve a navíc popisuje distribuci částic LDL a VLDL. Zjistí se tak, zda LDL částice jsou malého, středního, nebo velkého rozměru. “Je to důležité, protože velké částice jsou spojeny s kardiovaskulárním rizikem a mnohem více stimulují proces aterosklerózy,” zdůraznil prof. Poledne a dodal, že zkušený lékař si může vystačit s poměrem LDL/apoB. Tento poměr umožňuje odhadnout, který pacient má při relativně

normálních hodnotách LDL cholesterolu zvýšené koncentrace apoB a tedy vysokou koncentraci malých denzních částic. Na závěr ale konstatoval, že by měl být uplatňován systematický přístup k diagnostice, který se časem nemění. “Profesor Šobra zdůrazňoval důležitost osobní a rodinné anamnézy a hmotnosti pacienta. Dnes bychom přidali ještě obvod pasu a změny těchto hodnot,” doplnil.

Prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc. z III. interní kliniky LF UP a FN v Olomouci se věnovala “záhadnému” lipoproteinu (a) – Lp (a). Celá řada prospektivních studií ukázala asociaci vysokých koncentrací Lp (a) s rizikem ICHS a ischemické cévní mozkové příhody. Zvýšení Lp (a) o jednu směrodatnou odchylku vede ke zvýšení rizika koronárních úmrtí nebo nefatálních infarktů myokardu, ale neovlivňuje non-vaskulární mortalitu. Koncentrace Lp (a) jsou ovlivněny hlavně geneticky, a to opakováním kringlu IV-2. Hodnoty Lp (a) se během života prakticky nemění a stačí je stanovit jednou. Naprostá většina populace má koncentrace Lp (a) do 50 mg/dl, asi 20 % se pak pohybuje mezi 50–150 mg/dl (hodnoty nad 50 mg/dl jsou již považovány za rizikové). Při hodnotách nad 50 mg/dl se také začínají ostře rozvírat nůžky rizika mezi osobami s FH ve srovnání s těmi, které FH nemají. Lp (a) je tak důležitým prediktorem KV onemocnění nezávisle na mutaci v LDL receptoru. Hodnoty vyšší než 50 mg/dl rovněž významně determinují u žen a mužů s FH přežívání bez výskytu KV onemocnění. Analýza studie JUPITER publikovaná v roce 2014 vydala data ukazující, že u pacientů léčených rosuvastatinem 20 mg byl Lp (a) signifikantní determinantou reziduálního rizika. Jak ukázala prof. Vavrková, koncentrace Lp (a) lze nejúspěšněji snížit lipoproteinovou aferézou nebo Apo (a) antisense léčbou, která snižuje hepatální syntézu apo (a). Statiny dokážou snížit Lp (a) max. o sedm procent, niacin, v ČR nedostupný, o cca 20 %, tato indikace však není v jeho SPC zahrnuta. Asi 25 % redukci koncentrací Lp (a) lze očekávat od nastupujících inhibitorů PCSK-9. “Podle Evropské společnosti pro aterosklerózu by měl být lipoprotein (a) vyšetřen u osob s vysokým

nebo středním kardiovaskulárním rizikem a časně zahájená intenzivní léčba dyslipidemie by měla usilovat o snížení hodnot pod 50 mg/dl,” uvedla prof. Vavrková. Druhou polovinu prvního bloku uzavřela přednáška MUDr. K. Rašlové z Bratislavy (Deficit lipoproteinové lipázy na Slovensku) a doc. Zuzany Urbanové (FH u dětí).

