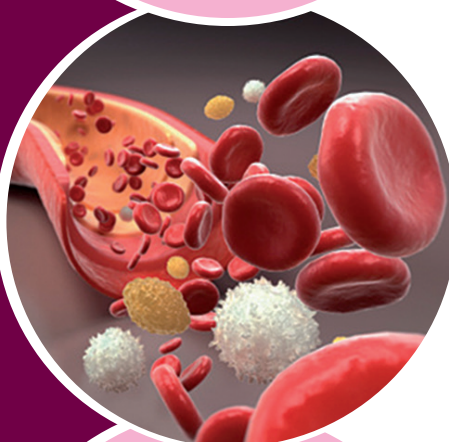


Hypertenze &

kardiovaskulární
prevence



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

01
2018

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, CSc. doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Zástupce šéfredaktora:	prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
Redakční rada:	prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. doc. MUDr. David Karásek, Ph.D. doc. MUDr. Pavel Kraml, CSc. doc. MUDr. Jan Piřha, CSc. prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
Poradní sbor redakční rady:	doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D. 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:	7.
Číslo:	1
Rok:	2018
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 3

Komentáře ke klinickým studiím

- Dapagliflozin a studie DECLARE-TIMI 58: základní charakteristika
J. Widimský 4
- ODYSSEY Outcomes: další střípek do mozaiky ilustrující vztah mezi
snižováním LDL-cholesterolu a rizikem aterosklerotických příhod
M. Vrablík 7
- Studie FOURIER – nové analýzy
P. Kraml 10
- LIPiControl: daří se zlepšovat úroveň kontroly hlavních rizikových faktorů
kardiovaskulárních onemocnění v každodenní praxi?
M. Šatný 15
- Studie REMOVAL: kardiovaskulární a metabolické účinky metforminu
u pacientů s diabetem 1. typu
D. Karásek 22
- Terapeutická účinnost empagliflozinu u diabetiků 2. typu s přítomným
kardiovaskulárním onemocněním a chronickým onemocněním ledvin
G. Grunberger 26
- Kardiovaskulární účinnost a bezpečnost empagliflozinu u diabetiků 2. typu
s ischemickou chorobou dolních končetin: subanalýza studie
EMPA-REG OUTCOME
G. Grunberger 29
- Komentář ke článkům prof. George Grunbergera
M. Prázný 33

Přehledy a stanoviska

- Jaké změny přinášejí nová guidelines České společnosti pro hypertenzi?
J. Widimský 35
- Je opravdu adrenalectomie lepší než konzervativní terapie
u primárního hyperaldosteronismu?
T. Zelinka 43
- Sůl kamenná. Nezávislý kauzální rizikový faktor mortality/morbidit,
nebo neškodný marker nezdravého životního stylu?
J. A. Hubáček 45

Lékové profily

- Rosuvastatin ve fixní kombinaci s ezetimibem: nová fixní kombinace,
nové benefity pro nemocné
J. Slíva 51

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Zpráva ze sjezdu American College of Cardiology 2018 v Orlandu
J. Špinar 58
- Globální trendy v managementu lipidů: z návštěvy prezidentky Evropské
aterosklerotické společnosti prof. Lale Tokgözoğlu v Praze
M. Šatný 61
- Hypertenze Mikulov již poosmé
M. Souček 65
- Jaký byl 21. kongres o ateroskleróze?
K. Čillíková 66
- Významné životní jubileum – prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
H. Rosolová 73

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

časopis Hypertenze & kardiovaskulární prevence, výsledek spolupráce České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) s vydavatelstvím TARGET-MD vstupuje v letošním roce do sedmého roku své existence. Díky velmi dobré spolupráci obou odborných společností jsme se rozhodli v letošním roce rozšířit počet členů redakční rady o dva odborníky z řad ČSAT.

V letošním roce jsme již vydali samostatné supplementum časopisu díky novým doporučením diagnostiky a léčby ČSH. Možná se někteří z Vás ptají, proč vlastně vydáváme svá vlastní guidelines a proč jednoduše nepřejmeme ta evropská, která by měla vyjít letos v červnu. Důvodů je několik. Jednak ČSH již tradičně vydává nová doporučení v 5letých intervalech, což je ve srovnání s guidelines některých jiných chorob jako je diabetes mellitus poměrně dlouhá doba. ČSH se navíc snaží o maximální stručnost a přehlednost, a proto mají nová doporučení celkem 23 stran včetně tabulek a obrázků. Pro srovnání – ACC/AHA vydala v loňském roce nová americká doporučení diagnostiky a léčby hypertenze v rozsahu 283 stránek! V červnu vyjdou nová evropská doporučení v rozsahu 139 stránek, tedy 6x více než ta z „dílny“ ČSH. ČSH se snaží navíc zainkorporovat do textu i některé relativně časté klinické situace, jako je například hypertenzní krize, které mnohdy v mezinárodních doporučeních chybí. Je však samozřejmé, že zejména evropská doporučení zůstanou pro nás velkým zdrojem detailních informací o široké problematice vysokého krevního tlaku.

V obsahu prvního čísla časopisu najdete podrobnější informace o významných klinických studiích (design rozsáhlé studie DECLARE, výsledky studie ODYSSEY Outcomes či nové analýzy studie FOURIER). Prof. Grunberger, přední americký endokrinolog českého původu, se zaměřil na kardiovaskulární a renální účinky empagliflozinu u diabetických pacientů na základě současných klinických dat. Přinášíme i některé přehledné články na aktuální témata, jako jsou například kardiovaskulární účinky

metforminu či srovnání konzervativního a chirurgického přístupu u primárního hyperaldosteronismu, nejčastější formy sekundární hypertenze.

Pozornost přitáhne nepochybně přehledný článek o významu soli, resp. neslané diety pro příznivé ovlivnění KV rizika. Je jen málo oblastí současné medicíny, kde by bylo tolik kontroverzních názorů.

Uvádíme také stručné informace o nejdůležitějších studiích, které zazněly na kongresu *American College of Cardiology* v březnu letošního roku.

Stručně se rovněž vracíme k proběhlým akcím obou společností, zejména k výročním konferencím ČSH i ČSAT s obrazovou dokumentací.

Připomínáme také významné životní výročí, které v letošním roce oslaví prof. MUDr. Jan Filipovský CSc., současný místopředseda, bývalý předseda ČSH a také výborný houslista. Za celý výbor ČSH prof. Filipovskému gratulujeme!

Nepochybně velký dík patří všem autorům za velmi dobrou spolupráci a agentuře TARGET-MD za rychlé a flexibilní zpracování textů.

Jménem redakční rady přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na akcích pořádaných nebo spolupořádaných ČSH či ČSAT – těmi hlavními jsou letos nepochybně výroční konference ČSH v Českém Krumlově (18.–20. října 2018) a ČSAT v Olomouci (6.–8. prosince 2018).

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Předseda České společnosti pro hypertenzi

Šéfredaktor časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Dapagliflozin a studie DECLARE-TIMI 58: základní charakteristika

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Diabetes mellitus představuje jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy a kardiovaskulární morbidity a mortality. Přítomnost diabetes mellitus významně zvyšuje kardiovaskulární riziko. Nemocní s diabetes mellitus 2. typu mají velmi často přítomné i další rizikové faktory jako je arteriální hypertenze či dyslipidemie.

Léčba diabetes mellitus 2. typu vede ke zlepšení glykemické kontroly s následným zlepšením mikrovaskulárních parametrů, vliv na KV příhody byl donedávna předmětem velkých kontroverzí.

Proto americká FDA (*Food and Drug Administration*) a evropská EMA (*European Medicine Agency*) přišly s požadavkem, aby byla u všech nových antidiabetik podrobně zhodnocena jejich KV bezpečnost. V posledních letech jsme proto svědky celé řady studií s novými antidiabetiky.

Dapagliflozin je látka ze třídy gliflozinů, jejíž mechanismus účinku se odvíjí od selektivní inhibice sodíkglukózového kotransportéru 2. typu (SGLT-2 inhibitory) v ledvinných tubulech. Následně dochází ke snížení glykemie díky navozené osmotické diuréze zvýšenou exkrecí glukózy močí. Svým komplexním účinkem tak dapagliflozin snižuje nejen glykémii bez rizika hypoglykemických příhod, ale i krevní tlak a tělesnou hmotnost. Dapagliflozin navíc i příznivě ovlivňuje albuminurii a hladiny kyseliny močové.

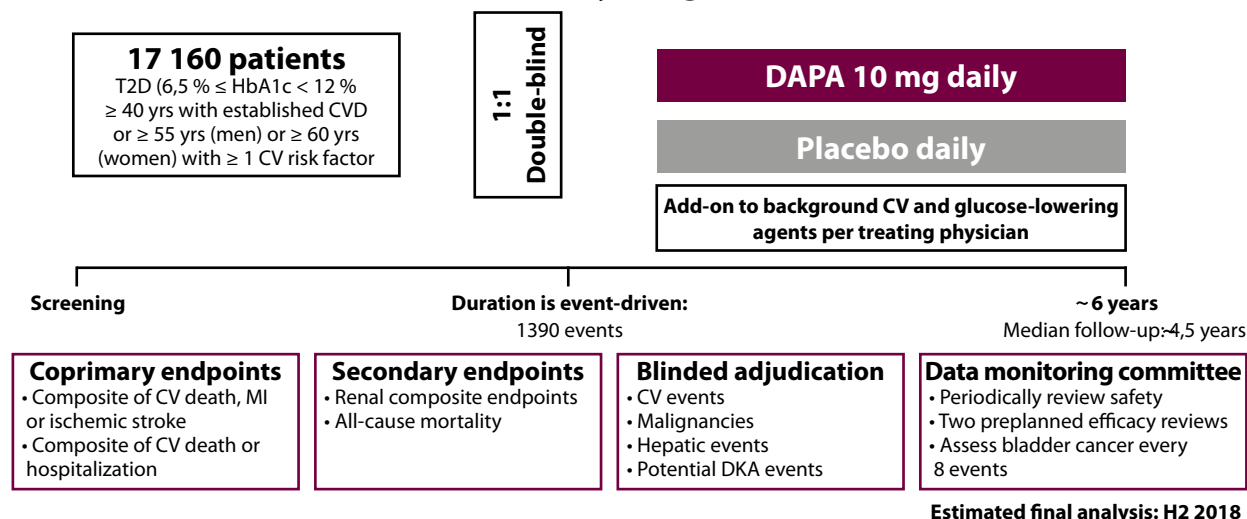
Nedávno byly publikovány výsledky metaanalýzy, která zkoumala účinky dapagliflozinu na KV riziko u nemocných

s diabetes mellitus 2. typu. Do této metaanalýzy bylo zahrzeno 5 studií fáze IIb a 16 studií III. fáze v trvání až 208 týdnů. Dapagliflozin byl porovnáván s kontrolní skupinou (placebo či aktivní komparátor) u pacientů s DM 2. typu na monoterapii či kombinační antidiabetické léčbě (metformin, deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony, inhibitory dipeptidylpeptidázy-4, inzulin) (1). Výsledky této metaanalýzy naznačují potenciálně příznivý účinek dapagliflozinu na snížení KV rizika a výskyt KV příhod (1).

V loňském roce byly publikovány výsledky zajímavé multicentrické studie CVD-REAL. Tato studie zkoumala výskyt hospitalizace pro srdeční selhání a celkové mortality u pacientů s nově nasazenou léčbou SGLT-2 inhibitory oproti terapii jiným perorálními antidiabetiky (2). Studie byla realizována v šesti zemích na velmi rozsáhlém vzorku osob (více než 300 000 pacientů!) s různými glifloziny a kladla si otázku, zda výsledky předchozí úspěšné studie s empagliflozinem EMPAREG-OUTCOME (3) mohou korespondovat každodenní klinické praxi i při používání jiných SGLT-2 inhibitorů. Nejednalo se o randomizovanou zaslepenou studii, ale o projekt používající ke srovnání dvou skupin metodu propensity score (2). Léčba glifloziny v této studii vedla oproti terapii jinými perorálními antidiabetiky nejen k významnému snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, ale i ke snížení celkové mortality (2). V následné další analýze studie (CVD-REAL2) se tyto výsledky potvrdily,

DECLARE-TIMI 58: Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Cardiovascular Outcomes Trial

Study Design



Obr. 1: Design studie DECLARE-TIMI 58

Tabulka 1: DECLARE-TIMI 58: Základní charakteristika			
	celkově (n = 17 160)	KVO (n = 6 971)	MRF (n = 10 189)
Počet osob (% mužů)	10 738 (62,6)	5 023 (72,1)	5 715 (56,1)
Věk, mean (SD)	63,8 (6,8)	62,5 (8,1)	64,7 (5,6)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	32,1 (6,0)	32,1 (6,0)	32,0 (6,0)
HbA1c, %, mean (SD)	8,29 (1,2)	8,33 (1,2)	8,26 (1,2)
KV rizikové faktory, n (%)			
LDL-c > 130 mg/dl posledních 12 měsíců	3 174 (18,5)	1 110 (15,9)	2 064 (20,3)
Hypertenze	15 343 (89,4)	6 116 (87,7)	9 227 (90,6)
Kouření	2 488 (14,5)	1 031 (14,8)	1 457 (14,3)
Srdeční onemocnění, n (%)			
Angina pectoris	2 802 (16,3)	2 121 (30,4)	681 (6,7)
Srdeční selhání	1 698 (9,9)	1 133 (16,3)	565 (5,5)
Fibrilace/flutter síní	1 110 (6,5)	599 (8,6)	511 (5,0)
Infarkt myokardu	3 580 (20,9)	3 580 (51,3)	0 (0)
Perkutánní koronární intervence	3 655 (21,3)	3 655 (52,4)	0 (0)
Aortokoronární bypass	1 678 (9,8)	1 678 (24,1)	0 (0)
Mikrovaskulární komplikace, n (%)			
Retinopatie	2 131 (12,4)	922 (13,2)	1 209 (11,9)
Laserová léčba	587 (3,4)	279 (4,0)	308 (3,0)
Nefropatie	1 393 (8,1)	620 (8,9)	773 (7,6)
KVO – kardiovaskulární onemocnění, MRF – mnohočetné rizikové faktory			

léčba glifloziny vedla navíc i k příznivému ovlivnění rizika infarktů myokardu a cévních mozkových příhod (4).

V následujícím textu představujeme základní design studie DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem. Jedná se o randomizovanou, multicentrickou, dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou studii fáze 3 (5,6). Základní design studie srovnávající dapagliflozin v dávce 10 mg s placebem je uveden na Obr. 1.

Vstupní kritéria ke vstupu do studie byla následující:

Věk nad 40 let, přítomnost DM 2. typu s HbA1c $\geq$ 6.5 %

a < 12 %, vysoké riziko KV příhod (již přítomné KV onemocnění nebo přítomnost více rizikových faktorů), creatinine clearance > 60 ml/min.

Kontraindikace ke vstupu do studie tvořila přítomnost diabetes mellitus 1. typu, karcinom močového měchýře nebo předchozí ozařování břicha či malé pánve, chronická cystitida či recidivující uroinfekce, těhotenství či kojení.

Základní charakteristika je uvedena v Tabulce 1.

Tabulka 2 sumarizuje základní klinické a laboratorní parametry před začátkem studie.

Tabulka 2: DECLARE-TIMI 58: Klinické a laboratorní parametry před začátkem studie			
	celkově (n = 17 160)	KVO (n = 6 971)	MRF (n = 10 189)
Systolický TK, mm Hg, mean (SD)	135,0 (15,5)	134,0 (15,9)	135,6 (15,1)
Diastolický TK mm Hg, mean (SD)	78,0 (9,1)	77,4 (9,35)	78,4 (8,9)
Pulz/min, mean (SD)	73,0 (10,6)	71,5 (10,6)	74,1 (10,5)
Celkový cholesterol, mg/dl, mean (SD)	4,4 (1,2)	4,2 (1,2)	4,5 (1,1)
LDL-c, mg/dl, mean (SD)	2,3 (0,9)	2,1 (0,9)	2,4 (0,9)
HDL-c, mg/dl, mean (SD)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,3 (0,3)
Triglyceridy, mg/dl, mean (SD)	2,0 (1,5)	2,1 (1,7)	2,0 (1,4)
eGFR, ml/min/1,73m ² , mean (SD) (median (Q1, Q3))	86,1 (21,8) (84,0 (71,0, 99,0))	84,9 (22,3) (83,0 (69,0, 98,0))	87,0 (21,4) (85,0 (72,0, 100,0))
eGFR, n (%)			
< 60 ml/min/1,73 m ²	1 566 (9,1)	762 (10,9)	804 (7,9)
$\geq$ 60 < 90 ml/min/1,73 m ²	8 739 (50,9)	3 584 (51,4)	5 155 (50,6)
$\geq$ 90 ml/min/1,73 m ²	6 855 (39,9)	2 626 (37,7)	4 229 (41,5)
albuminurie/creatinine ratio, median (Q1, Q3)	13,1 (6,0)	15,0 (6,3, 55,1)	12,1 (5,9, 36,3)
albuminurie/creatinine ratio, n (%)			
< 30 mg/g	11 652 (67,9)	4 452 (63,9)	7 200 (70,7)
30 $\leq$ 300 mg/g	4 023 (23,4)	1 784 (25,6)	2 239 (22,0)
> 300 mg/g	1 169 (6,8)	576 (8,3)	593 (5,8)
KVO – kardiovaskulární onemocnění, MRF – mnohočetné rizikové faktory			

Závěry

Studie DECLARE-TIMI 58 představuje nejen nejrozsáhlejší (přes 17 000 osob) randomizovanou studii s glifloziny, ale současně i projekt s nejdelší dobou trvání (s očekávanou

délkou trvání 4,5 roku). To představuje nesporné přednosti této studie. Výsledky by měly být prezentovány již brzy – v listopadu 2018.

LITERATURA

1. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a metaanalysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:37.
2. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group*. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190. Epub 2017 May 18.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
4. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study. Mikhail Kosiborod, MD, Carolyn S.P. Lam, MBBS PhD, Shun Kohsaka, MD, Dae Jung Kim, MD, Avraham Karasik, MD, Jonathan Shaw, MD, Navdeep Tangri, MD PhD, Su-Yen Goh, MD, Marcus Thuresson, PhD, Hungta Chen, PhD, Filip Surmont, MD, Niklas Hammar, PhD, Peter Fenici, MD. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study PII: S0735-1097(18)33528-9 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009 Reference: JAC 24748. To appear in: *Journal of the American College of Cardiology*.
5. Raz I, Mosenson O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan 11. doi: 10.1111/dom.13217. (Epub ahead of print).
6. Stephen D. Wiviott, Itamar Raz, Marc P Bonaca, Ofri Mosenson, Eri T Kato, Avivit Cahn, Michael G Silverman, Sameer Bansilal, Deepak L Bhatt, Lawrence A. Leiter, Darren K. McGuire, John PH Wilding, Ingrid AM Gause-Nilsson, Anna Maria Langkilde, Peter A. Johansson, Marc S. Sabatine. The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) – TIMI 58 Trial. *American Heart Journal*, /doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012.

ODYSSEY Outcomes: další střípek do mozaiky ilustrující vztah mezi snižováním LDL-cholesterolu a rizikem aterotrombotických příhod

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Přestože nadšené ohlasy na výsledky studie ODYSSEY Outcomes prezentované v březnu 2018 vás jistě neminuly, musíme se k další významné práci dokumentující vliv inhibice PCSK9 na cévní riziko vrátit i na stránkách časopisu Hypertenze & KV prevence. Studie ODYSSEY Outcomes patří mezi „megatrialy“ poskytující velké množství dat a také poučení o vztazích mezi charakteristikami léčených, vlastnostmi léčebných intervencí a výsledným efektem (1).

Struktura studie ODYSSEY Outcomes a proč je důležitá

Velmi stručně si připomeňme design a hlavní vstupní charakteristiky studie. Studie zařadila 18 924 nemocných do 12 měsíců po akutním koronárním syndromu. Ve skutečnosti byl odstup od kvalifikující koronární příhody průměrně podstatně kratší (2,6 měsíce), ale vstupní kritérium nastavili autoři protokolu na maximálně jeden rok od akutního koronárního syndromu. Pohled na charakteristiku těch, kteří splnili vstupní kritéria nepřinese překvapení: pacienti sledovaní v ODYSSEY Outcomes reprezentují „běžnou“ populaci velmi vysoce rizikových osob. Průměrný věk byl 58 let, ženy tvořily něco přes 25 %, asi 65 % nemocných mělo hypertenzi, 29 % diabetes mellitus. Za důležité považujeme, že jejich farmakoterapie při vstupu do studie byla velmi nadprůměrná. V 89 % byli nemocní léčeni vysokou dávkou atorvastatinu či rosuvastatinu, ezetimib byl použit pouze u 3 % nemocných. V každém případě studie ODYSSEY Outcomes jasně ukazuje přidanou hodnotu PCSK9 inhibitorů v kontextu vysoce intenzivní statinové terapie doporučené jako standard u pacientů s ischemickou chorobou srdeční všemi dostupnými guidelines (2, 3). Jistě se můžeme pozastavovat nad faktem velmi malého použití ezetimibu. Vysvětlení můžeme hledat v době, kdy studie probíhala a kdy výsledky studie IMPROVE-IT (poskytující data o pří-

Tabulka 1: Srovnání vybraných charakteristik studií ODYSSEY Outcomes s alirocumabem a FOURIER s evolocumabem

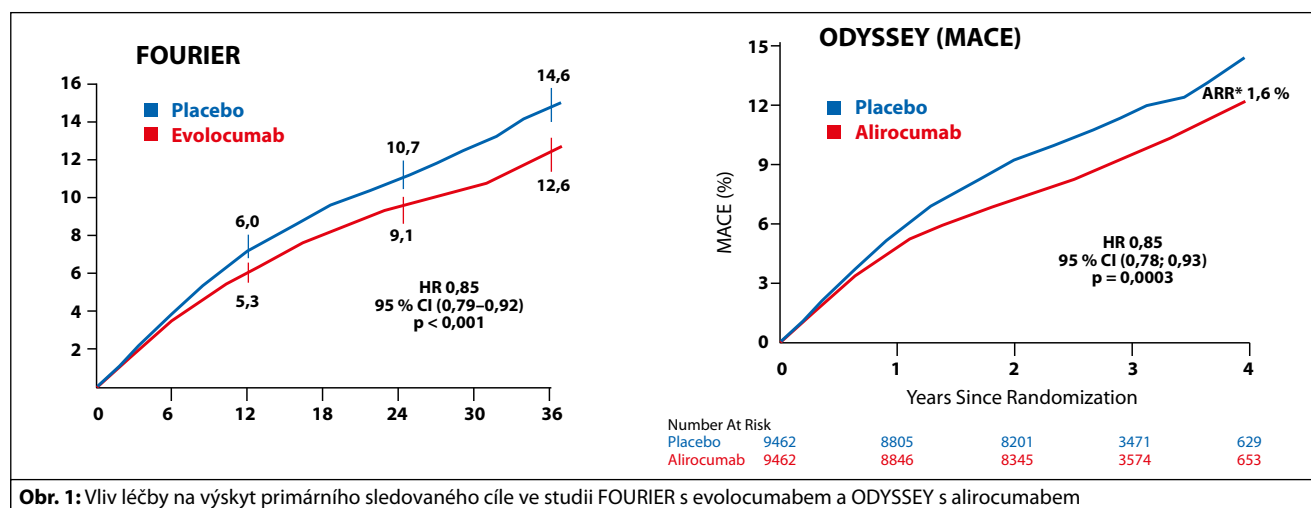
	ODYSSEY Outcomes	FOURIER
Věk (let)	58 (median)	62,5 (průměr)
Ženy (%)	25,2	24,6
Arteriální hypertenze (%)	64,8	80
Diabetes mellitus 2. typu (%)	28,8	33,9
Kouření (%)	24,1	28,2
Anamnéza IM (%)	19,2*	81,1
Vysoce intenzivní terapie statinem (%)	89	69,2
Ezetimib (%)	3	5,1

* údaj odpovídá počtu pacientů s anamnézou infarktu myokardu před koronární příhodou kvalifikující pro zařazení do ODYSSEY Outcomes

znivém ovlivnění prognózy kombinací statin+ezetimib) nebyly k dispozici (4). Další kardiovaskulární farmakoterapie „neměla chybu“. 95 % účastníků mělo kyselinu acetylsalicylovou, 87 % P2Y12 inhibitory, 78 % ACE-I nebo blokátory AT1 receptorů a 84,5 % betablokátory.