Druhý blok byl zasvěcen aktualitám v diagnostice a léčbě DLP, probírala se antisense terapie nebo vysoce aktuální inhibice PCSK-9, stranou však nezůstala ani lipoproteinová aferéza (LA), která má stále nezastupitelné místo v léčbě homozygotů s FH. Jak řekl prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc., evropskou velmocí v provádění a dostupnosti LA je Německo, kde lze pomocí LA léčit homozygotní FH, závažnou hypercholesterolemii rezistentní na maximální hypolipidemickou léčbu nebo vysoké koncentrace Lp (a) spojené s progresivním KV onemocněním. V ČR je aktuálně léčeno cca 14 osob a sílí potřeba rozšiřovat dostupnost LA kromě Hradce Králové do dalších větších měst republiky jako je Praha, Plzeň, Olomouc, Brno a Ostrava. LA má významné klinické účinky: snižuje koncentrace LDL cholesterolu, vede ke stabilizaci resp. regresi aterosklerotického plátu a zlepšuje prognózu nemocných tím, že významně snižuje riziko KV příhod. Dlouhodobá a pravidelná LA u pacientů s homozygotní nebo heterozygotní FH může prodlužovat intervaly mezi jednotlivými procedurami. Dalšími možnými indikacemi LA by do budoucna mohli být pacienti s FDB, hyperlipoproteinémií typu III, zvýšenými koncentracemi Lp (a) nebo nemocní s věkem podmíněnou makulární degenerací (ARMD).

Třetí blok Šobrova dne se týkal familiární hypercholesterolemie (FH), dědičného onemocnění, které je s ČSAT silně spjato: Společnost už více než 15 let významně podporuje v celosvětovém měřítku úspěšný projekt MedPed, v jehož rámci lékaři usilují o časnou detekci a léčbu FH v postižených rodinách. MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D., předseda projektu MedPed v České republice, popsal, jak vypadají pacienti u nás a prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., připomněl, jak pacienty s FH poznat a diagnostikovat. MUDr. Branislav

Vohnout, PhD., který se věnuje problematice FH na Slovensku, prezentoval, jak si vede slovenský projekt MedPed. U našich sousedů byl projekt MedPed zahájen v roce 1999 a v současnosti se tam léčbou FH zabývá celkem 19 center v 10 městech. Blok zakončil ing. Jaroslav Hubáček, CSc. sdělením na téma Běžné FH mutace genu pro LDL receptor - charakteristika nositelů z populačního vzorku. Sluší se doplnit, že ČSAT a představitelé projektu MedPed si váží emancipované spolupráce a dialogu s pacienty s FH a pozvali proto na Šobrův den i zástupce mladé patientské organizace Diagnóza FH, z.s., která se od roku 2014 snaží pomáhat nemocným a jejich blízkým a šířit osvětu o rizicích hypercholesterolemie v populaci České republiky. Předsedkyně organizace Mgr. Zdeňka Cimická a členka, pacientka s homozygotní FH, slečna Markéta Fejfarová, měly možnost vyslechnout přednášky a diskutovat v kuloárech.

Závěrečná série přednášek potvrdila reputaci Šobrova dne coby vědeckého setkání. Čtyři mladí autoři hovořili na specializovaná odborná témata jako je např. ovlivnění diurnální variace aktivity cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1) polymorfismem -203A>C (T. Blahová) nebo vliv polymorfismu v genu pro APOA5 a složení diety na rozsah postprandiální lipémie (K. Zemánková).

Jubilejní XXX. ročník Šobrova dne ukončil prof. Česka s doc. Vrablíkem poděkováním řečníkům za kvalitně připravená sdělení a posluchačům za hojnou účast. A jak představitelé pořádajícího odborného pracoviště vidí budoucnost Šobrova dne? Změnili by něco? “Možná budu někomu připadat konzervativní, ale připadá mi, že věci, které fungují a mnohokrát se osvědčily, se nemají měnit. Neznamená to, že by i Šobrův den neměl reflektovat vývoj a potřeby současnosti, ale zásadní změny bych asi nevymýšlel,” myslí si v konsenzu s doc. Vrablíkem prof. Česka.