Srovnání se studií FOURIER se rozhodně nevyhne, jakkoli bychom měli být opatrní (5). Studie měly jiný design, sledované populace byly v mnohém odlišné stejně jako se různila délka trvání hodnocení a řada dalších. Důležitý rozdíl představoval výběr pacientů: zatímco ODYSSEY Outcomes zařazovala pacienty výhradně s anamnézou koronární příhody, ve studii FOURIER takových pacientů bylo „jenom“ 81 %. Některé vstupní charakteristiky souborů obou studií uvádí *Tabulka 1*.

Letný pohled na základní charakteristiky účastníků obou studií ukazuje, že ve studii FOURIER bylo zastoupení velkých rizikových faktorů mírně vyšší. Jasně to odpovídá designu studie FOURIER, který umožňoval zařadit pacienty s klinicky manifestním aterosklerotickým cévním postiže-



Obr. 1: Vliv léčby na výskyt primárního sledovaného cíle ve studii FOURIER s evolocumabem a ODYSSEY s alirocumabem

ním a současně s alespoň jedním velkým či dvěma méně významnými rizikovými faktory. Odlišností mezi oběma studiemi bylo samozřejmě více. ODYSSEY Outcomes sledovala pacienty s mediánem 33,6 měsíce, zatímco ve studii FOURIER to bylo 26 měsíců. Délka sledování jistě má význam. K ovlivnění aterosklerotických procesů v cévní stěně potřebujeme čas, který většinou není menší než 6 ale spíše i více než 12 měsíců. Pohled na graf zachycující vývoj kumulace výskytu jednotlivých komponent primárního hodnoceného cíle ukazuje, že nůžky mezi aktivní a placebovou větví se otevírají od šestého měsíce.

Nenechme se zmýlit pohledem na údaj o anamnéze infarktu myokardu při vstupu do studie. Ve studii ODYSSEY Outcomes jde o zastoupení pacientů, kteří před akutní koronární příhodou, již se kvalifikovali do studie, měli další předcházející IM. Tedy v podstatě tento údaj odpovídá počtu nemocných s rekurencí akutního infarktu myokardu.

Alirocumab a snížení LDL-cholesterolu

Studie ODYSSEY Outcomes měla velmi zajímavý terapeutický plán. Autoři designu předem stanovili „cílové rozmezí“ hladin LDL-cholesterolu na 0,65–1,3 mmol/l (6). Vzhledem k tomu, že vstupní LDL-cholesterolemie byla průměrně 2,3 mmol/l lze říci, že cíle nastavili investigátoři tak, aby téměř všichni pacienti měli snížení LDL-c alespoň o 50 % vstupních hodnot. Nezapomínejme, že studie startovala dávno před tím, než jiné práce demonstrovaly pokračující benefit ze snižování LDL-c hluboko pod v současnosti platné cílové hodnoty. Nastavení cílového rozmezí lze považovat za na svou dobu jistě ambiciózní. Ve vstupní fázi studie ODYSSEY Outcomes dostávali pacienti zařazení do aktivní léčebné větve 75 mg alirocumabu à 2 týdny. V případě, že při kontrole za 1 měsíc nebylo dosaženo redukce LDL-c pod 1,3 mmol/l, zvyšovala se dávka alirocumabu na 150 mg v jedné subkutánně aplikované injekci za 14 dnů. Avšak při poklesu hladiny LDL-c kdykoli v průběhu studie při dvou po sobě jdoucích návštěvách pod 0,65 mmol/l došlo zaslepeně k redukci dávkování na 75 mg/2 týdny. Byla-li koncentrace LDL-c nižší než 0,39 mmol/l při dvou měřeních za sebou, nezávislá bezpečnostní komise studie pacienta přeřadila bez vědomí investigátora (zaslepeně) do placebové větve. Tento postup je zásadně odlišný od přístupu ve studii FOURIER, kde k „downtitraci“ nedocházelo a na konci studie bylo 501 pacientů v evolocumabové větvi s LDL-c nižším než 0,25 mmol/l. Upravování dávek ve studii ODYSSEY Outcomes musíme mít na paměti při hodnocení lipidové efektivity. Zvykli jsme si, že při použití PCSK9 inhibitorů klesá LDL-c o více než polovinu ve srovnání se vstupními hodnotami a nebylo tomu jinak ani v ODYSSEY Outcomes. Nejvyššího účinku se léčení dočkali přibližně ve 4. měsíci léčby, kdy LDL-c klesl o 62,7 % (absolutně o 1,44 mmol/l). Od té doby ale můžeme sledovat mírné oslabení efektu a na konci hodnoceného období byl LDL-c průměrně o 54,7 % nižší ve srovnání se vstupními hodnotami. Průměrná hodnota LDL-c při léčbě alirocumabem na konci studie tedy byla 1,38 mmol/l. Ve skutečnosti se ale o snížení účinnosti alirocumabu v čase nejedná. Vše lze vysvětlit popsáním mechanismem úpravy dávkování podle citlivosti pacienta k terapii a jeho potřeby intenzity snižování LDL-c. Celkem 730 (7,7 %) pacientů z aktivně léčeného ramene ODYSSEY Outcomes zaznamenalo pokles

LDL-cholesterolemie při dvou po sobě jdoucích měřeních pod 0,39 mmol/l a byli převedeni do placebové větve. Při hodnocení účinnosti, ale tato skupina „hyperresponderů“ s velmi těsnou kontrolou LDL-c při alirocumabu byla hodnocena v rámci skupiny aktivně léčených – proto tedy optické snížení účinnosti terapie alirocumabem na konci studie. Zvolený protokol snažící se o udržení LDL-cholesterolemie v „optimálním“ rozmezí definovaném jako koncentrace LDL-c 0,65–1,3 mmol/l není obvyklý, ale (jak uváděli autoři studie v komentářích) možná skutečně reflektuje lépe klinické chování lékaře při dosažení hladiny LDL-c kolem 0,5 mmol/l, s nímž máme limitované zkušenosti.

To nejdůležitější z ODYSSEY Outcomes

Vliv na LDL-c samozřejmě musí u PCSK9 inhibitoru doložen, ale tento důkaz alirocumab podal dostatečně přesvědčivě v sérii předchozích studií programu ODYSSEY (např. 7). Sice platí, že snižování LDL-c prostřednictvím zvýšení katabolismu LDL částic považujeme za prokazatelně účinný způsob redukce rizika aterosklerotických cévních příhod, ale v trvající „ěře důkazů“ chceme mít doloženo, že nové terapie skutečně tento cíl naplňují a nejsou přitom provázeny nežádoucími účinky. Tedy věnujme pozornost hlavním výsledkům studie ODYSSEY Outcomes. Primární sledovaný cíl složený z úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci dokumentovali investigátoři studie ODYSSEY Outcomes u 903 (9,5 %) pacientů na aktivní léčbě alirocumabem a u 1052 (11,1 %) na placebo (p = 0,0003). 205 účastníků z alirocumabové větve během studie zemřelo na koronární onemocnění, z těch v placebové větvi to bylo 222 (p = 0,38). Významná se snížilo riziko nefatálního infarktu myokardu, který byl diagnostikován u 626 resp. 722 nemocných na aktivní léčbě resp. na placebo (p = 0,006). Riziko ischemické cévní mozkové příhody redukovala terapie alirocumabem o 27 % a nutnost hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris dokonce o 39 % (p = 0,01 resp. 0,02). Konzistentnost v působení na spektrum cévních příhod souvisejících jasně s aterosklerotickou posiluje důvěru ve správnost pozorování a závěrů ze studie ODYSSEY Outcomes.

Velkou pozornost vzbudilo zejména zjištění, že ve větvi s alirocumabem zaznamenali autoři studie ODYSSEY Outcomes významné snížení celkové mortality, ačkoli mortalita z kardiovaskulárních nebo koronárních příčin nebyla ovlivněna významně. Jistě je předčasné spekulovat a snažit se vysvětlit tento nálezný v situaci, kdy nemáme k dispozici ani text publikace a komentujeme tedy údaje z kongresové prezentace. Pokles celkové mortality patří tradičně do kategorie „výsledku snů“, který i v úspěšných studiích bývá dosahován obtížně.

Extrémně zajímavé bylo hodnocení výskytu sledovaných klinických událostí v podskupinách rozdělených podle vstupní

Tabulka 2: Srovnání vlivu alirocumabu ve studii ODYSSEY Outcomes a evolocumabu ve studii FOURIER na jednotlivé sledované cíle

	ODYSSEY Outcomes	p-hodnota	FOURIER	p-hodnota
Primární endpoint	-15 %	0,0003	-15 %	< 0,0001
Úmrtí z KV příčin	-12 %	n.s.	+ 5 %	n.s.
Nefatální IM	-16 %	0,006	-27 %	< 0,0001
Ischemická CMP	-27 %	0,01	-21 %	0,01
Celková úmrtnost	-15 %	0,026	+ 4 %	n.s.

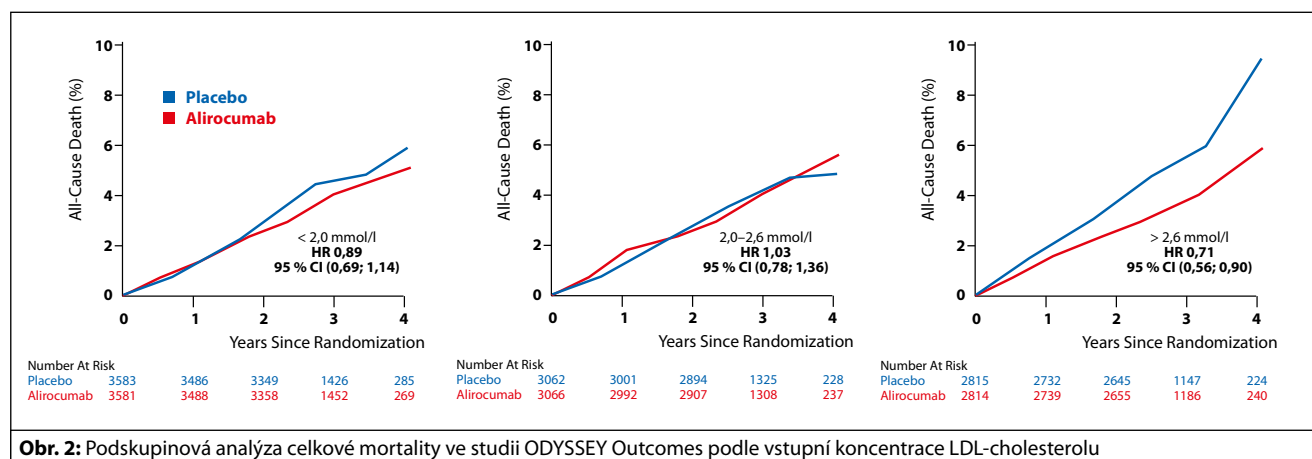
Tabulka 3: Nežádoucí účinky ve studii ODYSSEY Outcomes		
Typ NÚ	Alirocumab (%)	Placebo (%)
Všechny	75,8	77,1
závažné	23,3	24,9
ALT > 3x HLN	2,3	2,4
CK > 10x HLN	0,5	0,5
Nový DM	9,6	10,1
Alergická reakce	7,9	7,8
Jaterní onemocnění	5,3	5,7
Lokální reakce v místě vpichu	3,8	2,1
Neurokognitivní	1,5	1,8
Katarakta	1,3	1,4
Hemoragická CMP	< 0,1	0,2

hladiny LDL-c. Tato analýza odhalila, že nemocní (n = 5629) s LDL-c více než 2,6 mmol/l při zařazení do studie měli relativní riziko primárního sledovaného cíle nižší o 24 %. Tento výsledek upřímně řečeno nepřekvapí. Pokles rizika aterosklerotických cévních komplikací odpovídá dosažené absolutní redukci LDL-c: na každý jeden milimol snížení LDL-c klesá riziko velké aterosklerotické cévní příhody o přibližně pětinu. Pacienti s vyšší vstupní koncentrací LDL-c při stej-

nezbytná otázka závěrem: jak to všechno bylo bezpečné? Neobjevily se nějaké očekávané nebo snad i nové nežádoucí účinky? Odpověď může být stručná: neobjevily. Kromě zvýšené frekvence lokálních a nezávažných reakcí v místě vpichu, kterých se v aktivním rameni studie objevilo významně více, nezaznamenali účastníci studie zvýšený výskyt žádného ze sledovaných nežádoucích účinků. Tabulka 3 vše (zatím dostupné) shrnuje přehledně.

Co říci o studii ODYSSEY Outcomes závěrem?

Studie odpovídá dnešním požadavkům na doklady klinického prospěchu nových terapií a rozhodně poskytuje další robustní důkaz využitelnosti blokády PCSK9 v ovlivňování „reziduálního lipidového rizika“ pacientů ve velmi vysokém riziku aterosklerotických cévních příhod. Další rozbor výsledků poskytnou informace pro tvorbu stratifikačních schémat u pacientů řazených do nejvyšší kategorie rizika. Značných rozdílů v riziku opakování cévní příhody v rámci této kategorie si všímáme již dnes. Rozlišení těch bezprostředně ohrožených od těch méně rizikových (což v kontextu velmi vysokého rizika zní poněkud zvláště,



ném relativním poklesu mají větší absolutní redukci hladiny LDL-c a proto u nich i teoreticky lze očekávat výraznější snížení rizika. Navíc pacienti se do studie ODYSSEY kvalifikovali právě na základě neuspokojivě kontrolované koncentrace aterogenních lipidů a můžeme tedy říci, že jejich reziduální „lipidové“ riziko bylo i přes intenzivní terapii statinem stále podstatně zvýšeno. I podskupinová analýza celkové úmrtnosti podle vstupní hladiny LDL-c znovu ukazuje na význam kontroly LDL-cholesterolemie: celková mortalita u pacientů s nejvyšší vstupní koncentrací LDL-c byla alirocumabem snížena o plných 29 % (Obr. 1).

ale odpovídá to klinické realitě) je velmi potřebné. Analýzy podskupin, hodnocení vlivu na další vyšetřované parametry a samozřejmě hledání paralel a rozdílů s tím, co ODYSSEY Outcomes předcházelo, přidá další zajímavé informace. Možná důležitější než vše citované, co přinesla studie ODYSSEY Outcomes odborníkům, je to, co může znamenat pro nemocné: další argument pro dostupnost PCSK9 inhibitorů v klinické praxi a zejména zlepšení prognózy, které budeme moci nabídnout pacientům s velmi vysokým rizikem, u nichž se nedaří reziduální „lipidové“ riziko zatím dostupnými terapiemi zvládnout.

LITERATURA

- ODYSSEY Outcomes: Alirocumab Cuts CV Events, All-Cause Death Post- ACS - Medscape - Mar 10, 2018.
- Vrablík M, Piřha J, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *AtheroRev* 2017; 2(3): 185–193.
- Catapano AL, Graham I, De Backer J et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016, 37(39): 2999–3058.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
- Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5):682–9
- Vrablík M, Tůmová E. Studie ODYSSEY CHOICE I s alirocumabem: další data k inhibici PCSK9. *AtheroRev* 2017; 2(2): 107–113.

Studie FOURIER – nové analýzy

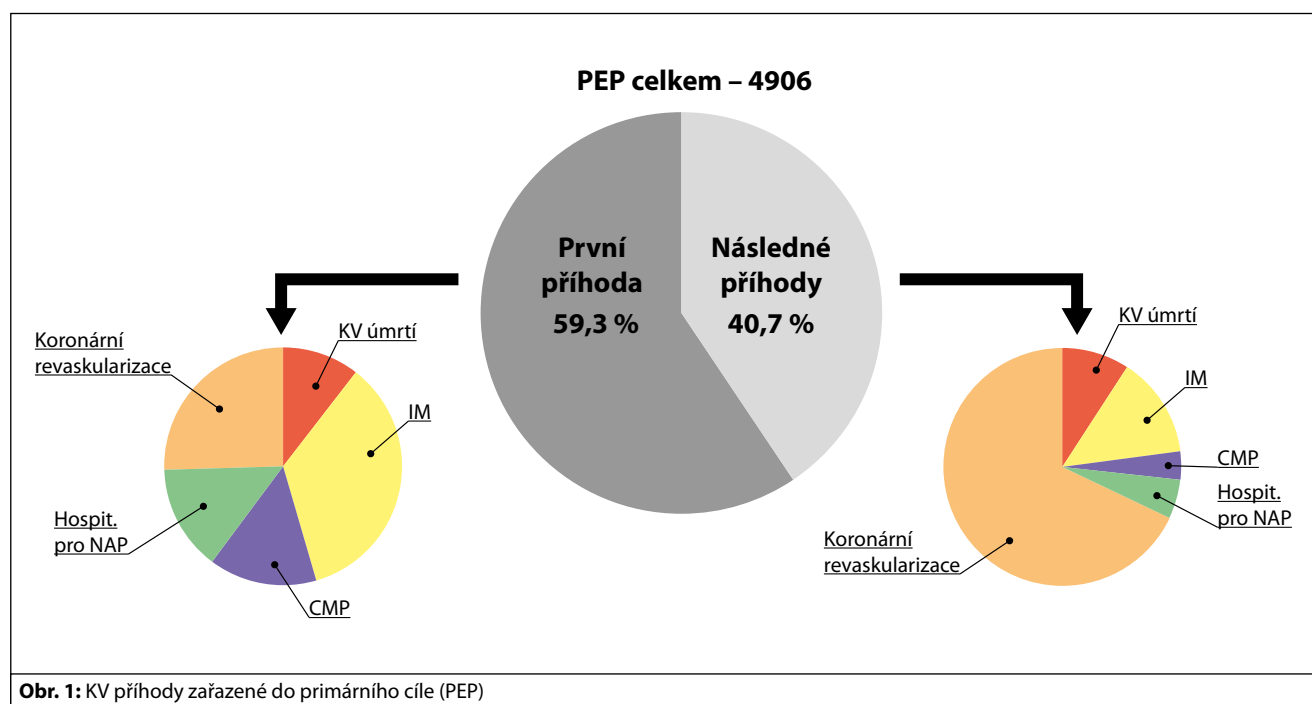
doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.

Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, ambulance pro hyperlipoproteinémie, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha

Dne 17. března byly na kongresu *American College of Cardiology* ve Washingtonu, DC prezentovány netrpělivě očekávané výsledky studie FOURIER, která hodnotila vliv podávání evolocumabu v kombinaci se statinem na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Jednalo se o randomizovanou, dvojité slepou studii, do které bylo zařazeno 27 564 vysoce rizikových pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním – údaj o prodělaném infarktu myokardu (IM), non-hemorragické cévní mozkové příhodě (CMP) nebo symptomatické ischemické chorobě periferních tepen (PAD). Účastníci byli randomizováni 1:1, polovina probandů dostávala ke své statinové léčbě ($\pm$ ezetimib) PCSK9-inhibitor evolocumab v dávce 140 mg s.c. 1x/2 týdny nebo 420 mg s.c. 1x/měsíc, druhá polovina obdržela placebo. Průměrný věk účastníků studie byl 63 let, 24,6 % tvořily ženy. Anamnézu IM mělo 81,1 % probandů, CMP 19,4 % a symptomatickou PAD

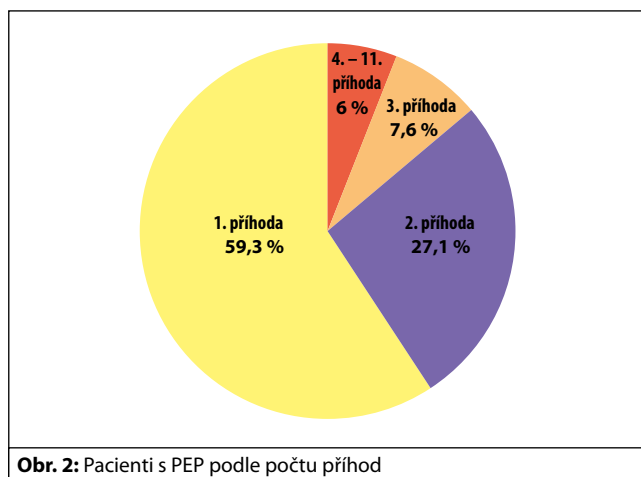
Medián hodnoty LDL-cholesterolu byl na počátku studie 2,4 mmol/l, po 48 týdnech činil medián LDL-cholesterolu ve skupině léčené evolocumabem 0,78 mmol/l.