Pořádá



ČSAT

Česká společnost pro aterosklerózu

20. kongres o ateroskleróze

Konferenční centrum

Hotelu Harmony Club

Špindlerův Mlýn, 8.-10. prosince 2016

REGISTRACE

www.gsymposium.cz

www.athero.cz

www.eas2017.com



85TH EAS CONGRESS



April
23-26
2017
PRAGUE
CZECH REPUBLIC

KEY DATES

September 4, 2016

Abstract submission opens

November 28, 2016

Abstract submission deadline

February 13, 2017

Early registration deadline

March 27, 2017

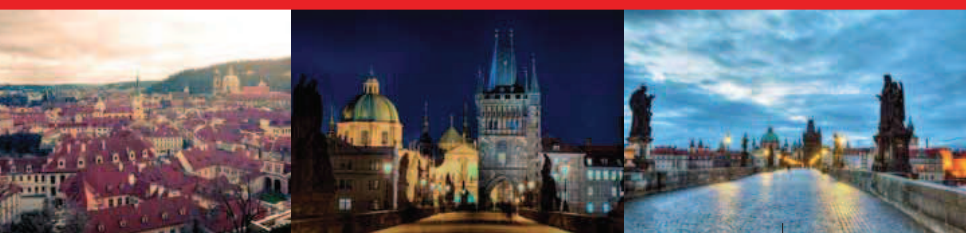
Regular registration deadline

PRESENT YOUR OWN WORK

and interact with
leading experts
in the field



An exciting scientific programme including session on implementation of recent European guidelines on prevention of cardiovascular risk and management of dyslipidaemias



ORGANISING
SECRETARIAT



AIM Group International - Milan Office
Via G. Ripamonti, 129
20141 MILAN (Italy)
Phone +39 02 566011
Fax +39 02 70048578
eas2017@aimgroup.eu
www.aimgroupinternational.com

Vzpomínka na prof. MUDr. Karla Horkého, DrSc.



prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP (Hon), FEFIM

Dne 11. srpna 2016 zemřel ve věku 83 let prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP (Hon), FEFIM, významná osobnost českého i evropského vnitřního lékařství, kardiologie, hypertenziologie a endokrinologie, emeritní přednosta II. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

O osobnosti prof. Horkého byla napsána při příležitosti jeho různých životních jubileí celá řada dat. Dovolte mi, abych jako jeden z jeho žáků a současně i jménem výboru České společnosti pro hypertenzi zavzpomínal na tuto mimořádnou osobnost a přidal i pár osobních poznámek.

Karel Horký se narodil 9. května 1933 v Brně, kde také absolvoval studium na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity. Po třech letech na interním oddělení v Děčíně (1957–1960) přešel na III. interní kliniku prof. Josefa Charvátka, kde působil nepřetržitě třicet let. Od roku 1965 byl odborným asistentem tehdejší Fakulty všeobecného lékařství, atestoval z interního lékařství a v roce 1966 získal titul kandidáta lékařských věd za práci na téma „Nové možnosti diagnostiky a léčby sekundárního hyperaldosteronismu“. Dále působil jako samostatný vědecký pracovník v Laboratorii pro endokrinologii a metabolismus. Hlavní oblasti jeho odborného zájmu byly problémy humorální regulace krevního tlaku, poruchy vodně-elektrolytového metabolismu a endokrinní hypertenze.

Velmi stimulující byl pro něj pobyt v Montreálu v letech 1969–1970. Po návratu prof. Horký jako první v republice zahájil titraci plazmatické reninové aktivity a dalších článků systému renin-angiotenzin-aldosteron. V roce 1984 absolvoval druhý, tentokrát jen půlroční pobyt v Montrealu. Přes krátkost tohoto pobytu se mu podařilo jako jednomu z prvních na světě vyvinout RIA metodu stanovení atriálního

natriuretického peptidu. V roce 1984 obhájil hodnost doktora lékařských věd prací „Humorální aspekty arteriální hypertenze“. Problematice hormonálních aspektů regulace krevního tlaku zůstal věrný i v pozdějších letech.

Habilitoval se v roce 1988, v letech 1987–1990 zastával funkci zástupce přednosta III. interní kliniky. Působil i ve funkci proděkana pro zahraniční styky 1. LF UK. V roce 1990 již jako profesor vnitřního lékařství získal v konkurzu místo přednosta II. interní kliniky 1. LF UK, kterou vedl do roku 1998. I poté na II. interní klinice aktivně pracoval prakticky až do sklonku svého života.