Řada studií hodnotí pouze výskyt první příhody nebo přežívání ve sledovaném období. Pacienti s nefatálními příhodami však mohou prodělat další příhody, které se v analýzách hodnotících pouze výskyt první příhody neobjeví. Autoři studie FOURIER se proto rozhodli provést následnou analýzu všech kardiovaskulárních příhod, tedy jak prvních, tak i rekurentních. Obr. 1 ukazuje výskyt všech příhod, které byly zahrnuty do primárního sledovaného ukazatele: KV-úmrť, IM, CMP, hospitalizace pro nestabilní AP (NAP) a koronární revaskularizační výkon. Výskyt první příhody byl zaznamenán u 2907 a následné příhody u 1999 pacientů, celkem tedy 4906 pacientů. Grafy po straně pak ukazují poměrné zastoupení jednotlivých příhod. Obr. 2 znázorňuje počet 1., 2., 3. a 4.-11.

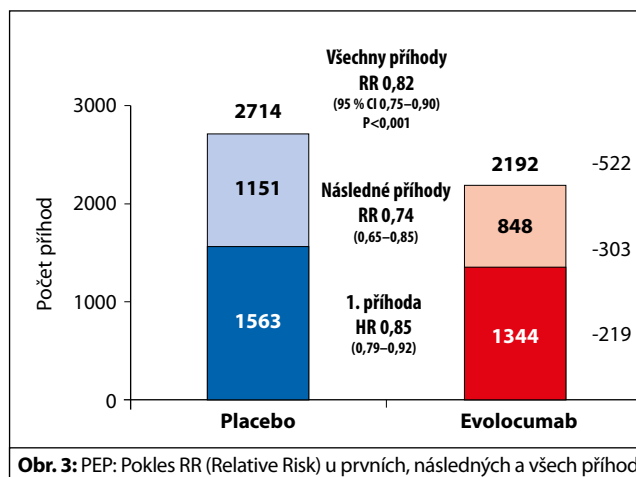
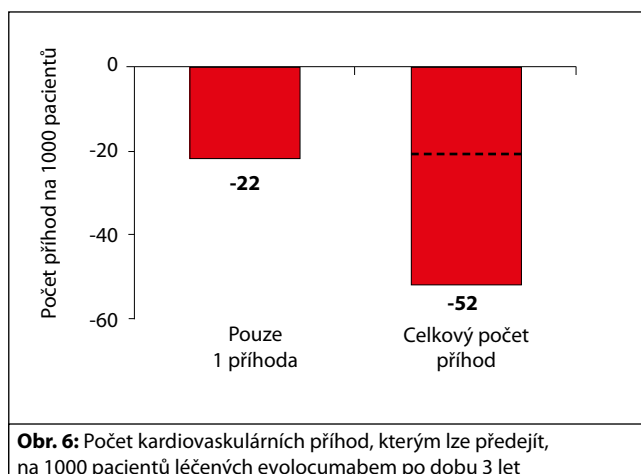
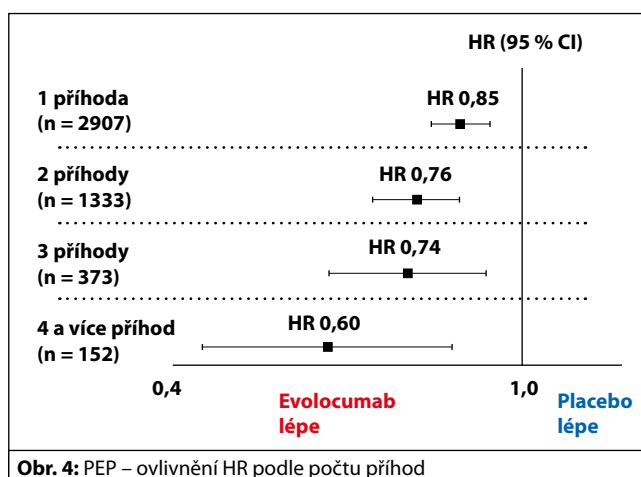


13,2 %. Intenzivní statinovou léčbu mělo na počátku studie 69,3 % pacientů. Po roce sledování evolocumab ve srovnání s placebovou skupinou signifikantně snížil riziko primárního ukazatele (KV úmrtí, IM, CMP, hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizační výkon): HR 0,85; 95 % CI, 0,79–0,92, $p < 0,001$). Obdobný výsledek byl pozorován u klíčového sekundárního ukazatele (KV úmrtí, IM, CMP): HR 0,80 (95 % CI, 0,73–0,88, $p < 0,001$).

příhody. V prvním roce sledování došlo ve skupině léčené evolocumabem ve srovnání s placebovou skupinou k významně nižšímu výskytu rekurentních příhod (848 vs. 1151, RR 0,74 (0,64–0,85) jakož i všech kardiovaskulárních příhod (2192 vs. 2714, RR 0,82 (95 % CI, 0,75–0,90), $p < 0,001$) (Obr. 3). Podíváme-li se, jak evolocumab přímo ovlivnil výskyt rekurentních příhod, pak bylo-li dosaženo snížení výskytu 1. příhody na HR 0,85, byla redukce rizika u následných příhod ještě větší (u 2.

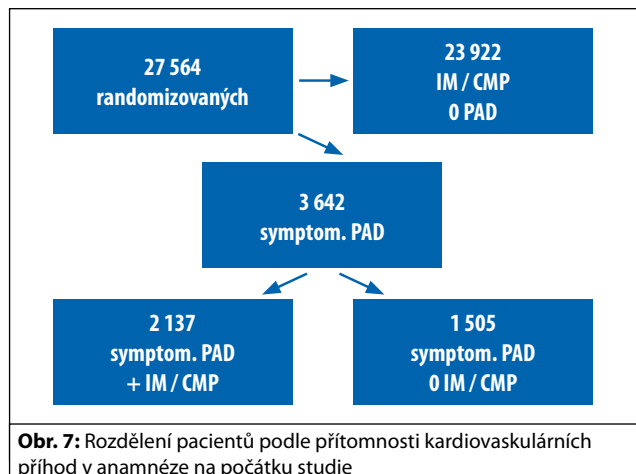
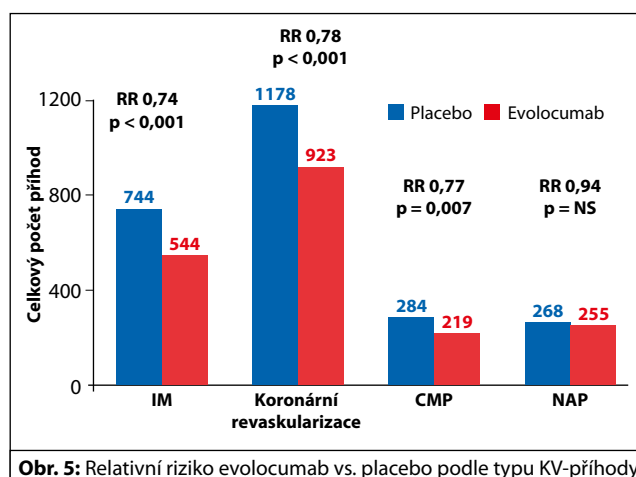


příhody HR 0,76, u 3. příhody HR 0,74 a 4. a další příhody HR 0,60 (Obr. 4). Při analýze všech kardiovaskulárních příhod podle jejich typu bylo dosaženo významného snížení u IM (RR 0,74, $p < 0,001$), koronárních revaskularizací (RR 0,78, $p < 0,001$) i CMP (RR 0,77, $p < 0,007$) (Obr. 5). U nestabilní AP byl rozdíl mezi skupinami nesignifikantní, ve studii však tento ukazatel nebyl zařazen mezi primárně sledované. Autoři studie dodatečně také hodnotili počet kardiovaskulárních příhod na 1000 pacientů, kterým bylo léčbou evolocumabem v prvních 3 letech možné předejít: u prvních příhod činilo snížení o 22/1000 pacientů, u všech příhod pak o více než dvojnásobek – 52/1000 pacientů (Obr. 6). Agresivní hypolipidemická léčba pomocí PCSK9-inhibitoru tak přináší pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním výrazný benefit.



Hypolipidemické studie vyhodnocující snížení rizika závažných kardiovaskulárních příhod (MACE) jsou prováděny převážně u pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientů s přítomnými rizikovými faktory aterosklerózy a pouze malá část prospektivních randomizovaných studií je zaměřena na aterosklerózu periferních tepen (PAD). Přitom přítomnost PAD a polyvaskulární aterosklerotické postižení je spojeno s ještě vyšším rizikem KV příhod. Zároveň u těchto pacientů dochází k nárůstu nežádoucích končetinových příhod (MALE), jako jsou akutní ischemie končetiny, urgentní revaskularizační výkon na periferních tepnách a závažná amputace.

Zastoupení pacientů s PAD ve studii ukazuje Obr. 7. Ze 27 564 randomizovaných pacientů s KV onemocněním mělo 23 922



IM nebo CMP, avšak žádnou PAD. Symptomatickou PAD vykazovalo 3 642 jedinců, z toho 2 137 mělo navíc IM nebo CMP a 1 505 pacientů pouze PAD.

Pokud se zaměříme na primární cíl studie FOURIER, pak pacienti s přítomnou PAD léčení evolocumabem měli významně nižší výskyt sledovaných příhod než pacienti s PAD, kteří dostávali placebo: s PAD 13,3 % vs. 16,8 %, HR 0,79; 95 % CI, 0,66–0,94, $p < 0,01$; bez PAD 10,5 % vs. 12,1 %, HR 0,86; 95 % CI, 0,80–0,93, $p < 0,01$. U sekundárního kompozitního cíle (KV-úmrť, IM nebo CMP) pak bylo dosaženo snížení u PAD o 27 % (9,5 % vs. 13,0 %, HR 0,73; 95 % CI, 0,59–0,91, $p < 0,01$); bez PAD 6,2 % vs. 7,6 %, HR 0,81; 95 % CI, 0,73–0,90, $p < 0,01$). Snížení absolutního rizika (absolute risk reduction – ARR) pak bylo u pacientů s PAD větší než u jedinců bez manifestace PAD: primární cíl ARR (s PAD) snížení o 3,5 % (95 % CI, 0,8–6,2 %) vs. ARR (bez PAD) 1,6 % (95 % CI, 0,7–2,5 %) a sekundární cíl ARR (s PAD) snížení o 3,5 % (95 % CI, 1,0–6,0 %) vs. ARR (bez PAD) 1,4 % (95 % CI, 0,7–2,1 %) (Obr. 8a, 8b).

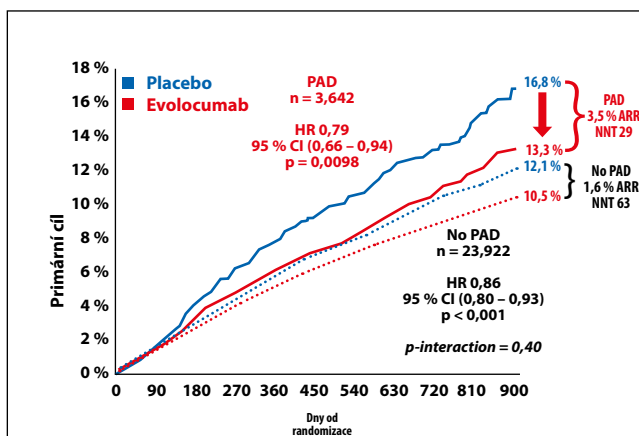
Hodnotíme-li vliv evolocumabu na vlastní končetinové příhody (MALE), pak i zde byl zaznamenán signifikantní pokles rizika v celé skupině pacientů o 42 % (0,27 % vs. 0,45 %, HR 0,58 95 % CI 0,38–0,88, $p < 0,001$) (Obr. 9).

Léčba evolocumabem také pozitivně ovlivnila kompozitní ukazatel závažné kardiovaskulární příhody MACE (KV-úmrť,

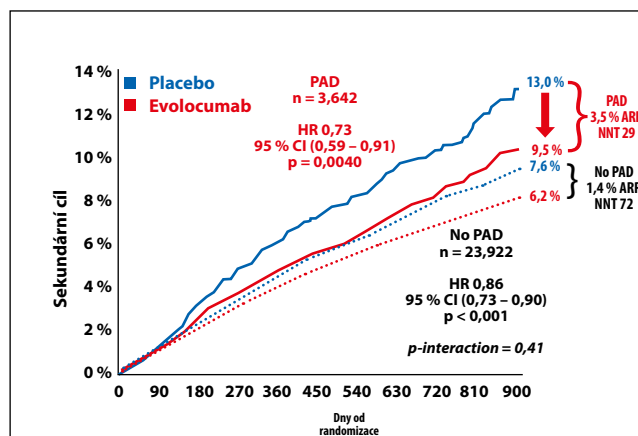
IM, CMP) společně s končetinovými příhodami (MALE). Zde došlo ke snížení rizika o 21 % (HR 0,79; 95 % CI 0,72–0,87, $p < 0,001$).

Post-IM pacienti ve studii FOURIER

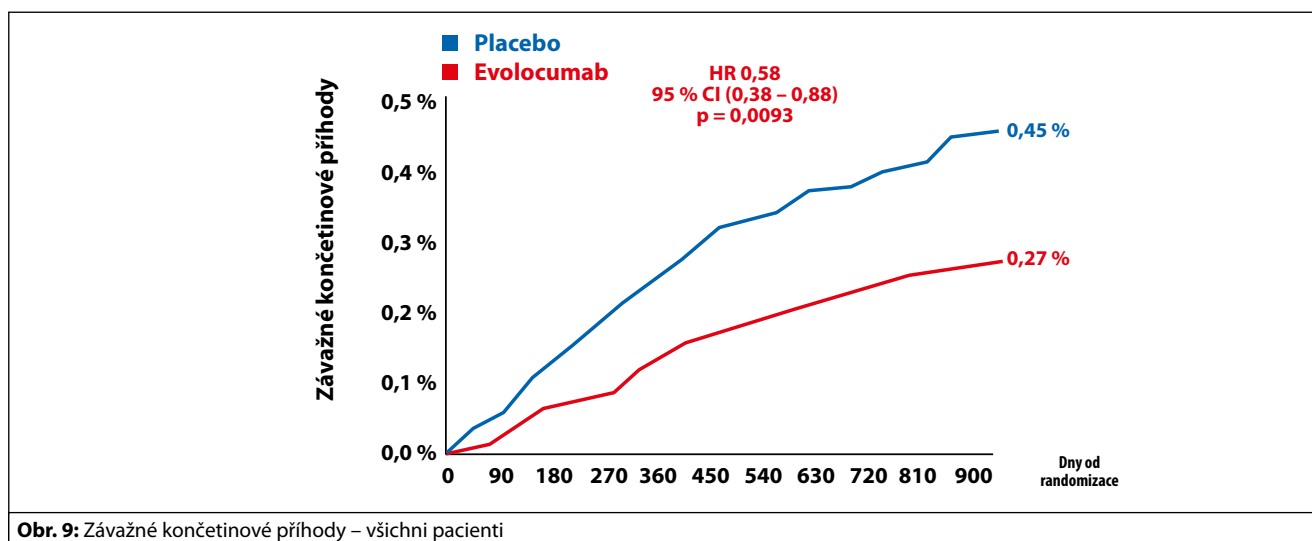
Jak ukázaly další subanalýzy, u pacientů, kteří prodělali IM, hrála významnou roli doba od posledního infarktu, počet předchozích infarktů a přítomnost mnohočetného aterosklerotického postižení. Z výsledků vyplývá, že z těchto 22 351 pacientů lépe profitovali ti, kteří prodělali IM před méně než 2 lety, ve srovnání s těmi, u kterých proběhl poslední IM dříve: snížení relativního rizika o 24 % vs. 13 % (HR 0,76; 95 % CI, 0,64–0,89, $p < 0,001$, vs. HR 0,87; 95 % CI, 0,76–0,99, $p < 0,05$) (Obr. 10). Zaměříme-li se na počet předchozích infarktů, pak pacienti s 2 a více IM dosáhli významnějšího snížení relativního rizika než pacienti s pouze 1 infarktem v anamnéze: 21 % vs. 16 % (HR 0,79, 95 % CI, 0,67–0,94, $p < 0,01$ vs. HR 0,84 (95 % CI, 0,74–0,96, $p < 0,01$) (Obr. 11). Léčba evolocumabem dále přinesla větší benefit pacientům s mnohočetným aterosklerotickým postižením: snížení relativního rizika dosahovalo až 30 % oproti skupině bez mnohočetného postižení, kde snížení dosáhlo pouze 11 % (HR 0,70 95 % CI, 0,58–0,84, $p < 0,001$ vs. HR 0,89; 95 % CI, 0,79–1,00, $p = 0,055$) (Obr. 12).



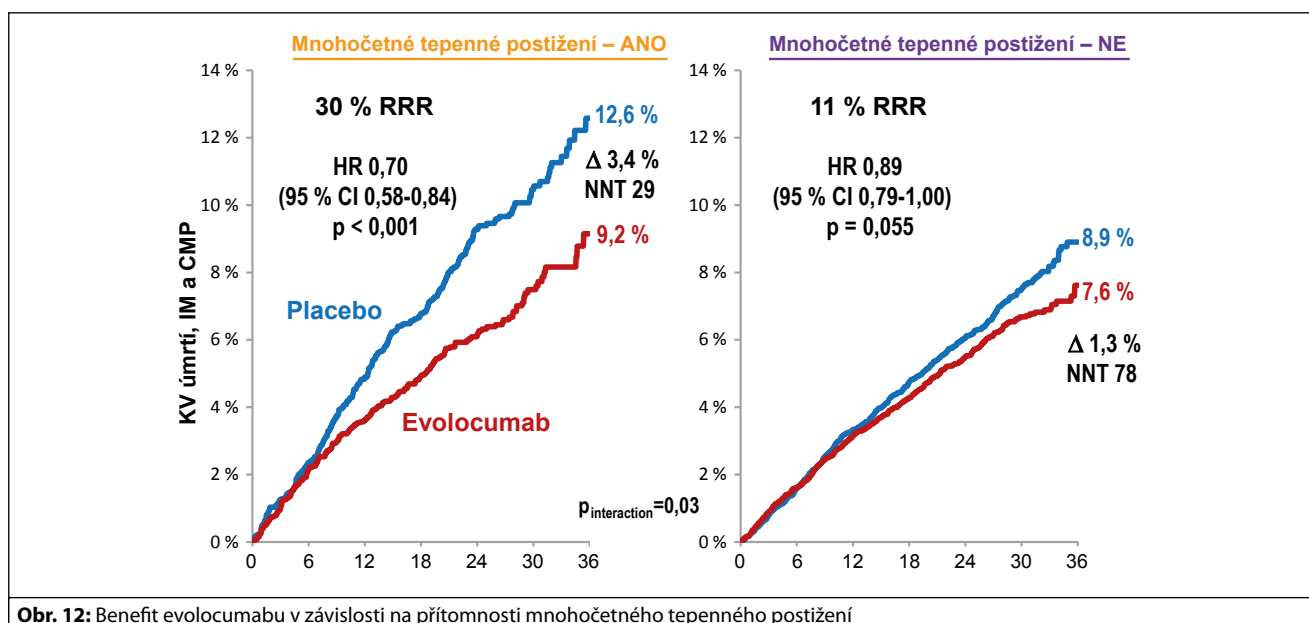
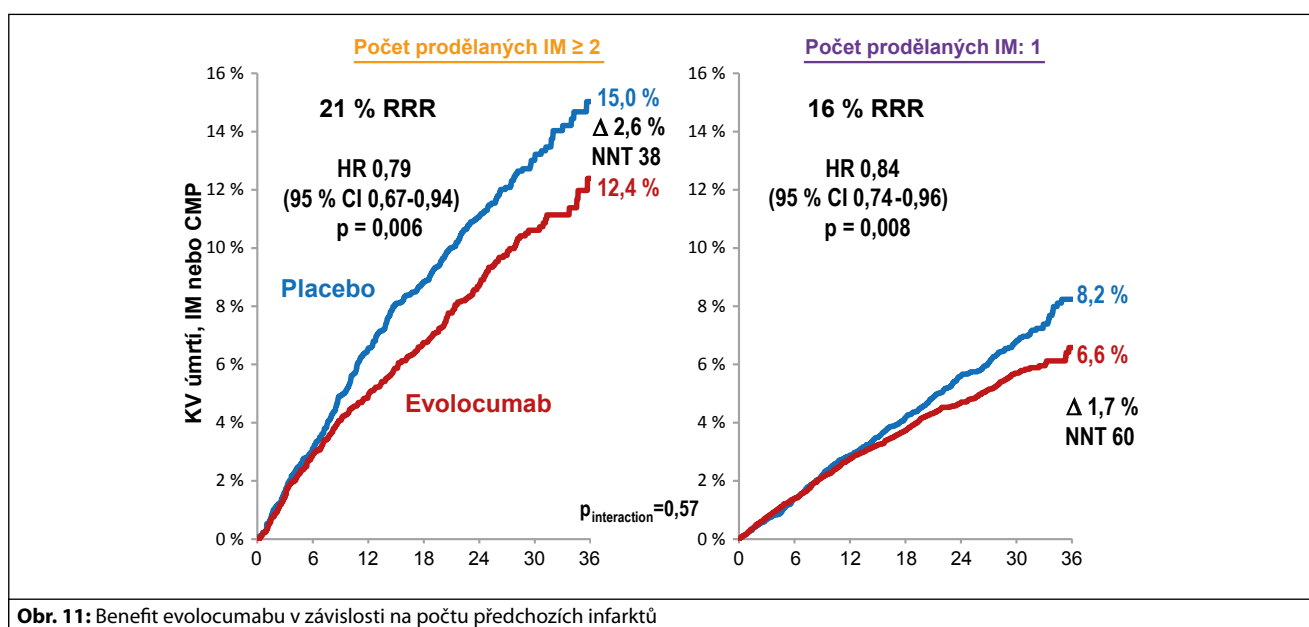
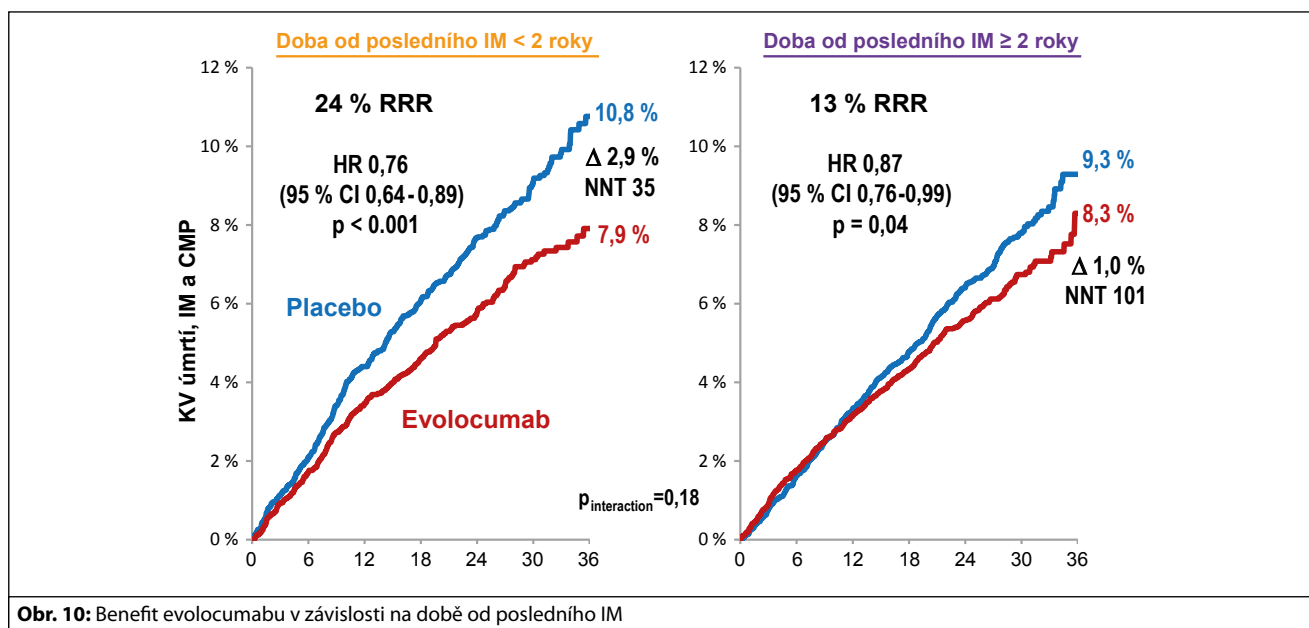
Obr. 8a: Snížení absolutního rizika u primárního cíle podle přítomnosti PAD