Prof. Horký byl velmi aktivní i v odborných společnostech, několik volebních období byl předsedou České internistické společnosti (1991–2007) a v dalších letech aktivním členem jejího výboru. Stál u zrodu pracovní skupiny pro hypertenzi ČKS a v letech 1994–1998 zastával také funkci předsedy této pracovní skupiny. Po vzniku samostatné České společnosti pro hypertenzi v roce 1998 se stal jejím místopředsedou a tuto funkci zastával až do roku 2005. Významná byla i účast prof. Horkého v organizačním výboru mezinárodního ISH/ESH kongresu Hypertension Prague 2002, na dosud největší kardiologické akci pořádané na území České republiky. Po mnoho let byl také platným členem výboru České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a za své dlouholeté zásluhy byl zvolen nejen jejím čestným členem, ale i čestným předsedou jejího výboru.

Prof. Horký byl spoluautorem prakticky všech našich doporučení diagnostiky a léčby hypertenze, včetně těch nejrecentnějších. Byl uznáván nejen pro své zkušenosti a organizační schopnosti, ale zejména pro svoji odbornou práci. Publikoval přes 400 odborných sdělení, napsal řadu kapitol do monografií a ohromnou práci odvedl jako poradatel posledních vydání Lékařského repetitoria. Byl vyhledávaným přednášejícím a oblíbeným a výborným učitelem.

Prof. Horký se stal čestným členem řady odborných společností: Česká internistická společnost ČLS JEP ho zvolila svým čestným předsedou, stejně jako Česká společnost pro hypertenzi, dosáhl členství v Evropské společnosti pro klinický výzkum, jakož i v Evropské a mezinárodní společnosti pro hypertenzi. Prof. Horký se stal čestným členem *American College of Physicians* a *European Federation of Internal Medicine*, České lékařské společnosti J. E. Purkyně, České společnosti pro hypertenzi, České kardiologické společnosti a České endokrinologické společnosti. Čestným členstvím ho ocenily

i Slovenská lékařská společnost a Polská internistická společnost, stejně jako slovenské společnosti internistická a endokrinologická.

Za výsledky své práce dostal prof. Horký řadu cen, z těch nejdůležitějších uvádím:

1971 – Výroční cena ČLS JEP za výzkum systému renin-angiotenzin

1973 – Výroční cena České endokrinologické společnosti za výzkum humorálních mechanismů v regulaci TK

1974 – Výroční přednášková cena Spolku lékařů českých v Praze

1981 – Cena Ministerstva zdravotnictví za výzkum humorálních mechanismů hypertenze

1988 – Výroční cena České urologické společnosti za dlouhodobé výsledky léčby sekundárních hypertenzí

1989 – Výroční cena České internistické společnosti za výzkum atriálního natriuretického peptidu

1995 – Cena Ministerstva zdravotnictví ČR za výzkumný projekt „Humorální, metabolické a genetické aspekty hypertenze“

Řada lékařů u nás včetně některých profesorů či docentů se s hrdostí počítá mezi žáky prof. Horkého. Spoluautor tohoto nekrologu je jedním z nich.

Prof. Karel Horký byl vynikajícím představitelem Charvátovské školy, spojující výzkum s klinickou praxí a propojující různé oblasti medicíny – v tomto případě endokrinologii s kardiologií. Patřil ke generaci lékařů se širokým rozhledem, kteří ještě obsáhli většinu interního oboru. Dovedl být i výborným a obávaným diskutérem, jenž ale vždy vystupoval s rozvahou a noblesou. Domnívám se, že v osobě prof. Horkého se snoubila málokdy vídaná kombinace velkých schopností s bystrým úsudkem a současně i hluboce lidský rozvážný a laskavý přístup ke svému okolí a k nemocným. Tak na něj jistě budou vzpomínat všichni, kdo se s ním setkali.

Prof. Horký rád sportoval, byl výborným lyžařem a navíc i příjemným společníkem s velkým mimomedicinským rozhledem a smyslem pro humor. Byl to zkrátka „fajn chlap“.

Odchod prof. Horkého je nejen pro výbor ČSH, ale i pro celou širokou obec hypertenziologů velká ztráta! Milý Karle, budeš nám všem chybět!

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

Vzpomenutí na pana profesora Richarda J. Havla



prof. Richard J. Havel, M.D.