Obr. 8b: Snížení absolutního rizika u sekundárního cíle podle přítomnosti PAD



Obr. 9: Závažné končetinové příhody – všichni pacienti



Závěr

Výsledky vyplývající z nových analýz studie FOURIER ukazují, že léčba evolocumabem vedla k významnému snížení nejen prvních, ale i rekurentních kardiovaskulárních příhod a že během tříletého sledování bylo možné předejít dvojnásobnému počtu příhod, zahrneme-li k prvním příhodám i všechny následné. Dále bylo prokázáno, že pacienti, kteří před zařazením do studie měli v anamnéze kromě IM nebo CMP také PAD, profitovali z podávání evolocumabu více než pacienti bez PAD. U pacientů na evolocumabu došlo také k významnému snížení závažných končetinových příhod (MALE). S ohledem na přítomnost IM pak bylo dosaženo většího snížení rizika u těch pacientů, kteří prodělali v minulosti 2 a více infarktů a u kterých činila doba od posledního IM méně než 2 roky.

FOURIER je první studií, která prokázala pozitivní dopad léčby inhibitorem PCSK9 (konkrétně evolocumabem) na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality. Jak konzistentní budou tato tvrdá epidemiologická data v dlouhodobém horizontu, to ukáží až další dlouhodobé prospektivní studie. Kromě toho není zcela jasné, zda klinické účinky PCSK9 inhibitorů jsou zprostředkovány pouze snížením hladiny LDL-cholesterolu či zda se nemohou tyto léky ještě nějakým jiným mechanismem podílet např. na inhibici inflamatorního procesu uvnitř plátu. Dořešen není ani klinický význam snížení koncentrace lipoproteinu Lp(a).

LITERATURA

1. Sabatine MS., Giugliano RP, Keech AC., et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376: 1713-1722.
2. Bonaca MP., Nault P., Giugliano RP., et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients with Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2018;137:338-350.
3. Sabatine MS., De Ferrari GM., Giugliano RP., et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018; CIRCULATIONAHA. 118.034309 (Epub ahead of print).

LIPiControl: daří se zlepšovat úroveň kontroly hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v každodenní praxi?

MUDr. Martin Šatný, MUDr. Eva Tůmová, Ph.D., doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Souhrn

Riziko aterosklerotických cévních komplikací konstituují konstelace rizikových faktorů. Máme sady doporučených postupů určujících správný postup jejich ovlivnění i cíle intervencí. Přesto údaje z klinické praxe v minulosti ukazovaly, že implementace doporučení a míra dosahování léčebných cílů jsou nedostatečné. Projekt LIPiControl se zaměřil na otázku míry kontroly kardiovaskulárního rizika u osob s arteriální hypertenzí a dyslipidemií u pacientů sledovaných v ambulantní péči v České republice. Celkem bylo zařazeno 3387 pacientů ze 350 ambulantních zařízení. Přestože pacienti hodnocení v projektu byli léčeni farmakologicky antihypertenzivy a hypolipidemiky, úroveň kontroly hypertenze a dyslipidemie nebyla uspokojivá zejména u osob v kategorii velmi vysokého KV rizika. 48 % pacientů dosáhlo krevního tlaku pod 140/90 mm Hg, 50 % účastníků průzkumu mělo LDL-cholesterolemii pod 3,0 mmol/l. Ve skupině diabetiků dosahovalo léčebných cílů dyslipidemie a arteriální hypertenze pouze 19 % osob, u podskupiny v sekundární prevenci KVO to bylo jenom 14 %. Analýza farmakoterapie ukázala příznivé trendy v používání moderních kombinací antihypertenziv včetně významného zastoupení fixních kombinací (indikovány v 50–60 % případů podle jednotlivých tříd antihypertenziv). Pokračuje bohužel negativní trend nedostatečného využívání intenzivní terapie statinem či kombinace statinu s ezetimibem či fibrátem ve snaze dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Celkově průzkum LIPiControl dokumentuje zlepšující se trend kontroly hypertenze a dyslipidemie i stoupající úroveň farmakoterapie. Na druhou stranu stále našim pacientům v mnoha případech nenabízíme optimální možnou léčbu ke kontrole jejich rizik. Průzkumy jako je LIPiControl mohou sloužit jako „kontrola kvality“ a představují nezbytný základ pro zlepšení současných výsledků kardiovaskulární prevence.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, dyslipidemie, cílové hodnoty, antihypertenziva, statiny, kardiovaskulární prevence

Úvod

Hlavní modifikovatelné rizikové faktory (RF) kardiovaskulárních onemocnění (KVO) – arteriální hypertenze, dyslipidemie, kouření a diabetes mellitus – jsou dobře známy a evropské i domácí odborné společnosti pravidelně aktualizují svá doporučení, jak tyto RF účinně „krotit“ a jakých cílových hodnot dosahovat k zajištění maximálního benefitu léčených pacientů (1, 2). Prevalence RF KVO neustále narůstá a bohužel, jak ukazuje řada prací, dosahuje cílových hodnot jen malá část populace (3).

V průběhu května a června roku 2017 probíhal projekt LIPiControl mapující úspěšnost léčby arteriální hypertenze a dyslipidemie v České republice v rámci ambulantní péče. Jeho cílem bylo nejen získat základní údaje o kontrole těchto onemocnění, ale také aktuální informace o dosahování cílových hodnot krevního tlaku a LDL-cholesterolu (LDL-c) u populace hypertenziků s dyslipidemií. Kromě hlavního zaměření průzkumu se autoři průzkumu zaměřovali na mapování výskytu ostatních RF KVO.

Metodika

V každém z 350 center projektu bylo vyšetřeno 10 po sobě jdoucích pacientů se známými diagnózami arteriální hypertenze a dyslipidemie v průběhu maximálně 5 týdnů. Důvodem návštěvy nejčastěji byla plánovaná kontrola, preskripce léků, pouze v minimu případů předoperační vyšetření.

V rámci vstupního vyšetření lékař vyplnil základní demografické a epidemiologické údaje, rizikové faktory KVO, přidružená onemocnění a kompletní medikaci pacienta. Zaznamenán byl aktuální krevní tlak (měřeno po 5 minutách odpočinku vsedě) a základní antropometrické údaje. V *Tabulce 1* jsou pro názornost uvedeny definice jednotlivých RF užitých v rámci projektu LIPiControl.

Tabulka 1: Definice sledovaných rizikových faktorů	
Definice dyslipidemie (3 různé)	
1. hypercholesterolemie – LDL-c nad 1,8 mmol/l, respektive nad 2,5 mmol/l nebo 3,0 mmol/l dle kategorie kardiovaskulárního (KV) rizika	
2. hypertriglyceridemie – triglyceridy (TG) nad 1,7 mmol/l	
3. nízký HDL-cholesterol (HDL-c) – muži pod 1,0 mmol/l, ženy pod 1,2 mmol/l	
Definice pozitivní rodinné anamnézy předčasné manifestace KVO	
1. manifestace u prvostupňových mužských příbuzných ve věku 55 let a méně	
2. manifestace u prvostupňových ženských příbuzných ve věku 65 let a méně	
Definice diabetes mellitus (2 různé)	
1. alespoň 2x zachycená glykemie na lačno $\geq 7,0$ mmol/l	
2. plasmatická glykemie po jídle $\geq 11,1$ mmol/l	

Zjištěné parametry byly porovnány s doporučenými cílovými hodnotami podle aktuálně platných doporučení a byla vyhodnocena frekvence jejich dosahování (1, 2).

Základní charakteristika souboru průzkumu LIPIcontrol

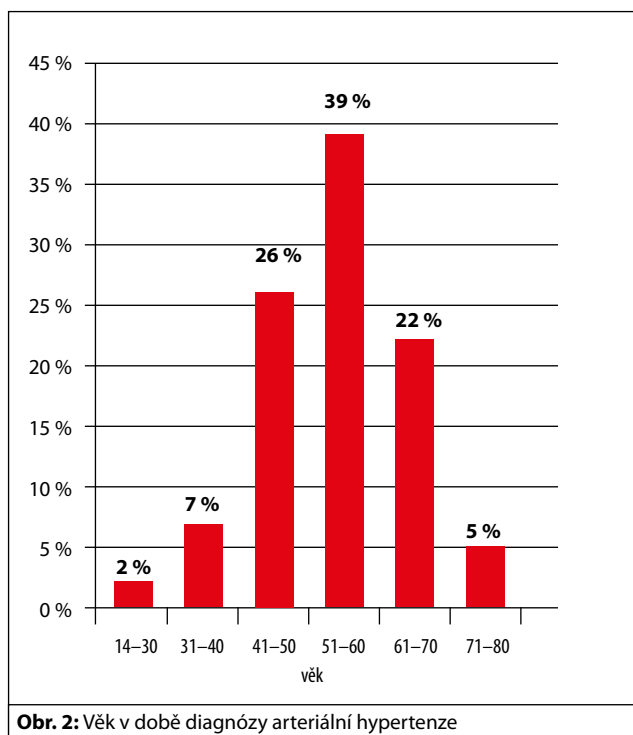
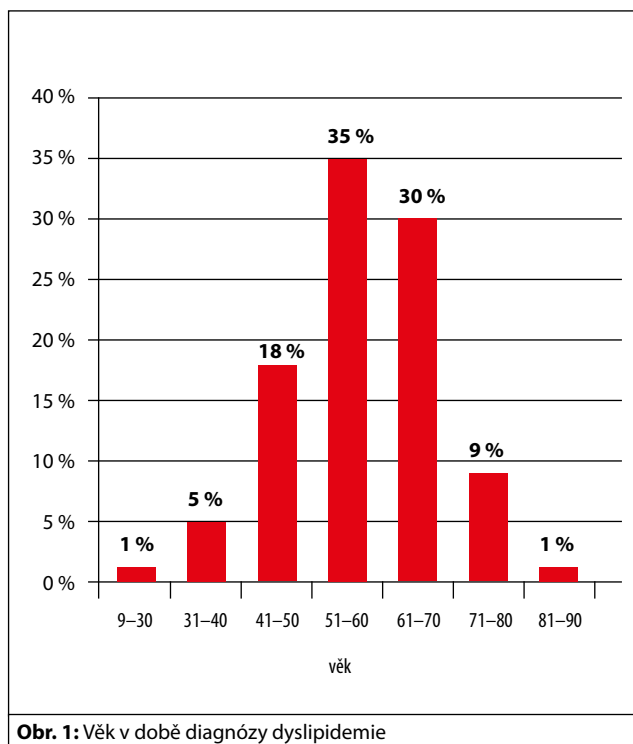
Celkem bylo vyšetřeno 3 387 dospělých pacientů, 54 % mužů a 46 % žen; jejich průměrný věk byl 66 let (maximum 97 a minimum 27 let). Prevalenci sledovaných rizikových faktorů shrnuje *Tabulka 2*. Můžeme konstatovat, že téměř třetina vyšetřené populace měla velmi vysoké kardiovaskulární riziko z důvodu přítomnosti manifestní aterosklerózy, diabetes mellitus (ve většině případů DM 2. typu), riziko dále zvyšovalo současné kuřáctví či exnikotinismus či pozitivní rodinná anamnéza předčasného KVO.

Tabulka 2: Charakteristika souboru			
Manifestní ateroskleróza	ICHS – 18 %	CMP – 7 %	jiné – 8 %
Diabetes mellitus	celkově – 36 %	DM 1. typu – 3 %	DM 2. typu – 97 %
Kouření	aktivní kuřák – 25 %	nekuřák – 57 %	exkuřák – 18 %
Albuminurie	6 %		
Pozitivní RA předčasného KVO	52 %		

Tabulka 3 demonstruje zjištěné antropometrické a laboratorní veličiny. Hodnota krevního tlaku byla ve sledované populaci s průměrem 138/81 mm Hg, průměr celkového cholesterolu (TC) byl 5,23 mmol/l, LDL-c 3,08 mmol/l, HDL-c 1,39 mmol/l a TG 1,88 mmol/l.

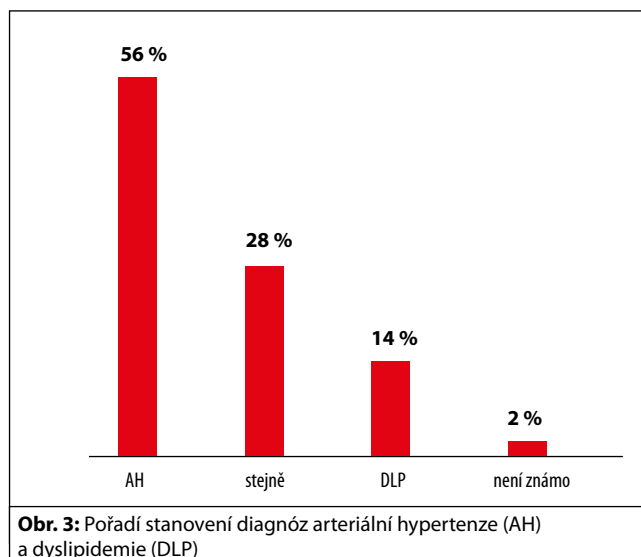
Tabulka 3: Antropometrická a laboratorní charakteristika souboru			
Parametry	Průměr	Minimum	Maximum
Hmotnost (kg)	88 ± 17	44	181
Pas (cm)	100 ± 15	60	170
BMI (kg/m²)	30 ± 5	17	67
Krevní tlak – systolický (mm Hg)	138 ± 14	90	224
Krevní tlak – diastolický (mm Hg)	81 ± 9	55	140
TC (mmol/l)	5,23 ± 1,22	2,01	11,94
TG (mmol/l)	1,88 ± 1,09	0,32	15,34
LDL-c (mmol/l)	3,08 ± 1,07	0,4	10,57
HDL-c (mmol/l)	1,39 ± 0,5	0,12	6,8

Zařazení pacienti měli arteriální hypertenze diagnostikovanou před 11 ± 7 let a dyslipidemií 8 ± 6 let. Arteriální hypertenze byla diagnostikována v průměru o 10 let dříve než dyslipidemie. Časové rozložení doby diagnózy arteriální hypertenze a dyslipidemie podle věku pacientů shrnují *Obr. 1* a *2*, které ukazují, že 65 % jedinců s arteriální hypertenzí bylo diagnostikováno ve věku 41–60 let. Stejně procento pacientů mělo dyslipidemii zjištěnou o 10 let později, tedy ve věkové kategorii 51–70 let. Ve více než v polovině případů byla dříve odhalena diagnóza arteriální hypertenze, u 28 % nemocných se jednalo o současný záchyt arteriální hypertenze i dyslipidemie, pouze 14 % vyšetřených mělo nejprve diagnostikovanou dyslipidemii (*Obr. 3*).



Pohled na základní antropometrické charakteristiky souboru ukazuje, že zařazená populace má vyšší tělesnou hmotnost a vysokou prevalenci abdominální adipozity jako samostatného RF KVO. Průměrná hodnota krevního tlaku 138/81 mm Hg je uspokojivá, avšak u osob v nejvyšší kategorii rizika (a s největší potřebou kontroly onemocnění dosahovat) bylo dosahování cílových hodnot krevního tlaku nedostatečné. Průměrná hodnota LDL-c 3,08 mmol/l odpovídá spíše datům obecné populace nežli pacientům již léčeným pro diagnózu dyslipidemie (4).

Fakt, že je arteriální hypertenze diagnostikována o 10 let dříve než je tomu v případě dyslipidemie, budí dojem, že se na druhou jmenovanou diagnózu nepomýšlí. Jak je dobře

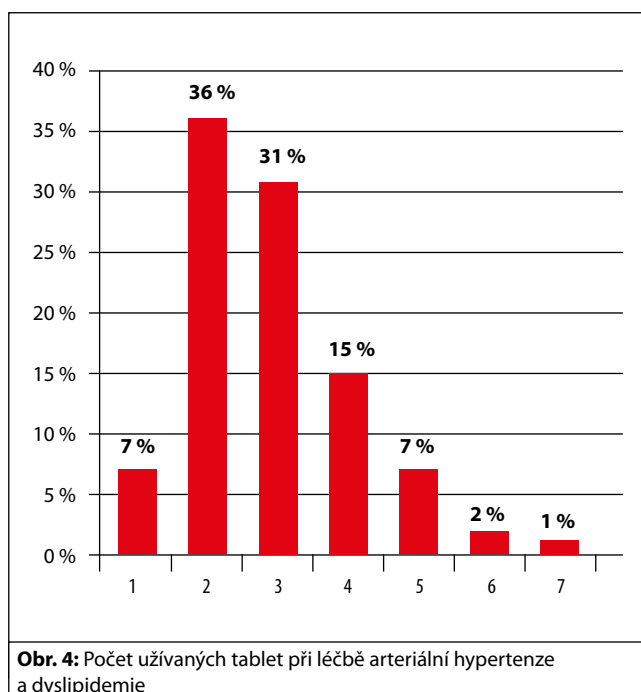


známo, dílčí RF KVO se nevyskytují ojediněle, ale typicky se kumulují. Proto je nezbytné po nich vždy aktivně pátrat. Každý pacient s diagnostikovanou arteriální hypertenzí musí mít bezpodmínečně vyšetřeno také lipidogram! Tento požadavek se ostatně opakovaně objevuje v doporučených postupech, naposledy v revizi guidelines České společnosti pro hypertenzi 2017 (1).

Léčba arteriální hypertenze a dyslipidemie v klinické realitě

Analýza léčebných postupů dokumentovala následující skutečnosti. Ke kontrole dvou hlavních hodnocených rizikových faktorů (AH a DLP) užívala většina pacientů (82 %) 2–3 tablety denně, přibližně 10 % léčených však mělo kombinaci 5–7 užívaných tablet jen pro tyto dvě sledované diagnózy (Obr. 4).

Rozbor farmakoterapie arteriální hypertenze ukázal, že 78,2 % pacientů bylo léčeno inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) s nejrozšířenějším zástupcem perindoprilem (71 %), následovaným ramiprilem



(20,4 %), lisinopriem (3,1 %), trandopriem (2,3 %) a cila-zapriem (1 %). Relativně méně pacientů mělo v chronické medikaci sartany (15 %), které byly reprezentovány zejména telmisartanem (42,1 %), dále losartanem (26,9 %), valsartanem (13,9 %), candesartanem (12,5 %) a ibresartanem (4,6 %). Druhou nejčastější třídu antihypertenziv představovaly blokátory kalciových kanálů (BKK), jež byly téměř výhradně zastoupeny amlodipinem (85,6 %), okrajově se vyskytly – nitrendipin (5,3 %), lercanidipin (3,2 %), felodipin (3,1 %) a verapamil (2,2 %). K třetí nejčastěji indikované antihypertenzní lékové skupině patřila diuretika, jež byla použita u 40,6 % léčených. Nejvíce předepisovaným diuretikem se stal indapamid (52,3 %), po něm následoval hydrochlorothiazid (20,6 %) a furosemid (12,3 %). Kombinace amilorid s hydrochlorothiazidem byla indikována u 9,7 % pacientů, zatímco spironolakton jen u 3 %. Více než třetina (34,8 %) pacientů byla léčena betablokátory (BB) a to skoro shodně metoprololem (37,8 %) a bisoprololem (31,6 %). V menší míře se pak využíval betaxolol (13,2 %), nebivolol (10,3 %) a atenolol (3,1 %). Okrajově využívanou lékovou skupinou byla tzv. centrálně působící antihypertenziva (9 %), mezi nimiž nacházel své uplatnění rilmenidin (56,3 %), moxonidin (34 %), urapidil (6,9 %) a methyldopa (1,6 %).

Autoři projektu LIPIcontrol se při hodnocení antihypertenzní medikace zabývali také otázkou využití fixních kombinací v běžné klinické praxi. Pro názornost je v Tabulce 4 uvedeno zastoupení nejčastěji užívaných antihypertenziv s četností jejich užití v monoterapii, respektive ve fixní kombinaci.

Tabulka 4: Využití jednotlivých antihypertenziv v monoterapii, respektive fixní kombinaci

Preparát	Monoterapie	Fixní kombinace
ACE inhibitory	39,5 %	60,5 %
Sartany	50 %	50 %
Blokátory kalciového kanálu	39,5 %	60,5 %
Diuretika	48,6 %	51,4 %
Betablokátory	97,8 %	2,2 %

Při evaluaci medikací vyšetřených pacientů je patrné, že majoritní postavení v léčbě arteriální hypertenze mají ACEi, což je zcela v souladu s aktuálními doporučenými postupy. Nejčastěji užívanou molekulou byl perindopril, jež má robustní data jak v primární, tak sekundární prevenci KVO, a patří dlouhodobě k nejoblíbenějším antihypertenzním léčivům. Výrazně menší zastoupení další lékové skupiny inhibující aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) – sartanů – naznačuje, že jsou využívány zejména v situacích, kdy ACEi nelze použít z důvodu intolerance (jakkoli údaje o důvodech použití ACEi resp. sartanu nebyly v rámci průzkumu LIPIcontrol shromažďovány). Inhibice systému RAAS zlepšuje endoteliální dysfunkci, příznivě ovlivňuje poddajnost a roztažnost cév a zpomaluje růst aterosklerotických plátů (5, 6). V této souvislosti nelze opomenout ani úlohu bradykininu, který většinou spojujeme výhradně s nežádoucími účinky ACEi. Bradykinin, jehož degradaci ACEi snižují, působí dilataci cévního

řečiště, a to jednak přímo, jednak díky zvýšení biologické dostupnosti oxidu dusnatého. Těmito mechanismy bradykinin zlepšuje endoteliální dysfunkci a potencuje vlastní působení ACEi (7).

Podobné údaje o ovlivnění cévní stěny a regulaci její funkce máme kromě inhibitorů RAAS také pro BKK (8). Doporučení pro kombinační léčbu ACEi a BKK vychází zejména ze dvou velkých studií – ASCOT a ACCOMPLISH, které jasně ukázaly benefit této léčebné strategie. Studie ASCOT se stala „naprostou klasikou“ zabývající se redukcí KV rizika při současné intervenci AH a DLP. Poprvé doložila, že kombinační léčba ACEi (perindopril) a BKK (amlodipin) nabízí lepší výsledky než v té době referenční kombinace BB (atenolol) s thiazidovým diuretikem (bendroflumethiazid). Pacienti, kteří byli léčeni výše zmíněnou kombinací ACEi+BKK, dosáhli snížení relativního rizika cévní mozkové příhody (fatální i nefatální) o 23 % a relativního rizika koronárních příhod o 13 % a výčetem pozitiv bychom mohli pokračovat (9). Studie ACCOMPLISH srovnávala vliv kombinační antihypertenzní medikace (kombinace ACEi+BKK vs. ACEi+hydrochlorothiazid) na „KV výstupy“, kdy primárním sledovaným cílem byla KV mortalita a morbidita definovaná jako nefatální IM, nefatální iktus, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, revascularizace myokardu či resuscitace pro srdeční zástavu. Ve skupině pacientů léčených kombinací ACEi+BKK došlo ke snížení primárního sledovaného ukazatele o statisticky významných 20 % (10). V roce 2010 byla publikována studie EUROPA CCB, která se zabývala otázkou KV benefitu přidání BKK k ACEi u pacientů v sekundární prevenci ICHS ve srovnání s placebem. Současná léčba BKK a ACEi snížila celkovou mortalitu o 46 %, výskyt primárního složeného cíle (KV mortalita, nefatální IM, resuscitace srdeční zástavy) o 35 %, KV mortalitu o 41 % a v neposlední řadě také riziko infarktu myokardu o 28 % (11). Při hodnocení výsledků si připomeňme, že šlo o následnou analýzu a nikoliv o randomizované sledování pacientů.

Diuretika představovala v projektu LIPiControl třetí nejčastěji užívanou možnost antihypertenzivní léčby. Dominantní postavení zaujal indapamid, který má přesvědčivá data z klinických studií a s výhodou jej lze využít pro jeho výrazný efekt na snižování krevního tlaku zejména v kombinační terapii (12–14). Jeho dalšími výhodami jsou dlouhý biologický poločas či metabolická neutralita. Projekt LIPiControl dokumentoval, že diuretika tvoří běžnou součást troj- a více kombinací v léčbě arteriální hypertenze, což ostatně odpovídá i doporučeným postupům, podle kterých mají být právě thiazidová/thiazidům podobná diuretika v těchto situacích indikována.

V pořadí zastoupení se betablokátory objevují v průzkumu LIPiControl na čtvrtém místě. Výsledky výše komentovaných (a dalších) studií odsunuly tuto třídu antihypertenziv z prvního místa v léčbě arteriální hypertenze, jejich neoddiskutovatelné místo však nadále nacházíme u hypertoniků s ICHS a/nebo srdečním selháním. Ve sledované populaci užívala betablokátory přibližně třetina nemocných a jednalo se výhradně o novější preparáty – metoprolol a bisoprolol. V dříve publikovaných studiích byl uváděn negativní vliv dlouhodobého užívání BB na glukózový a lipidový metabolismus, ale tato data pocházejí zejména ze srovnání s atenolem s relativně nevýhodnými

farmakologickými vlastnostmi (kratší biologický poločas, nižší kardioselektivita). I poslední velká metaanalýza sledující význam betablokátorů jako antihypertenziv uzavírá, že z důvodů většinového zastoupení atenololu jako reprezentanta třídy BB v řadě klinických studií není možno činit definitivní závěry (15). V každém případě moderní betablokátory do portfolia léčby hypertenze bezpochyby patří, zejména splňuje-li léčený některou z vyjmenovaných podmínek podporujících jejich použití (1).

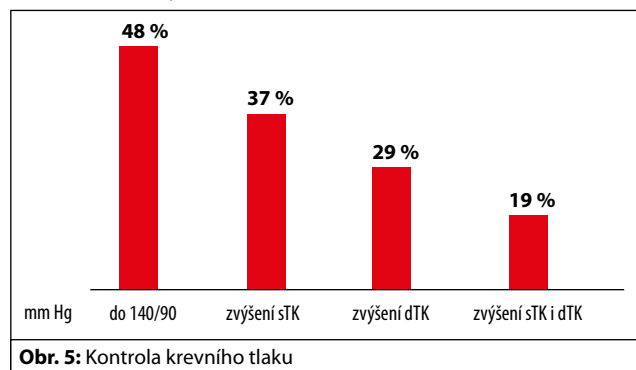
Nejmenší zastoupení měla v populaci průzkumu LIPiControl centrální antihypertenziva, což odpovídá jejich postavení v doporučených postupech.

Z přehledové *Tabulky 4* vyplývá, že využití fixních kombinací antihypertenziv se těší relativně velké oblibě. Preferenčně jsou v této formě indikovány kombinace ACEi s BKK (shodně v 60,5 %), respektive s diuretiky. Naproti tomu BB jsou téměř výlučně užívány v samostatných tabletách, což lze vysvětlit i velmi omezeným počtem dostupných fixních kombinací obsahujících právě BB.

Z metaanalýz provedených studií bylo doloženo, že podávání léků v kombinaci, zejména pak fixní, je až 1,5x účinnější než v samostatných tabletách (16). Nemocní užívající fixní kombinace mají lepší adherenci a perzistenci k léčbě, zvyšuje se i efekt léčby, která je ve finále i méně nákladná. Jak uvádějí poslední verze doporučených postupů, využití fixních kombinací by mělo být co největší nejen u arteriální hypertenze, ale i u pacientů s dyslipidemií či diabetes mellitus (1,2).

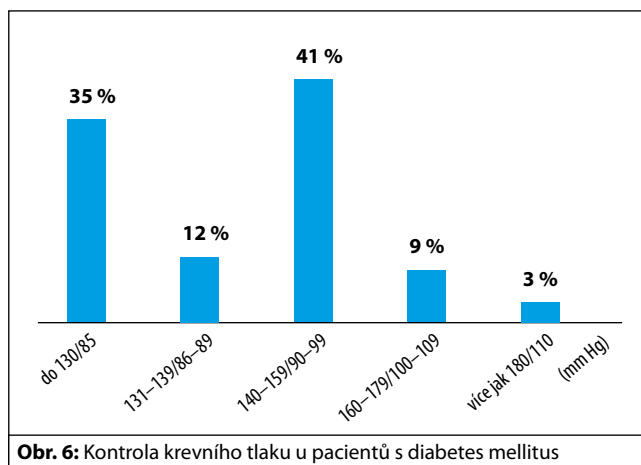
Jaká je aktuální kontrola hypertenze a dyslipidemie v ambulantní praxi?

Celkově 48 % hypertoniků mělo krevní tlak pod základní úrovní (tj. < 140/90 mm Hg), u 37 % probandů byla zaznamenána vyšší hodnota systolického tlaku, u 29 % tlaku diastolického a cca u pětiny byl zvýšen jak systolický, tak i diastolický krevní tlak (*Obr. 5*).



28 % nemocných s arteriální hypertenzí a dyslipidemií nemělo pod kontrolou ani jeden z těchto hlavních rizikových faktorů. Tradičně horší byla situace velmi vysoce KV rizikových pacientů s diabetes mellitus 2. typu, u nichž platí nižší cílové ukazatele. Cílové hodnoty LDL-c pod 2,6 mmol/l, respektive krevního tlaku pod 130/85 mm Hg bylo dosaženo jen ve 42 %, respektive 35 % případů (viz *Obr. 6*).

Nejhorší byla kontrola rizik u nemocných se známým aterosklerotickým postižením, u nichž je nutná intenzivní hypolipidemická léčba k cílové hodnotě LDL-c pod 1,8 mmol/l. Ta byla dosažena pouze u 14 % vyšetřených. Významně lepší se jeví kontrola arteriální hypertenze,

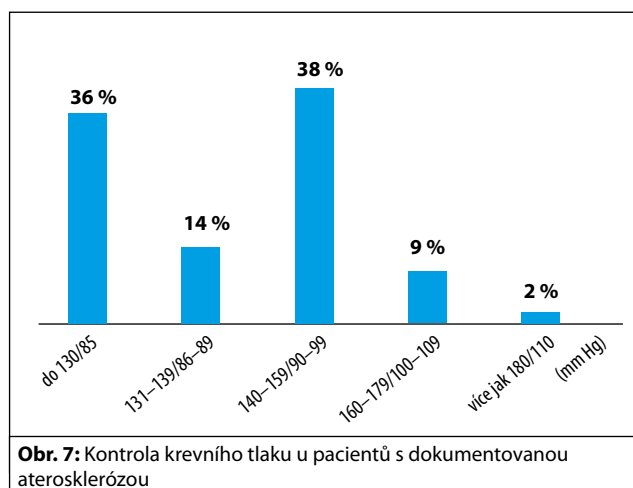


které dosáhla polovina sledovaných osob. Na druhé straně můžeme zvolit pohled pesimisty – druhá polovina těchto velmi vysoce rizikových pacientů stále zůstává mimo stanovené cíle (Obr. 7).

Výsledky studie LIPIcontrol prakticky kopírují zjištění studie EUROASPIRE (17). Jakkoli populace i systém sledování se samozřejmě liší, podíly uspokojivě kompenzovaných velmi vysoce rizikových pacientů zůstávají nápadně podobné. Kontrola hypertenze dosahuje přibližně 50 % v obou sledováních, dosažení cílové hodnoty LDL-c se však nadále nedaří.

Závěr

Studie LIPIcontrol si kladla za cíl zhodnotit úroveň dosahování léčebných cílů s nemocných s arteriální hypertenzí a dyslipidemií sledovaných v podmínkách



ambulantní péče. U více než 50 % studované populace byl naměřen krevní tlak vyšší než 140/90 mm Hg, u necelé poloviny pak LDL-c nad 3 mmol/l. Pouze 19 % nemocných ve velmi vysokém KV riziku mělo oba tyto hlavní RF KVO pod kontrolou, ačkoliv jsou to právě oni, kteří by měli z intenzivní a komplexní léčby největší benefit. Pozitivním zjištěním studie LIPIcontrol může být fakt, že jsou v léčbě arteriální hypertenze preferovány moderní preparáty s minimem nežádoucích účinků. Současně byl také vysledován pozitivní trend užívání kombinací terapie, častěji té fixní, což dokumentuje dobrou penetraci doporučených postupů do běžné klinické praxe.

Poděkování: Děkujeme všem kolegům, kteří se podíleli na sběru dat v průzkumu LIPIcontrol.

Organizace sběru dat byla podpořena společností Servier.

LITERATURA

- Widimský J. et al., Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a KV prevence 2018, 7: 1-20.
- Vrablík M, Pitha J, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. AtheroRev 2017; 2(3): 185-193.
- Šnejdrová M, Češka R, Jeníčková-Žďárská D et al. Terapie diabetiků hypolipidemiky a antihypertenzivy v České republice: poznámky k datům VZP. Vnitř Lék 2015; 61(Suppl 3): 30-37.
- Cífková R, Škodová Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis 2010; 211: 676-681.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. Hypertension 2006 Jul; 48(1):80-6.
- Bruining N, de Winter S, Roelandt JR et al. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. Coron Artery Dis 2009; 20(6): 409-14.
- Golias Ch, Charalampopoulos A, Stagikas D et al. The kinin systém – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin systém – bradykinin. Hippokratia 2007; 3: 124-128.
- Vrablík M. Hypolipidemika jak je neznáte. Hypertenze a KV prevence 2013, 2: 54-57.
- 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 AngloScandinavian Cardiac Outcomes TrialBlood Pressure Lowering Arm (ASCOTBPLA): a multi-centre randomised controlled trial. Lancet. 2005, 366: 895906.
- Jamerson K, Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. New England Journal of Medicine. 2008, 359(23), 2417-2428.
- Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J., Simoons M.L. et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. American Heart Journal 2010, 159(5), 795-802.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. New England Journal of Medicine . 2008, 358(18), 1887-1898.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): Lancet 2007; 370: 829-840. 13.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2007; 370: 1033-1041.
- Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 20;1:CD002003. doi: 10.1002/14651858.CD002003.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 713-719.
- Rosolová H, Nussbaumerová B, Mayer O Jr et al. Success and failure of cardiovascular disease prevention in Czech Republic over the past 30 years. Czech part of the EUROASPIRE I-IV surveys. Physiol Res. 2017 Apr 5;66(Supplementum 1):S77-S84.

Studie REMOVAL: kardiovaskulární a metabolické účinky metforminu u pacientů s diabetem 1. typu

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Úvod

Základními terapeutickými prostředky pro léčbu diabetu mellitu (DM) 1. typu jsou inzulín a jeho analogy. Přesto je určitá část těchto nemocných léčena i jinými antidiabetiky. Nedávno byla publikovaná analýza téměř 50 000 pacientů z německo-rakouského a amerického registru, která zjistila, že adjuvantní antidiabetickou léčbou bylo léčeno 1,6 % resp. 5,4 % jedinců, přičemž nejčastěji se k inzulínu přidával metformin (1,3 % resp. 3,5%) (1). Ve Skotsku se metforminem údajně léčí až 15 % dospělých s DM 1. typu (2). Důvodem k adjuvantní terapii je fakt, že více než 30 % těchto nemocných není dobře kompenzovaných (3). Vzhledem k tomu, že klinická a experimentální data ukazují, že značná část jedinců s DM 1. typu (až 60 %) má nějaké projevy inzulínové rezistence (4), je přidání metforminu logickou volbou. Metaanalýza, která zařadila 9 převážně krátce trvajících, heterogenních studií (celkem 192,8 pacientoroků) zjistila, že léčba metforminem byla u diabetiků 1. typu spojena s redukcí dávky inzulínu, glykovaného hemoglobinu (HbA1c), hmotnosti i hladiny celkového cholesterolu (5). Proto současná guidelines Americké diabetologické asociace (ADA) doporučují zvážit jeho přidání s cílem zlepšit glykemickou kontrolu a redukovat dávky inzulínu u diabetiků 1. typu s nadváhou či obezitou (6), i když se jedná o tzv. off-label indikaci. Vzhledem k tomu, že některé studie u jedinců s diabetem 2. typu prokázaly, že metformin snižuje riziko kardiovaskulárních chorob (7,8,9,10), dá se předpokládat také podobný efekt i u nemocných s diabetem 1. typu.

Design, metodologie studie

V loňském čísle časopisu *Lancet Diabetes & Endocrinology* byly publikovány výsledky zatím nejrozsáhlejší studie sledující kardiovaskulární a metabolické účinky metforminu u pacientů s diabetem 1. typu – REMOVAL (2). Šlo o dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení prováděné ve 23 centrech pěti zemí, do kterého byli zařazeni nemocní ve věku 40 let a starší. Všichni měli diabetes 1. typu nejméně 5 let a alespoň tři z deseti specifických kardiovaskulárních rizikových faktorů: body mass index (BMI) ≥ 27 kg/m²; HbA1c > 64 mmol/mol; prokázané kardiovaskulární onemocnění (KVO); rodinná anamnéza KVO; kouření; mikroalbuminurie; odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) < 90 ml/min 1,73 m²; hypertenze; dyslipidemie; a/nebo trvání diabetu > 20 let). Byl jím podáván metformin 1000 mg dvakrát denně nebo placebo.

Primárním cílem studie bylo posoudit nárůst průměrné tloušťky intimy medie vzdálené stěny společné karotidy (cIMT), která byla měřena každoročně během tří let. Sekundárními cíli byly změny HbA1c (podle DCTT analýzy), LDL-cholesterolu (LDL-c), eGFR, dále vznik mikroalbuminurie, vznik či progresi retinopatie, změny hmotnos-

ti, dávky inzulínu a vazomotorické funkce endotelu. Ta byla stanovena v několika centrech (na začátku studie, za 12 a 36 měsíců) formou indexu reaktivní hyperemie (RHI) pomocí zařízení EndoPAT. Jako terciární cíle byly definovány – výskyt hypoglykemií, spokojenost s léčbou, biochemické markery endotelové dysfunkce (tkáňový aktivátor plasminogenu, sE-selectin a sICAM-1 – ty však nebyly zahrnuty do citované publikace (2)), dále hladiny vitamínu B₁₂ a také nárůst maximální cIMT.

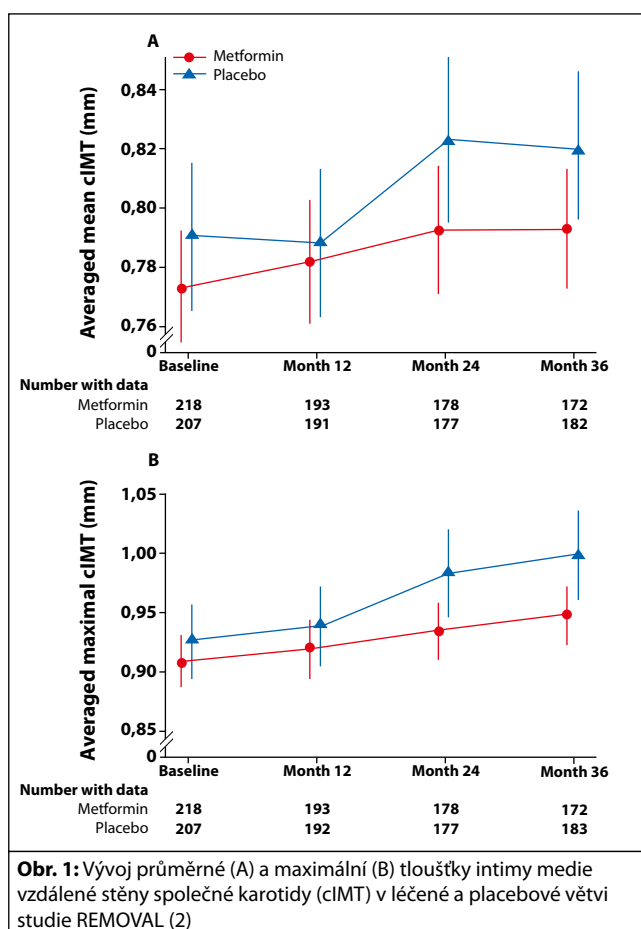
Hlavní výsledky

Randomizováno bylo celkem 428 diabetiků 1. typu (průměrný věk byl 55,5 let, trvání diabetu 33,8 let, BMI 28,5 kg/m² a HbA1c 8,05 %). 219 účastníků bylo alokováno k léčbě metforminem, 209 bralo placebo. Změny průměrné cIMT a maximální cIMT v léčené a placebové větvi ukazuje Obr. 1. Rozdíl v průměrné cIMT (-0,005 mm za rok, metformin vs placebo) statisticky významný nebyl. Nicméně maximální cIMT narůstala v léčené větvi signifikantně pomaleji (rozdíl -0,013 mm za rok). Léčba metforminem vedla také ke statisticky významnému poklesu hmotnosti (-1,17 kg), LDL-c (-0,13 mmol/l) a signifikantně menšímu poklesu eGFR (+4,00 ml/min 1,73 m²). Nebyly zaznamenány rozdíly ve vzniku či progresi retinopatie a RHI. Metformin také neměl vliv na kontrolu hypertenze.