Letos na jaře zemřel v 91 letech přední americký a jistě i světový lipidolog, lékař a vědec pan profesor Richard J. Havel. Dovolím si připojit doplnění článku Rudolfa Poledne, který byl publikován ve Zpravodaji ČSAT (www.athero.cz). Profesor Havel, jak podrobněji popsal Rudolf Poledne, byl vzdáleně, ale přece českého původu. Po kratším angažmá v oblasti klinické medicíny díky svému nadání a schopnostem přešel do National Institute of Health. Pamatoval úplně začátky této instituce, která v současnosti představuje jedno z nejvýznamnějších světových medicínsko-vědeckých center. Zde také byla realizována zásadní práce prof. Havla o separaci lipoproteinových frakcí ultracentrifugou. Jde o jednu z nejcitovanějších prací v oblasti medicínského výzkumu vůbec. Tuto metodiku lze s velice mírnou nadsázkou označit jako určitý ekvivalent EKG pro lipidology. Základní práce byla publikována v roce 1955 (1); přestože byla mezitím vyvinuta řada dalších moderních metod k měření lipidů a lipoproteinů včetně magnetické rezonance, je základní metodika zavedená prof. Havlem a jeho spolupracovníky v určitých indikacích používána na řadě pracovišť dodnes. V roce 1956 prof. Havel nastoupil na *Cardiovascular Research Institute na University of California, San Francisco*, na jehož založení a rozvoji se významně podílel. V letech

1971–1996 byl ředitelem této instituce a pracoval zde až do posledních měsíců svého života.

Kromě zmíněné metodiky v oblasti ultracentrifugace lipoproteinů je prof. Havel autorem řady originálních prací zejména v oblasti látkové výměny lipidů a onemocnění spojených s jejími poruchami a to nejenom aterosklerózou. Například teorii prof. Havla týkající se zánětu slinivky břišní, způsobeného vysokou hladinou triglyceridů/volných mastných kyselin z roku 1969, lze uvádět i dnes a stále se jeví jako jedna z nejelegantnějších. Kdo ji dokáže citovat, vypadá velice přesvědčivě. A podobný charakter má řada dalších publikací z 60. a 70. let. O publikacích pana profesora a jeho spolupracovníků a žáků z posledních let není ani třeba mluvit.

Naprosto průlomové a vědecky nesmírně poctivě provedené jsou jeho práce týkající se metabolismu lipoproteinů bohatých na triglyceridy, reverzního transportu cholesterolu a struktury a funkce HDL částic a jejich vztahu k aterosklerotickým změnám především v oblasti koronárních tepen. Jeho skupina také jako jedna z prvních prokázala, že snížení koncentrace aterogenních lipoproteinů redukuje velikost aterosklerotického plátu.

Jak již napsal Rudolf Poledne, nepoznali jsme nikoho, kdo by měl tak komplexní znalosti patogeneze hyperlipoproteinémie, aterosklerózy, ale i endokrinních a většiny interních onemocnění, včetně znalostí výsledků důležitých klinických a experimentálních studií. Již před 30 lety vyjádřil názor, že ateroskleróza je vlastně nemoc jater. Tuto větu nyní většina z nás, včetně vaskulárních specialistů, opět pokorně recituje. Profesor Havel obdržel řadu předních světových cen a hodností, za kterými byl skutečně zlatý standard nesmírně cenné a ceněné vědecké, ale i klinické práce.

Měli jsme i to štěstí s panem profesorem určitý čas poměrně intenzivně spolupracovat. Po sametové revoluci se totiž profesor Havel zasloužil o získání rozsáhlého grantu *US Agency for International Development s názvem*