Ačkoli po 3 měsících došlo k signifikantnímu poklesu HbA1c (-0,24 % dle DCCT), za dalších 33 měsíců byly hodnoty HbA1c téměř stejné jako u jedinců bez metforminu (-0,13 % dle DCCT). Ve větvi léčené metforminem došlo po šesti měsících k mírnému snížení dávky inzulínu vztahované na tělesnou hmotnost, které se udržovalo i během následujícího období. Nebyly zjištěny žádné rozdíly ve výskytu hypoglykemií. Avšak nemocní léčení metforminem častěji přerušili léčbu (27 % vs 12 %), a to hlavně kvůli nežádoucím účinkům. Také byl u nich ve větší míře zaznamenán deficit vitamínu B₁₂ (12 % vs 5 %), což potvrzuje nutnost monitorace hladin vitamínu B₁₂ u pacientů dlouhodobě léčených metforminem.

Autoři komentují výsledky studie v kontextu již zmíněného doporučení ADA pro použití metforminu u nemocných s diabetem 1. typu – viz výše. Podle nich výsledky studie REMOVAL nepodporují stanovisko, že metforminu dlouhodobě zlepšuje kontrolu glykemie u těchto jedinců. Na druhou stranu studie nepřinesla ani argumenty pro omezení jeho užívání u osob, které mají nadváhu nebo obezitu a navíc analýza terciárního cíle (zpomalení nárůstu maximální cIMT) naznačuje, že širší užívání metforminu může být u nemocných s diabetem 1. typu opodstatněné pro redukcí rizika KVO.

Výsledky studie REMOVAL byly tedy určitým zklamáním, zejména pokud se týká využití metforminu pro lepší kom-



penzaci diabetiků 1. typu. Některá data ukazují, že větší efekt na glykemickou kontrolu, redukci hmotnosti a snížení spotřeby inzulinu u těchto jedinců mohou mít agonisté GLP-1 receptorů (11) a glifloziny (12). Zatím se však jednalo pouze o metaanalýzy krátkých nehomogenních sledování a není jasné, zda tento efekt bude dlouhodobý a zda jejich podávání povede u diabetiků 1. typu také k poklesu kardiovaskulárních příhod.

Kardiovaskulární efekt metforminu u diabetu

Efekt metforminu na kardiovaskulární riziko diabetiků je v poslední době hodně diskutován. Ve zmíněné studii REMOVAL nedošlo při jeho podávání k ovlivnění nárůstu průměrné cIMT. Ta byla zvolena primárním cílem hlavně proto, že jde o parametr s lepší reprodukcibilitou a nižší inter-individuální variabilitou než maximální cIMT (13). Naopak tento parametr signifikantně ovlivněný léčbou metforminem byl. I když šlo až terciární cíl studie, může maximální cIMT lépe odrážet progresi aterosklerózy karotických tepen, protože zahrnuje pokročilejší cévní léze, včetně lokálních aterosklerotických plátů (14). Možné ovlivnění aterosklerotického procesu metforminem bylo v této studii nezávislé na glykemické kontrole a dává se do souvislosti s mírným poklesem LDL-c a hmotnosti (2). Mechanismus, pomocí kterého metformin ovlivňuje lipidové spektrum, není přesně znám. Kromě snížené nabídky glukózy a volných mastných kyselin do jater může být syntéza cholesterolu ovlivněna také AMPK (AMP-aktivovanou proteinkinázou) zprostředkovanou inhibicí acetyl-CoA karboxylázy (15). Mezi další anti-aterogenní účinky metforminu lze zařadit jeho protizánětlivé působení (16), zlepšení

funkce endotelu a redukce některých protrombogenních faktorů (17). Je otázkou, do jaké míry jsou tyto účinky klinicky významné, a bude třeba dalších prospektivních studií, které by u diabetiků 1. typu zhodnotily efekt metforminu nejen na cIMT, ale také na výskyt kardiovaskulárních příhod a jejich mortalitu.

Je zajímavé, že ačkoliv je metformin základním lékem diabetu 2. typu, důkazy o jeho kardiovaskulární protektivě nejsou úplně konzistentní. Pozitivní efekt byl zaznamenán zejména ve studii UKPDS a v následném desetiletém sledování účastníků, u kterých došlo k signifikantnímu poklesu případů náhlé smrti, infarktů myokardu a kardiovaskulární mortality (7,8). Avšak těch, kteří byli alokováni do skupiny s metforminem, bylo relativně málo (jen 342 účastníků). Řada retrospektivních analýz observačních studií také potvrdila, že metformin snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod. Nicméně u většiny z nich byly komparátorem deriváty sulfonylurey (SU), takže není jasné, zda metformin zlepšil, nebo deriváty SU zhoršily kardiovaskulární riziko (17). I v prospektivní studii *Honga et al.* metformin u diabetiků 2. typu ($n = 304$) s ICHS ve srovnání s glipizidem vedl k redukci hlavních kardiovaskulárních příhod (10). A další menší ($n = 390$) prospektivní studie ukázala, že přidání metforminu u nemocných s DM 2. typu léčených inzulinem vede ke snížení rizika makrovaskulárních komplikací (9). Na druhou stranu čtyři velké metaanalýzy, které zahrnují tisíce jedinců léčených metforminem, jeho jednoznačné ovlivnění výskytu KVO a mortality diabetiků 2. typu nepotvrdily (18,19,20,21). Také výsledky studií, které sledovaly efekt metforminu na cIMT u nemocných s DM 2. typu, nebyly jednoznačné. Dvě menší studie japonských autorů zjistily, že signifikantně snižuje nárůst cIMT (22,23). Další dvě (skotská studie CAMERA (24) a dánská studie CIMT (25)) vliv metforminu na ovlivnění progresu cIMT nepotvrdily. Podle některých interpretací mohl být efekt metforminu na cIMT minimalizován léčbou statiny (17). S napětím se očekávají výsledky probíhajícího prospektivního hodnocení GLINT, ve kterém bude randomizováno okolo 12900 vysoce rizikových jedinců s prediabetem. Primárním složeným endpointem bude vliv metforminu na výskyt hlavních kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulárních úmrtí, nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod) (26). Půjde o zatím největší prospektivní studii s kardiovaskulárními výstupy u nemocných léčených metforminem. Výsledky se dají očekávat nejdříve v roce 2020.

Závěr

Studie REMOVAL ukázala, že užívání metforminu u jedinců s diabetem 1. typu zřejmě dlouhodobě nevede k lepší glykemické kontrole. Je však spojeno s mírnou redukcí hmotnosti a LDL-cholesterolu a může tak snižovat jejich kardiovaskulární riziko. Léčba metforminem byla nicméně zatížena vyšším výskytem nežádoucích účinků zejména na gastrointestinálních a rizikem vývoje deficitu vitamínu B₁₂. Kardiovaskulární přínos metforminu je nadále studován a také u diabetiků 1. typu bude potřeba dalších studií, které by zhodnotily jeho efekt nejen na cIMT, ale i na výskyt kardiovaskulárních příhod a na mortalitu nemocných.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

- Lyons SK, Hermann JM, Miller KM, et al. Use of Adjuvant Pharmacotherapy in Type 1 Diabetes: International Comparison of 49,996 Individuals in the Prospective Diabetes Follow-up and T1D Exchange Registries. *Diabetes Care* 2017; 40:e139-e140.
- Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al.; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:597-609.
- McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, et al. Glycaemic control of type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med* 2015; 32:1036-1050.
- Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2015; 64:1629-1639.
- Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53:809-820.
- American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care* 2017; 40(suppl 1):S1-S135.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
- Kooy A, de Jager J, Leher P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169:616-625.
- Hong J, Zhang Y, Lai S, et al.; SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36:1304-1311.
- Wang W, Gao Y, Chen D, et al. Efficacy and safety of incretin-based drugs in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 129:213-223.
- Chen J, Fan F, Wang JY, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7:44128.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34:290-296.
- Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000087.
- Chaudhuri A, Dandona P. Effects of insulin and other antihyperglycaemic agents on lipid profiles of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:869-879.
- Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res* 2016; 119:652-665.
- Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015; 36:2288-2296.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168:2070-2080.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:221-228.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9:e1001204.
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60:1620-1629.
- Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, et al. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64:225-228.
- Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or glimepiride, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:1906-1913.
- Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:116-124.
- Lundby-Christensen L, Tarnow L, Boesgaard TW, et al. Metformin versus placebo in combination with insulin analogues in patients with type 2 diabetes mellitus-the randomised, blinded Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. *BMJ Open* 2016; 6:e008376.
- <https://www.dtu.ox.ac.uk/GLINT/overview.php>.

Terapeutická účinnost empagliflozinu u diabetiků 2. typu s přítomným kardiovaskulárním onemocněním a chronickým onemocněním ledvin

prof. George Grunberger, MD, FACP, FACE

Grunberger Diabetes Institute, Bloomfield Hills, Michigan, USA

Úvod

Celosvětově postihuje chronické onemocnění ledvin (CKD) dle odhadů okolo 10 % populace. Mezi diabetiky 2. typu však prevalence dosahuje až 40 %, přičemž histopatologickým podkladem je postižení glomerulů se sníženou filtrační schopností a rozvojem albuminurie. Současně je známo, že úměrně klesající činnosti ledvin se nepřímou zvyšuje kardiovaskulární riziko – kardiovaskulární příhody jsou nejčastější příčinou úmrtí u nemocných s CKD. Kromě toho rovněž výrazná albuminurie, jakožto ukazatel poškození ledvin, je spojována se zvýšenou kardiovaskulární i celkovou mortalitou, a to nezávisle na aktuální hodnotě eGFR i diabetu.

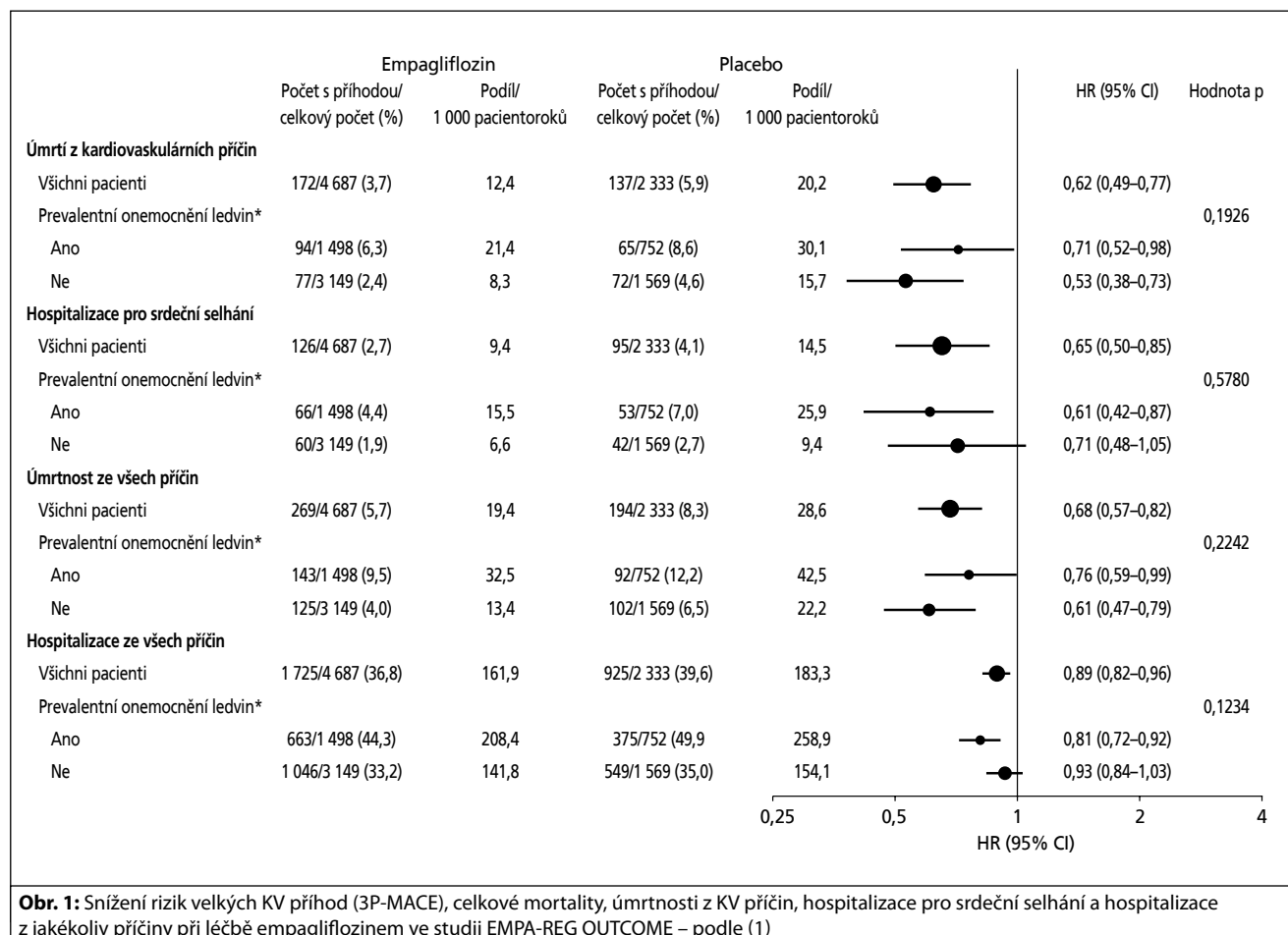
Dnes již mnohokrát opakované a důvěrně známé výsledky klinické studie EMPA-REG OUTCOME s empagliflozinem podávaným diabetikům s přítomným kardiovaskulárním onemocněním ukázaly oproti placebo výrazné snížení kompozitního ukazatele kardiovaskulárních příhod

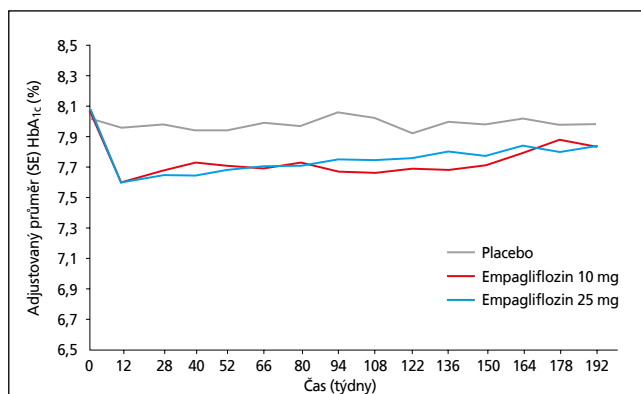
(KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální CMP) o 14 %. Vlastní KV mortalita přitom klesla o 38 %, pravděpodobnost hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % a celková mortalita o 32 %. Empagliflozin navíc oproti placebo snižoval riziko výskytu nebo zhoršení nefropatie o 39 %, a to bez ohledu na výchozí stav činnosti ledvin.

Glukosurický účinek empagliflozinu přirozeně klesá úměrně se snižující filtrační schopnosti ledvin, proto empagliflozin není doporučován u nemocných s hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m². V rozporu s tím jsou zřejmé jeho výše uváděné benefity stran ovlivnění albuminurie či kardiovaskulárního rizika.

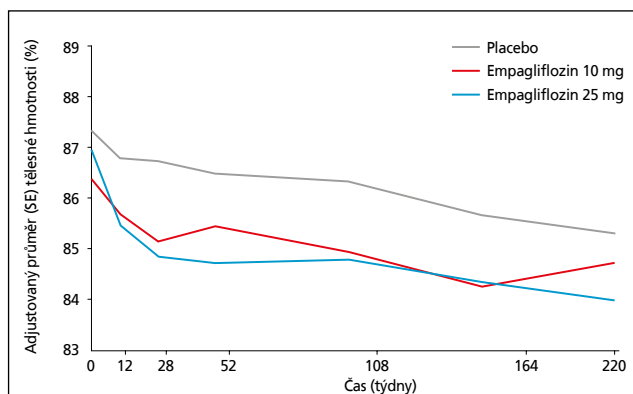
Cíl studie

Cílem této studie bylo zhodnotit non-glykemické účinky empagliflozinu ve vztahu ke kardiovaskulárnímu riziku a přítomnému chronickému onemocnění ledvin.





Obr. 2: Snížení HbA_{1c} po 12 a 164 týdnech terapie ve skupině s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ve studii EMPA-REG OUTCOME – podle (1)



Obr. 3: Snížení hmotnosti po 12 a 164 týdnech terapie ve skupině s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ve studii EMPA-REG OUTCOME – podle (1)

Metodika

Diabetici 2. typu s přítomným kardiovaskulárním onemocněním a hodnotou glomerulární filtrace ≥ 30 ml/min/1,73 m² byli randomizováni k užívání empagliflozinu v denní dávce 10 mg, 25 mg nebo k placebu. Všichni po celou dobu studie užívali běžnou antidiabetickou medikaci.

Primárně sledovanými ukazateli byly kardiovaskulární mortalita, hospitalizace pro srdeční selhání, celková mortalita a celková mortalita u nemocných s přítomným onemocněním ledvin (definováno jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/nebo poměr albumin/kreatinin v moči (UACR) > 300 mg/g). Analyzováni byli nemocní též v rámci podskupin dle vstupní hodnoty eGFR (<45, 45–<60, 60–<90, ≥ 90 ml/min/1,73 m²) a UACR (>300, 30– $\leq$ 300, <30 mg/g).

Výsledky

U nemocných s iniciálně přítomným chronickým onemocněním ledvin empagliflozin oproti placebu významně snižoval riziko kardiovaskulárního úmrtí o 29 % (HR: 0,71; 95% CI: 0,52–0,98), riziko celkové mortality o 24 % (HR: 0,76; 95% CI: 0,59–0,99), riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 39 % (HR: 0,61; 95% CI: 0,42–0,87) a riziko celkové hospitalizace o 19 % (HR: 0,81; 95% CI: 0,72–0,92). Dosažený efekt byl přitom zřejmý při dávce empagliflozinu 10 i 25 mg a byl velmi podobný pozorování u nemocných bez přítomného CKD.

V obou zvolených dávkách empagliflozinu nicméně oproti placebu byly uvedené výstupy výraznější u osob s výchozí hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (analogický rozdíl se týkal i přítomné albuminurie). Srovnatelný byl pokles velkých kardiovaskulárních příhod (3P-MACE), kardiovaskulární mortality, celkové mortality, celkové hospitalizace i hospitali-

zace pro srdeční selhání u osob s hodnotami eGFR nižšími i vyššími než 60 ml/min/1,73 m² (nikterak významné nebyly ani rozdíly mezi podskupinami nemocných definovaných výše). Stejně tak v tomto směru nebyl zřejmý rozdíl ve výskytu infarktu myokardu či cévní mozkové příhody. Analogická zjištění se týkají rovněž snížení rizik ve vztahu ke vstupní hodnotě UACR i jednotlivých podskupin nemocných dle hodnoty UACR uvedených výše.

Bez ohledu na vstupní hodnotu eGFR u nemocných léčených empagliflozinem došlo k výraznému snížení hladiny glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, LDL-cholesterolu (za zvýšení HDL-cholesterolu), tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku.

Ohledně bezpečnosti budiž řečeno, že se výskyt nežádoucích účinků nikterak nelišil mezi jednotlivými podskupinami nemocných. Oproti placebu byl dle očekávání zaznamenán pouze vyšší výskyt urogenitálních infekcí. Ostatní nežádoucí účinky (dehydratace, selhání ledvin, hyperkalemie, hypoglykemie a amputace končetin) se vyskytovaly s nižší nebo srovnatelnou četností jako u nemocných užívajících placebo.

Závěr

Empagliflozin přidáný k běžné antidiabetické medikaci významně snižoval morbiditu i mortalitu u nemocných s diabetem a současně přítomným kardiovaskulárním onemocněním i CKD. Daný účinek byl zřejmý i navzdory jeho klesajícímu glukosurickému účinku při snížené činnosti ledvin. Pozorovaná účinnost byla přitom zjištěna ve všech podskupinách nemocných definovaných dle vstupní hodnoty renálních funkcí a albuminurie. Přesné vysvětlení tohoto účinku dosud postrádáme a jistě bude předmětem dalších studií.

LITERATURA

1. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients

With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018 Jan 9;137(2):119-129.

Kardiovaskulární účinnost a bezpečnost empagliflozinu u diabetiků 2. typu s ischemickou chorobou dolních končetin: subanalýza studie EMPA-REG OUTCOME

prof. George Grunberger, MD, FACP, FACE

Grunberger Diabetes Institute, Bloomfield Hills, Michigan, USA

Úvod

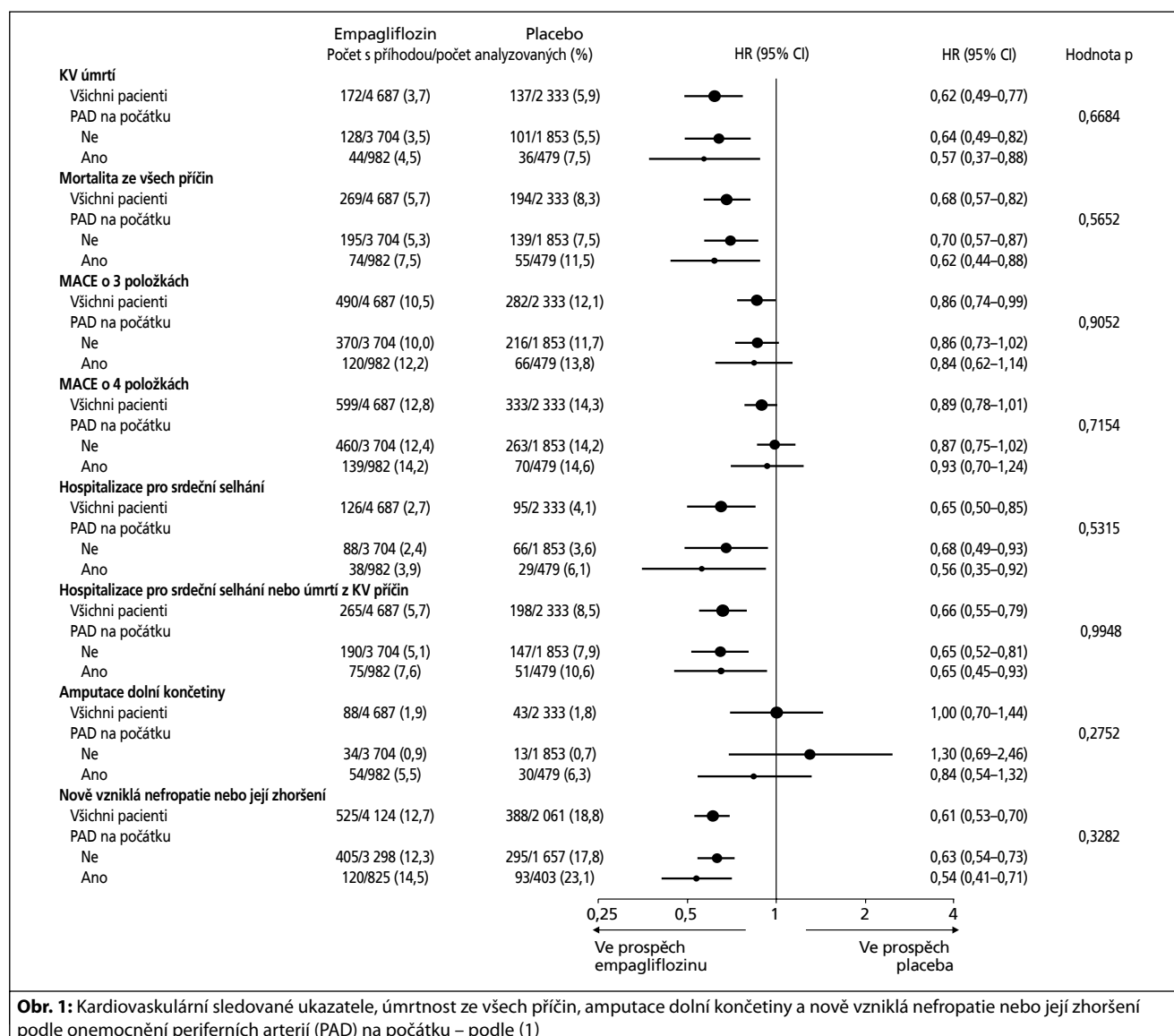
Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) představuje jednu z nejvýznamnějších a nejčastějších kardiovaskulárních komplikací u nemocných s diabetem 2. typu. Současně je i negativním prognostickým faktorem kardiovaskulárního úmrtí. Jakékoliv snahy sloužící ke snížení daného rizika jsou proto vysoce poptávány. Klinická studie EMPA-REG OUTCOME prokázala významné snížení kardiovaskulárního rizika (pokles KV mortality o 38 %, hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %, celkové mortality o 32 %) oproti placebo a další post-hoc analýzy daného souboru nemocných se zaměřily mimo jiné právě na pacienty s ICHDK, kteří byli v rámci studie také sledováni.

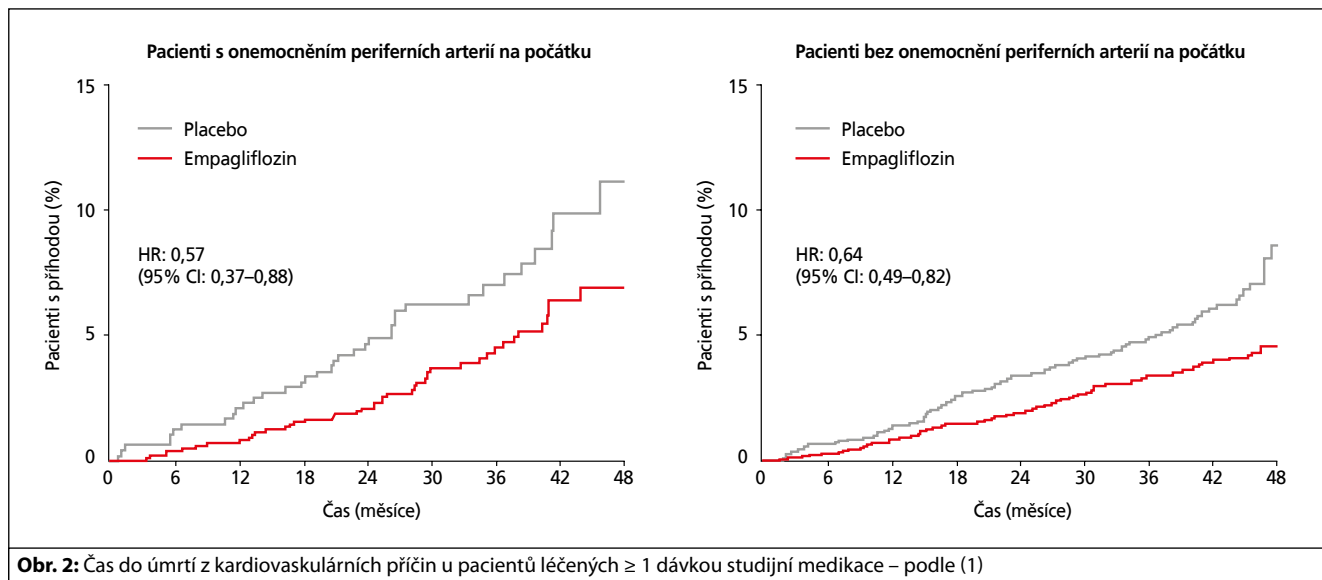
Cíl studie

Hlavním cílem této post-hoc analýzy bylo zhodnocení významu podávání empagliflozinu v definované populaci diabetiků 2. typu, kteří měli při vstupu do studie manifestní ICHDK, tj. byl sledován výskyt uváděných příhod a byla zjišťována možná korelace s přítomnou ICHDK.

Metodika

Šlo o multicentrickou (zúčastnila se jí pracoviště z celkem 42 zemí, včetně ČR), randomizovanou, dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou studii, jejímž cílem bylo zhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti empagliflozinu u více než 7 tisíc dospělých osob s nedostatečně kompenzovaným





diabetem 2. typu a současně ve vysokém kardiovaskulárním riziku (průměrný věk 63 let; medián sledování: 3,1 rok). Empagliflozin byl přitom podáván v denní dávce 10 nebo 25 mg pacientům s diabetem 2. typu, kteří již užívali standardní antidiabetickou (antidiabetika včetně inzulínu) a kardiovaskulární (antihypertenziva + hypolipidemika) léčbu. ICHDK byla definována jako přítomnost některého z následujících faktorů: angioplastika končetin, stenting nebo chirurgický by-pass; amputace končetiny nebo nohou v důsledku významné stenózy; významné stenózy periferní arterie (> 50 % při angiografii nebo > 50 % hemodynamicky významné zúžení prokázané neinvazivními metodami) nejméně na jedné končetině; nebo hodnota indexu kotníkových tlaků $< 0,9$ nejméně na jednom kotníku.

Hodnoceny byly následující cíle: KV mortalita, velké KV příhody (3-P MACE) zahrnující KV úmrtí, nefatální IM a nefatální CMP, 4-P MACE (3-P MACE plus hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris), celková mortalita, hospitalizace pro srdeční selhání, kompozitní ukazatel hospitalizace pro srdeční selhání a KV mortalitu, vznik či zhoršení nefropatie (definováno jako progresse makroalbuminurie, zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu, zahájení hemodialýzy nebo úmrtí z renální příčiny). Samozřejmě součástí hodnocení bylo rovněž sledování bezpečnosti.

Výsledky

Z celkového počtu nemocných ($n = 7\,020$) byla klinicky manifestní ICHDK zjištěna ve 20,8 % (982 léčeno empagliflozinem, 479 placebem). Průměrný věk těchto nemocných byl $64 \pm 8,5$ let, body mass index $30,7 \pm 5,3$ kg/m², glykovaný hemoglobin $8,12 \pm 0,86$ %, 69 % byli muži, 10 % mělo v anamnéze srdeční selhání, 2/3 byli kuřáci (aktuální či v minulosti), glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² byla

u 30 %, 92 % užívalo antihypertenziva, 75 % hypolipidemika a 85 % antiagregancia/antikoagulancia.

U těchto pacientů s DM2T a ICHDK snižoval empagliflozin oproti placebu riziko KV úmrtí o 43 % (HR: 0,57; 95 % CI: 0,37–0,88), celkového úmrtí o 38 % (HR: 0,62; 95 % CI: 0,44–0,88), hospitalizace pro srdeční selhání o 44 % (HR: 0,56; 95 % CI: 0,35–0,92) a vzniku či zhoršení nefropatie o 46 % (HR: 0,54; 95 % CI: 0,41–0,71). Složený cíl 3P-MACE byl snížen o 16 % (HR: 0,84; 95 % CI: 0,62–1,14), 4-P MACE o 7 % (HR: 0,93; 95 % CI: 0,70–1,24). Oproti nemocným bez ICHDK nebyl zaznamenán jakkoliv významný rozdíl.

Celkový výskyt nežádoucích účinků i závažné nežádoucí účinky byly rovnoměrně přítomné u nemocných užívajících placebo i empagliflozin. U osob s ICHDK se amputaci dolní končetiny nevyhnulo 55 z 982 (5,5 %) léčených empagliflozinem a 30 ze 479 (6,3 %) osob užívajících placebo – HR: 0,84 (95 % CI: 0,54–1,32). U osob bez ICHDK došlo k amputaci u 0,9 % a 0,7 % – HR: 1,30 (95 % CI: 0,69–2,46). Vysoká amputace dolní končetiny byla u osob s ICHDK provedena u 1,3 % ve skupině empagliflozinu a 3,3 % u placebo; u osob bez ICHDK šlo shodně o 0,1 % nemocných. Amputace pod kotníkem pak byla provedena u 4,2 % a 2,9 % u nemocných s ICHDK a u 0,8 %, resp. 0,6 % bez ICHDK. Amputace tedy byly u pacientů léčených empagliflozinem srovnatelné s placebem.

Závěr

S odkazem na uvedené lze konstatovat, že empagliflozin ve skupině diabetiků s ICHDK významně snížil mortalitu, pravděpodobnost hospitalizace pro srdečního selhání i progresi renálního selhání, a to bez zvýšení rizika amputace dolní končetiny.

LITERATURA

- Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, George JT, Zinman B. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery

Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. Circulation. 2018 Jan 23;137(4):405-407.

Komentář ke článkům prof. George Grunbergera

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCPE

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

Diabetes mellitus 2. typu je spojený s vysokou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou stejně tak jako s rozvojem pozdních diabetických komplikací, které významně snižují kvalitu života pacientů a zvyšují náklady na jejich léčbu. Kvalitní a bezpečnou léčbou hyperglykémie zahájenou nejlépe bezprostředně po zjištění diagnózy lze v dlouhodobém horizontu riziko makrovaskulárních komplikací snížit – to nám ostatně ukazují data z intervenčních i observačních studií. Pacienti, kteří byli v průběhu studií UKPDS a DCCT zařazení do větví s intenzivnější antihyperglykemickou léčbou, mají i po 10–20 letech od ukončení aktivní léčby a převedení na standardní léčebný režim nižší výskyt nejen mikrovaskulárních, ale i kardiovaskulárních komplikací. Navíc máme nyní k dispozici i data z registrů (například ze Švédska), kde se jasně ukazuje, že časné zahájení intenzivní léčby hyperglykémie od začátku onemocnění diabetem má obrovský význam pro omezení mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací a pro snížení celkové mortality pacientů. U některých nemocných je ale dosažení uspokojivé kompenzace diabetu i přes použití kombinované léčby a přes snahu o maximální motivaci pacienta velmi obtížné. Neuspokojivá kompenzace pacientů není vždy dána jen mírou spolupráce pacienta při léčbě (i když ta je samozřejmě i dnes – možná více než dříve vzhledem k ambicióznějším cílům léčby – nesmírně důležitá), ale i kombinací závažných metabolických poruch, které lze jen obtížně farmakologicky korigovat. Další vývoj nových léků a léčebných postupů je proto pro diabetologii stále klíčový. V současné době sledujeme velice bouřlivý vývoj v oblasti farmakoterapie diabetu. Studie EMPA-REG OUTCOME jako první prokázala v roce 2015, že i u velmi rizikových pacientů s diabetem je možné bezpečně snížit hyperglykemii a zároveň nad rámec pouhého ovlivnění glykémie také prodloužit život pacientů a významně snížit riziko renálních komplikací i srdečního selhání. Empagliflozin následovaly další molekuly, které v rámci klinického testování prokázaly větší či menší ovlivnění kardiovaskulárního rizika pacientů (prozatím máme data u liraglutidu, semaglutidu a kanagliflozinu). Míra ovlivnění kardiovaskulárního rizika a jeho jednotlivých složek a dalších hodnocených parametrů se však mezi sledovanými látkami velmi liší. Mimo skupinu gliflozinů se žádnému z nových léků dosud nepodařilo replikovat tak robustní ovlivnění mortality, kardiovaskulárního rizika, renálních komplikací a srdečního selhání jako právě empagliflozinu. Ačkoliv data ze souhrnné analýzy studií CANVAS a CANVAS-R s kanagliflozinem z roku 2017 naznačují pozitivní *class-efekt* ve třídě gliflozinů z hlediska ovlivnění renálního postižení a srdečního selhání, na druhou stranu se v této analýze objevil také velmi významný negativní signál, který nelze nechat bez povšimnutí – je jím dvojnásobně zvýšené riziko amputací dolních končetin u pacientů léčených ve studii kanagliflozinem. Dvě předkládané studie, kterých se týká můj komentář, se zaměřují na velice významné oblasti. První sleduje osud podskupiny pacientů s renálním postižením a sníženou glomerulární filtrací, kteří byli zařazení do studie EMPA-REG OUTCOME.

Druhá analýza se zaměřuje na bezpečnostní téma (riziko amputace dolních končetin), které se objevilo ve studiích s kanagliflozinem a které je nutno vyhodnotit i ve studii EMPA-REG OUTCOME.

Z prvních výsledků studie EMPA-REG OUTCOME již víme, že riziko primárního složeného třibodového ukazatele (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) bylo u pacientů, kteří užívali empagliflozin spolu se standardní antidiabetickou léčbou, statisticky významně nižší o 14 %. Superiority v primárním ukazateli bylo dosaženo především díky snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 38 %. Riziko hospitalizace pro srdeční selhání při léčbě empagliflozinem pokleslo o 35 % prakticky okamžitě po zahájení studie. Celková mortalita se při užívání empagliflozinu snížila ve srovnání s placebem o 32 %. Tato data platí pro celkovou populaci pacientů ve studii EMPA-REG OUTCOME, která je tvořena pacienty s nízkým i vyšším rizikem renálních komplikací. Subanalýza zaměřená na pacienty s renálními komplikacemi nám ukazuje, že i pro renálně rizikovější pacienty s nižší hodnotou odhadované glomerulární filtrace platí významný protektivní vliv empagliflozinu, který je srovnatelný s výsledky u pacientů bez renálního postižení: KV mortalita u nich byla snižena o 29 %, celková mortalita o 24 %, riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 39 % a hospitalizace z jakékoliv příčiny o 19 %).

Ve druhé studii, zaměřené na riziko amputací, bylo jasně prokázáno, že empagliflozin riziko amputací dolních končetin u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin (kterých bylo ve studii EMPA-REG OUTCOME asi 20 %) nijak nezvyšuje. Amputaci dolní končetiny bylo nutné provést u 5,5 % pacientů s chorobou periferních tepen léčených empagliflozinem a 6,3 % ze skupiny, v níž bylo podáváno placebo. Tento výsledek ukazuje jasný rozpor mezi studiemi EMPA-REG OUTCOME a CANVAS a naznačuje, jak obtížné může být uvažovat o *class-efektu* různých léků z jedné lékové třídy. Amputace dolních končetin u pacientů léčených glifloziny budou i do budoucna jistě velmi ostře sledované téma.

Je možné, že se brzy dočkáme dalších dat týkajících se účinnosti a bezpečnosti nových antidiabetik u skupin pacientů s diabetem s různou mírou rizika – ať už kardiovaskulárního, renálního či jiných rizik. To je nepochybně dobře a tato data nezbytně potřebujeme, abychom dokázali správně zvolit antidiabetickou léčbu a co nejlépe pacientům prospívat. Pokud chceme hodnotit dosavadní poznatky u empagliflozinu, je nutné zdůraznit, že tento lék má mimořádný kardioprotektivní účinek u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (nad rámec všech v současnosti běžně používaných lékových skupin v rámci preventivních strategií), navíc velmi významně ovlivňuje progresi renálního onemocnění bez ohledu na stupeň renálního postižení a významně snižuje riziko hospitalizací pro srdeční selhání. Je nutné zdůraznit, že na rozdíl od kanagliflozinu (u kterého bylo popsáno dvojnásobně zvýšené riziko amputací dolních končetin) se u něho zatím neobjevil žádný významný rizikový signál, který by jeho používání u pacientů s DM 2. typu zpochybňoval.

Jaké změny přináší nová guidelines České společnosti pro hypertenzi?

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

jménem autorského kolektivu

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

Česká společnost pro hypertenzi (ČSH) vydala nedávno Doporučení diagnostiky a léčby arteriální hypertenze ČSH 2017, publikovaná v samostatném suplementu časopisu Hypertenze a KV prevence (1). Ve srovnání s minulými doporučeními z roku 2012 je v nich řada změn, týkající se diagnostických i léčebných přístupů.

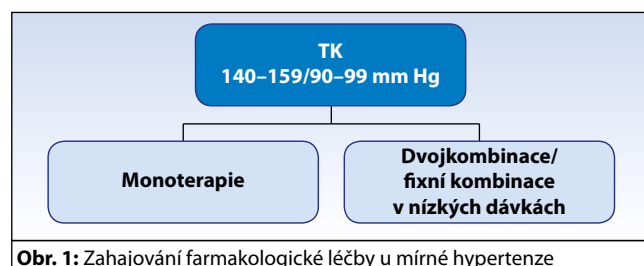
Zcela nově se doporučení věnují i terapeutickým přístupům u specifických, poměrně častých situací jako je juvenilní hypertenze, hypertenze bílého pláště, maskovaná hypertenze, paroxysmální hypertenze či hypertenze v perioperačním období. V následujících řádcích zmiňujeme některé z těchto změn. Podrobnosti jsou uvedeny v plné verzi doporučení. V rámci vyšetření každého pacienta s hypertenzí je vhodné analyzovat současnou farmakologickou léčbu, neboť existuje řada látek interferujících s regulací/kontrolou krevního tlaku (TK), které mohou zvyšovat TK (2) (Tabulka 1).

Obecné principy léčby

Prospěšnost léčby je prokázána u různých forem hypertenze včetně hypertenze ve stáří a izolované systolické hypertenze. Nejméně důkazů máme pro mírnou hypertenzi. U těchto nemocných doporučujeme zahájit léčbu, pokud nefarmakologická opatření nevedou k poklesu TK pod hodnotu 140/90 mm Hg, protože tato léčba může snížit KV morbiditu, i u pacientů bez významně zvýšeného KV rizika, jak dokládají nedávná data (3).

Monoterapie vs. kombinační léčba

Léčbu hypertenze lze zahájit nejen monoterapií, ale i (fixní) kombinací 2 léků v nízkých dávkách v závislosti na klinické situaci. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných, u ostatních potřebujeme k dosažení normálních hodnot TK kombinaci 2 i více antihypertenziv. **Kombinační léčbu** 2 antihypertenziv upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby v případě středně těžké či těžké hypertenze (iniciální hodnoty TK 160 a/nebo 100 mm Hg a více). I u mírné hypertenze potvrzené opakovaným měřením včetně domácího TK ambulantního 24hod. TK je však možné zvážit podávání kombinační léčby (fixní kombinaci) v nízkých dávkách již při zahajování farmakologické léčby hypertenze (Obr. 1).



Obr. 1: Zahajování farmakologické léčby u mírné hypertenze

Tabulka 1: Látky potenciálně zvyšující krevní tlak		
Skupina látek	Poznámka	Navržená léčba
Převažující mechanismus: zvýšení intravaskulárního objemu		Diuretika + další léčba
Nesteroidní antirevmatika	Snižují syntézu prostaglandinů E ₂ a I ₂ , čímž zabraňují vazodilataci a exkreci sodíku zejména piroxicam, ibuprofen, naproxen	BKK diuretika opatrně: mohou vyvolat nebo zhoršit renální insuficienci Nesteroidní antirevmatika mohou snížit antihypertenzní účinek blokátorů RAS a betablokátorů
Pohlavní hormony	zvyšují sekreci angiotenzinu II a aldosteronu; prohypertenzní účinek estrogenů a progestinů přítomen jen premenopauzálně	blokátory RAS
Kortikosteroidy	aktivují mineralokortikoidní receptory; účinek závislý na dávce	blokátory RAS, event. antagonisty mineralokortikoidních receptorů
Převažující mechanismus: sympatomimetický účinek		
Dekongestiva	stimulují alfa-1-adrenergní receptory: fenylefrin, pseudoefedrin	většinou nevyžaduje speciální léčbu
Kofein	zvyšuje uvolňování katecholaminů	většinou nevyžaduje speciální léčbu
Kokain	zabraňuje odbourávání noradrenalinu	blokátory RAS, BKK pozor na izolované podávání betablokátorů – vede ke stimulaci alfa-adrenergních receptorů
Psychostimulancia	zvyšují presynaptický obsah noradrenalinu v nervových zakončeních: metylfenidát, dextroamfetamin	blokátory RAS, BKK
Antidepresiva	zvyšují hladinu noradrenalinu tricyklická antidepresiva, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxin), inhibitory monoaminoxidázy	blokátory RAS, BKK
Převažující mechanismus: přímá vazokonstrikce		
Inhibitory kalcineinu	sníží produkci oxidu dusnatého takrolimus, v menší míře cyclosporin	blokátory RAS, BKK u nemocných po transplantaci ledvin BKK
Inhibitory VEGF*	sníží produkci oxidu dusnatého a stimulují receptory endotelinu 1 (např. bevacizumab)	blokátory RAS, BKK
Převažující mechanismus: různý		
Dietní doplňky	stimulují alfa-1-adrenergní receptory (efedra), navozují zvýšenou syntézu kortizolu (lékořice), snižují biologickou dostupnost antihypertenziv	většinou nevyžaduje speciální léčbu
Erytropoetin	zvyšuje intravaskulární objem, viskozitu krve, aktivuje RAS, zvyšuje produkci endotelinu 1	běžná antihypertenzní léčba, zvážit kličkovou diuretika, ultrafiltraci
Alkohol	stimuluje sympatický nervový systém, aktivuje RAS, zvyšuje objem cirkulujících tekutin	běžná antihypertenzní léčba
*Vascular endothelial growth factor		

Důvody, proč (fixní) kombinační léčbu dnes doporučujeme i pro zahájení farmakoterapie, jsou následující:

- a) kombinační léčba je mnohem účinnější než monoterapie a více ovlivňuje KV riziko
- b) lepší adherence nemocného je spojena se snížením KV příhod.