„Program for Reduction of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in the Czech Republic“ a zejména o jeho úspěšný průběh. Díky němu jsme byli například schopni podávat statiny většině pacientů po revaskularizačních operacích myokardu v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) a to již v roce 1992/1993. Pokud bychom neměli podporu profesora Havla, téměř jistě bychom s tím sami nezačali, protože v těchto letech ještě panovala ke snižování lipidů jakýmkoli hypolipemiky z hlediska prevence kardiovaskulárních příhod značná skepse způsobená ne zcela přesvědčivými studiemi s fibráty. Definitivní průlom přinesla až studie 4S v roce 1994 se statiny, konkrétně se simvastatinem, který jsme měli k dispozici jako jedni z prvních již dva roky před zveřejněním této studie. Bylo to díky daru od společnosti MSD; jak jinak než na doporučení pana profesora Havla. Je nutné dodat, že k celkovému úspěchu tohoto projektu v té době výrazně přispěla i vstřícnost, vizionářství či přinejmenším odvaha pana profesora Jana Pirka, který umožnil zahájení intenzivní intervence aterogenních lipidů včetně léčby statiny na kardiochirurgickém oddělení IKEM právě u pacientů indikovaných k revaskularizační léčbě myokardu. Bylo to tehdy zahájeno i přes všeobecně panující nedůvěru v tento postup, přinejmenším mezi „nelipidology“. Díky tomuto projektu i dalším projektům podporovaným prof. Havlem jsme s předstihem získali poměrně rozsáhlé zkušenosti s podáváním statinů a snad tak pomohli stovkám pacientů ještě před masivním zavedením této léčby na základě řady pozdějších klinických studií.

Jak se často stává, většina z nás si možná ani neuvedomila, jak cenná naše setkání s profesorem Havlem byla, i když nebyla pokaždé příjemná. Pan profesor někdy uměl být až neamericky sarkastický; v naprosté většině sporných otázek měl však pravdu. Zcela americky ale nikdy nepřenášel své rozladění z našich ne zcela geniálních nápadů a návrhů do dalších diskusí a osobních i pracovních setkání. Také

bych rád zdůraznil jeho naprostou neokázalost a skromnost, poměrně zřídka viděnou u osob jeho formátu. Například podstatnou část přesunů při jeho pracovních návštěvách v Praze jsme strávili v hromadné dopravě. Na druhou stranu jsem měl možnost osobně poznat, jak jméno profesora Havla otvíralo cesty na přední pracoviště nejen ve Spojených státech amerických ale i v ostatních částech světa. Pan profesor Havel byl jistě nejen pro mě zdrojem nesmírné inspirace a možná nejen

pro mě i zdrojem značné frustrace. Bylo neuvěřitelné, jak dokázal brilantně až tvrdě analyzovat námi i jinými navrhované projekty a to okamžitě, na základě jeho zmíněných neuvěřitelně širokých znalostí dané problematiky. Přes všechny občasně pocítené menší ceny v jeho přítomnosti však musím na závěr říci, že je skvělé a obohacující se v odborném i osobním životě potkat alespoň na chvíli s takto výjimečnými lidmi.

Na úplný závěr chci doporučit

fakticky i lidsky velice pěknou vzpomínku, kterou v *Journal of Lipid Research*, jehož byl pan profesor Havel dlouholetým šéfredaktorem, napsali pan profesor Kane s paní profesorkou Malloy, blízcí spolupracovníci a částečně i žáci pana profesora (2).

doc. MUDr. Jan Piřha, Ph.D.

Interní klinika 2. LF FN Motol,
Centrum experimentální medicíny,
Laboratoř pro výzkum aterosklerózy,
IKEM

LITERATURA

1. Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest.* 1955;34:1345).
2. Kane JP, Malloy MJ. In memoriam: Richard J. Havel (1925-2016). *J Lipid Res.* 2016 May 12. pii: jlr.E069278. [Epub ahead of print]

**Zvýhodněný registrační
poplatek 150 EUR*!
Registrujte se nyní!**

*Rozdíl kompenzuje Nadační fond české interny.

2nd Prague European Days of Internal Medicine

**December 1-2, 2016
Hotel Diplomat
Prague, Czech Republic**



Hosted by



In Cooperation with



ScreenPro FH

Endorsed by



EFIM
www.efim.org

**Conference Secretariat
GUARANT International**

Na Pankráci 17
140 21 Prague 4
Czech Republic
Phone: +420 284 001 444
Fax: +420 284 001 448
E-mail: pedim2016@guarant.cz

www.pedim2016.org