K úspěšnosti léčby přispívá užití **fixních kombinací 2 léků** v jediné tabletě, neboť menší počet tablet a jednoduché léčebné schéma přispívá k dobré spolupráci nemocného. Výhodné jsou kombinace 2 látek v různých dávkách umožňující navýšení nebo snížení jedné či obou substancí. Pro situace, kde nestačí fixní dvojkombinace, je možné použít i fixní trojkombinaci.

Výběr jednotlivých antihypertenziv

Při farmakoterapii hypertenze pro monoterapii i kombinační léčbu **užíváme v první řadě přípravky ze skupin, pro které jsou k dispozici data ze studií vyhodnocujících morbiditu a mortalitu na KV příhody.** Jsou to následující třídy antihypertenziv: **ACE-inhibitory, blokátory receptorů angiotenzinu II (AT₁-blokátory), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a beta-blokátory.** Při zahajování léčby hypertenze zvažujeme rovněž (fixní) kombinaci dvou léků v nízké dávce.

Další léky z jiných skupin jsou vhodné teprve tehdy, když se nedaří dosáhnout úspěšné léčby hypertenze pomocí základních antihypertenziv ani při použití jejich kombinací. Při výběru antihypertenziva bereme v úvahu také další vlastnosti preparátů, klinické charakteristiky nebo komorbiditu pacienta.

Jednotlivé třídy antihypertenčních látek

U **diuretik** dáváme přednost déle působícím thiazidovým analogům – indapamidu a chlortalidonu díky většímu antihypertenznímu účinku a vlivu na snížení KV rizika ve srovnání s hydrochlorothiazidem (4). Diuretika užíváme s výhodou při léčbě hypertenze ve stáří. Jejich největší použití je v kombinační léčbě, protože potencují účinek dalších antihypertenziv.

Nežádoucí účinky, především hypokalemie, hyperurikemie a hyponatremie, jsou silně závislé na dávce, a proto používáme menší dávky. U těžké hypertenze jsou však vysoké dávky v rámci kombinační léčby základním předpokladem úspěšné léčby.

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů sice nepatří mezi základní antihypertenziva, ale mají silné antihypertenzní působení (zejména spironolakton) a používají se úspěšně ve speciálních situacích. Je to u hypertenze rezistentní na léčbu, kdy ani podávání 3 preparátů včetně diuretik nevede k úspěšné kontrole TK (obvyklá dávka je 25 mg spironolaktonu denně, vhodné je však zvážit díky nežádoucím účinkům, zejména při zahajování léčby dávku nižší, tj 12,5 mg/den) (5) a dále při konzervativní léčbě primárního hyperaldosteronizmu, kde se používají vyšší dávky spironolaktonu (25–100 mg denně). V případě intolerance spironolaktonu je vhodné podávat eplerenon v obvyklé dávce 50–200 mg/den 1–2x denně nebo amilorid připravený magistraliter v dávce 5–15 mg/den.

Blokátory β-receptorů je nutno nadále považovat za skupinu základních antihypertenziv, neboť mají data z mortalitních studií, ale jejich postavení je oslabeno vyšším výskytem nežádoucích účinků a menším ovlivněním rizika CMP. Je však třeba zdůraznit, že beta-blokátory jsou heterogenní skupinou léků. Ve většině studií však byl použit atenolol, který nemá dostatečně dlouhý biologický poločas a ze skupiny kardioselektivních beta-blokátorů vykazuje nejmenší kardioselektivitu. V léčbě proto preferujeme modernější přípravky např. nebivolol, bisoprolol, metoprolol nebo betaxolol.

Těžiště použití beta-blokátorů v současné době je v kombinační léčbě, zejména u hypertenze spojené s manifestní ICHS a/nebo chronickým srdečním selháním, případně s významnou dysfunkcí levé srdeční komory. Beta-blokátory můžeme také použít v monoterapii, jsou relativně účinnější u hypertenze, jejíž patofyziologický podklad souvisí s vysokou aktivitou sympatiku (hyperkinetická cirkulace, typická pro počínající hypertenzi), anxiózní stavy s palpitacemi nebo u pacientů s esenciálním tremorem.

Nově uvádíme i některé další látky/skupiny antihypertenziv:

Minoxidil (periferní vazodilatans) má silný antihypertenzní účinek, ale také řadu nežádoucích účinků. Vhodné je zvážení jeho podávání u hypertenze rezistentní na kombinační léčbu dostupnými látkami. Je k dispozici jen magistraliter nebo na mimořádný dovoz, což je nepochybně na překážku jeho častějšímu používání.

ARNI (angiotenzin receptor neprilyzin inhibitor) (sacubitril/valsartan). Jedná se o látku blokující receptory pro angiotenzin II a současně inhibující neutrální

Antihypertenziem základní třídy s vazodilatačním, diuretickým a kardioprotektivním účinkem.*

Zkrácené informace o léčivém přípravku Indapamid PMCS 2,5 mg

Složení: Indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Esenciální hypertenze. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na indapamid nebo na sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká jaterní insuficience a jaterní encefalopatie, závažné renální selhání, hypokalemie, těhotenství a kojení, děti a dospívající pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti. **Nežádoucí účinky:** Únava, závratě, bolest hlavy, nauzea, makulopapulózní vyrážka, hypokalemie, hyperurikémie. **Interakce:** Současné podání léky podporující vylučování kalia zvyšují riziko hypokalemie, před podáním digitalisu a antiarytmik je třeba kalémii upravit (riziko závažných nežádoucích účinků) a nadále sledovat. U nemocných léčených lithiem je třeba kontrolovat hladinu lithia. Vysoké dávky salicylátů mohou antihypertenzní účinek indapamidu snižovat, tricyklická antidepresiva a neuroleptika zesilovat. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba opakovaně kontrolovat hladinu kalia a kyseliny močové v plazmě. Úprava kalémie je nutná zejména při současném podávání indapamidu s některými antiarytmiky a s přípravky obsahujícími sulpirid, tiaprid, mizolastin a erythromycin (při bradykardii a prodlouženém QT intervalu nebezpečí arytmií typu *torsade de pointes*). **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá denní dávka indapamidu je 2,5 mg, nejlépe ráno. Tablety se mohou užívat před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se vodou. **Balení:** 30 a 100 tablet po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 16. 9. 2015. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

* A Symposium: Indapamide and Antihypertensive Strategy, Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular Protective Properties of Indapamide. Am J Cardiol 1990; 65(17):11H–27H.

01010662

Indapamid PMCS®



vazodilatační



mírný diuretický



kardioprotektivní



dlouhodobě působící



metabolicky neutrální



čtvrtitelné tablety

individuální přístup

peptidázu (NEP, neprilyzin). Výsledkem je silný antihypertenzní účinek. V současné době je indikován jen pro léčbu symptomatického chronického srdečního selhání se sníženou EF nereagující na běžnou léčbu díky mortalitní studii PARADIGM-HF (6).

Kombinace antihypertenziv

Doporučené dvojkombinace zůstávají podobné jako v minulých doporučeních.

U těžké hypertenze je nutné podávat nejméně **trojkom-
binaci**, mnohdy i kombinaci **4–7 antihypertenziv**. Tuto léčbu vyžaduje minimálně 20 % hypertoniků. Měla by být vyloučena sekundární hypertenze a pseudorezistence. Vždy má být zastoupeno diuretikum. Za trojkom-
binaci s nejširším použitím je považováno podávání ACEI/AT₁-blokátoru, BKK a diuretika. V případě těžké hypertenze rezistentní k léčbě trojkom-
binací se osvědčuje přidání malé dávky spironolaktону (25 mg) (ev. i 12,5 mg) jako čtvrtého léku díky studii PATHWAY-2 za častějšího monitorování mineralogramu a renálních funkcí (5).

Hypertenze ve specifických situacích

Nově analyzujeme **juvenilní hypertenzi**. Na rozdíl od hyperteniků středního a vyššího věku je diastolický TK lepším prediktorem KV úmrtnosti než systolický TK (7). Vhodné je posouzení možné sekundární hypertenze, která je v tomto věku častější. Část mladých hyperteniků má izolovanou systolickou hypertenzi, podle některých prací je ve věku do cca 30 let tato forma dokonce nejčastější (8,9); vyskytuje se zejména u mužů. Hemodynamický podklad tohoto jevu není zcela objasněn. Centrální TK však zůstává normální. U některých jedinců se časem vyvíjí běžná esenciální hypertenze, u jiných dojde k normalizaci stavu, a proto můžeme vyčkávat s léčbou.

Nebyla provedena žádná prospektivní farmakologická studie s vyhodnocením KV morbidity a mortality speciálně u mladých hyperteniků. I přes absenci speciálních terapeutických studií doporučujeme na základě metaanalýz léčit juvenilní hyperteniky antihypertenzivy, pokud jejich TK opakovaně přesahuje hranici 140/90 mm Hg. U jedinců s výraznou aktivací sympatického nervového systému, projevující se vyšší tepovou frekvencí, vyšším tepovým objemem, případně neurovegetativní symptomatologií, je vhodné zvážit léčbu malou dávkou betablokátoru.

Diabetes mellitus – v kombinační antidiabetické léčbě u DM 2. typu s hypertenzí doporučujeme zvážení podávání gliflozinů díky jejich významnému antihypertenznímu účinku (10).

Chronická onemocnění ledvin

Nemocní s poruchou renálních funkcí mají vysoké riziko KV příhod, které stoupá s proteinurií a poklesem glomerulární filtrace. Cílem léčby je nejen snížení TK, ale i snížení albuminurie, ev. proteinurie a zpomalení progresu renální insuficience. Vzhledem k vysokému KV riziku je nutné i ovlivnění všech KV rizikových faktorů, např. podáváním statinů a antiagregační léčby.

Lékem první volby jsou blokátory RAS (ACEI nebo AT₁-blokátory). Léčba ACEI- nebo AT₁-blokátory je podávána nemocným ve všech stadiích chronické renální insuficience včetně nemocných v chronickém dialyzačním programu a je

také indikována u normotenzních pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin. U pokročilých stavů je zapotřebí začít léčbu nízkými dávkami a zvyšovat dávky pozvolna, protože při zahájení léčby může dojít k přechodnému zhoršení renálních funkcí a zvýšení hladin kalie. Dávkování RAS blokátorů přizpůsobujeme úrovni GF, vhodné je zvážení preference RAS blokátorů s duálním způsobem eliminace.

Při nedostatečné kontrole hypertenze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin doporučujeme přidat k blokátorům RAS nejprve antagonisty kalie (11) a teprve v další linii diuretika. Při glomerulární filtraci < 0,5 ml/s/1,73 m² jsou preferována kličková diuretika, u jinak nezvladatelné hypertenze může mít aditivní efekt i thiazid/thiazidový analog (12).

Chronické srdeční selhání

Výhodné je zde použití ACEI nebo AT₁-blokátorů, beta-blokátorů, kličkových či sulfonamidových diuretik a blokátorů mineralokortikoidních receptorů (spironolaktón, event. eplerenon) (13). Tyto léky mají prokazatelný přínos na snížení morbidity a mortality a mohou pozitivně ovlivnit remodelaci levé komory. Antihypertenzní účinek má i nová léčivá třída ARNI, resp. její jediný zástupce sacubitril/valsartan. Jeho podávání je na místě pouze z důvodů srdečního selhání se sníženou EF (6).

Hypertenzní krize

Podrobněji je rozvedena problematika hypertenzní krize jak z hlediska klasifikace, tak i z terapeutického pohledu. Podrobnosti přesahují rámec a potřebu tohoto sdělení.

Rezistentní hypertenze, adherence k léčbě

Rezistentní hypertenze je nejčastěji definována jako přetrvávající **TK ≥ 140/90 mm Hg navzdory podávání nej-
méně trojkom-
binace antihypertenziv včetně diure-
tik v maximálních tolerovaných dávkách**. Nejčastěji se jedná o pseudorezistenci při špatné adherenci nemocného k léčbě. Obecně lze konstatovat, že pokud přidáme 2 různá synergisticky působící antihypertenziva a nedojde k žádnému poklesu TK, pacient velmi pravděpodobně léčbu neužívá. Nespokojenost pacienta nasvědčuje absenci poklesu TK po nasazení betablokátoru, absenci poklesu cholesterolu po nasazení statinu apod. Častokrát jsou pacienti „re-
zistentní“ i na léčbu dalších svých chorob. Nejjednodušším průkazem je podání léků pod kontrolou (pozor na náhlý a prudký pokles TK u nonkompliantních nemocných!), nejspolehlivějším průkazem je stanovení léků v krvi nebo v moči (14, 15).

Skutečná rezistence je často spojena s DM 2. typu a obezitou. Může se jednat o sekundární hypertenzi, nejčastěji při primárním hyperaldosteronizmu. Může být také vyvolána současným podáváním léků zvyšujících TK (Tab. 1), expanzí volumu při renální insuficienci nebo při vysokém přívodu soli. Při vyhodnocení stavu nezapomínáme na ambulantní monitorování TK, protože až 1/3 nemocných s domněle rezistentní hypertenzí má průměrný TK za 24 hod v normálním rozmezí. Při skutečné rezistenci klademe důraz na podávání diuretika v maximální tolerované dávce, neboť nemocný je často vynechává. Preferujeme chlortalidon a indapamid. Osvědčuje se přidání malé dávky spironolaktónu (25 mg denně jako čtvrtého léku do kombinace) (5).

Další léky volíme podle konkrétní klinické situace. V posledních letech se objevily **nefarmakologické intervenční postupy** při léčbě rezistentní hypertenze. Prvním je implantace přístroje, který aktivuje karotický baroreflex pomocí vysílání elektrických impulzů. Tato metoda vede k výraznému poklesu TK, problémem je její invazivní charakter spojený s řadou komplikací vlastního operačního výkonu (16). Druhou metodou je denervace renálního sympatiku pomocí katétru v ledvinných tepnách. Zatím však nemá místo v rutinní léčbě pro absenci jednoznačných dat prokazujících její přínos ve srovnání s farmakologickou léčbou (17). Zdali budou perspektivní další technické přístupy k renální denervaci, ukáže až budoucnost (18). Ostatní nefarmakologické přístupy k léčbě hypertenze jsou zatím ve fázi klinického zkoušení a jejich perspektiva je zatím nejistá (19).

Nově jsme do doporučení zařadili také texty věnované **hypertenzi bílého pláště, maskované hypertenzi a paroxysmální hypertenzi**.

Hypertenze bílého pláště (white-coat hypertension, WCH)

Jde o stav, kdy TK je zvýšený při měření v ordinaci (>140/90 mm Hg), ale normální při měření mimo zdravotnické zařízení. Za TK mimo ordinaci můžeme brát v úvahu 24hodinový nebo denní průměr TK nebo domácí měření TK. Shoda mezi AMTK a domácím měřením TK však zdaleka není úplná, což komplikuje diagnózu WCH. Protože jde o stav s mimořádně variabilním TK, musíme vycházet z opakovaných měření v ordinaci i mimo ni. Jedná se o velmi častý jev: WCH se vyskytuje asi u třetiny osob s hypertenzí v ordinaci, a to spíše u žen, ve věku nad 50 let a nekuřáků (20), a existuje také u zdánlivě těžké hypertenze.

Jedinci s WCH mají vysoké riziko rozvoje trvalé hypertenze a také manifestace diabetu (21,22). Většina dlouhodobých sledování ukazuje na to, že riziko KV příhod je zvýšené oproti jedincům s normálním TK, ale nižší než u osob s trvalou hypertenzí (23).

S ohledem na absenci randomizovaných studií u WCH je proto přístup k léčbě empirický. K léčbě se přikláníme zejména tehdy, má-li nemocný vyšší KV riziko dané metabolickými odchylkami nebo přítomností orgánového poškození.

Pokud zjistíme obdobnou diskrepanci TK ve zdravotnickém zařízení a mimo ně u hypertonika se zavedenou léčbou, není namístě léčbu vysazovat. Nevíme totiž, jaký TK měl nemocný před léčbou; některá sledování navíc ukazují, že u léčeného hypertonika mají prognostický význam, jak klinický TK, tak ambulantní monitorování TK.

Maskovaná hypertenze

Maskovaná hypertenze (MH) je opačný jev nežli WCH: je definována jako normální TK v ordinaci a patologický TK mimo ni. Nemnoho epidemiologických studií, v nichž byl systematicky měřen jak klinický TK, tak TK mimo zdravotnické zařízení, ukazují překvapivě vysokou prevalenci v obecné populaci, podobnou jako u WCH: kolem 13–16 % (24). MH je výrazně častější u mužů, zejména v mladším věku (30–50 let), pro něž je typické kouření, nepříznivý metabolický profil a TK měřený v ordinaci v pásmu vysokého normálního TK (24) a u diabetiků (25). Podobně jako u WCH je vysoké riziko rozvoje hypertenze a diabetu. Po-

pulační studie jasně ukázaly, že prognóza MH je spojena s vysokým rizikem KV příhod, prakticky shodným s trvalou hypertenzí (24).

MH v současné době není diagnostikována v běžné klinické praxi, a největším problémem je tedy její vyhledávání. Z obecného pohledu je správné doporučovat domácí měření TK všem dospělým jedincům minimálně jednou do roka. Na úrovni primární péče je zapotřebí doporučit domácí měření TK, eventuálně provést AMTK těm osobám, které jsou v riziku MH (viz výše). O léčbě MH nemáme žádná data, neexistují žádné speciálně zaměřené studie. Protože MH je spojena s vysokým rizikem pro KV příhody, převažuje názor, že farmakologická léčba je prospěšná.

Paroxysmální hypertenze

I když definice není zcela jednotná, za paroxysmální hypertenzi se většinou označují vzestupy TK provázené různými symptomy, které jsou připisovány vysokému TK. V posledních letech pozorujeme nárůst pacientů udávajících záchvatovité vzestupy TK, což přičítáme snadné dostupnosti domácího měření TK. Jedinou pravou paroxysmální hypertenzi můžeme pozorovat u některých pacientů s feochromocytomem, který je však velmi vzácný. V ostatních případech se při pečlivém vyšetření ukáže, že se jedná o reaktivní vzestupy TK, chybně měřený TK nebo nesprávně nastavenou terapii chronické hypertenze. K reaktivním vzestupům TK může vést celá plejáda somatických obtíží, které jsou pak mylně považovány za důsledek, nikoliv za příčinu elevace TK. Reaktivní vzestupy TK mohou běžně i u normotoniků dosáhnout hodnot 180 mm sTK, u hypertoniků hodnot přesahujících 200–220 mm Hg. Vzestup TK je tím vyšší, čím horší je dlouhodobá korekce hypertenze.

Pokud je vzestup TK navozen bolestí, nebo je spouštěcí moment emoční, ve většině případů jej při pečlivém rozboru anamnézy dopátráme. Problematickou, v klinické praxi častou a lékařem nezřídka nerozpoznanou příčinou reaktivního vzestupu TK je **panická ataka**. Pro tyto nemocné je typické, že obtíže vzniknou náhle z pocitu plného zdraví, kdy vyvolávající moment není možné zjistit. Pacient v ordinaci praktického lékaře či internisty obvykle neudává jako hlavní obtíž silnou úzkost. Mezi udávanými obtížemi dominují palpitace, bolesti na hrudi, dušnost a závratě. Pokud si nemocný při panické atace změní TK, velmi často spojuje své obtíže s „nekorigovanou“ hypertenzí. Obvykle bývá obtížné pacienta přesvědčit, že se jedná o poruchu psychickou a nikoliv somatickou.

Opakované podrobné poučení pacienta o hypertenzi a přirozeném kolísání TK je prvním předpokladem léčebného úspěchu. Pacientům v těchto případech nedoporučujeme používání domácího tonometru.

Není vhodné doporučit pacientovi domácí měření TK při obtížích s tím, že podle aktuálních hodnot TK akutně užije nebo jindy naopak vynechá léky ke snížení TK. Tento postup má vysokou „úspěšnost“, co se týče akcentace úzkostných poruch a nese riziko symptomatické hypotenze včetně závažných příhod s ní spojených. U nemocných, kteří nemají známky akutně progredujícího orgánového poškození, nejsou žádné důkazy o tom, že by krátkodobá korekce TK ad hoc podanou medikací dokázala příznivě ovlivnit krátkodobou nebo dlouhodobou prognózu. Existuje doložené riziko poškození přílišným poklesem TK po

Tabulka 2: Nezávislé prediktory závažných KV komplikací v perioperačním období

Chirurgický výkon spojený s vysokým rizikem (např. cévní chirurgie, břišní chirurgie, hrudní chirurgie)
ICHs v anamnéze (IM v anamnéze nebo pozitivní zátěžový test, bolesti na hrudníku považované za ischemii)
Užívání nitrátů nebo EKG s patologickým kmitem Q
Srdeční selhání v anamnéze
Cévní mozková příhoda v anamnéze
Diabetes mellitus vyžadující léčbu inzulinem
s-kreatinin $\geq 177 \mu\text{mol/l}$

jednorázovém podání rychle působícího antihypertenziva, což se týká i captoprilu (26). V chronické medikaci se snažíme, aby v kombinační léčbě těchto pacientů byly obsaženy léky s dlouhým setrvalým účinkem. Antihypertenziva však nehrají v léčbě tzv. paroxysmální hypertenze rozhodující roli. Prakticky jedině, co může kromě důkladného poučení pacienta vést ke zlomu, je včasné zahájení medikace moderním antidepresivem. Dobré zkušenosti v této indikaci jsou se sertralinem a escitalopramem.

Nově analyzujeme rovněž **léčbu hypertenze v perioperačním období.**

Hypertenze je nejčastějším rizikovým faktorem v předoperačním období a je také nejčastějším důvodem pro odložení chirurgického výkonu. Operační riziko u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí 1. a 2. stupně, bez kardiovaskulárního a renálního onemocnění, není zvýšeno. Při hodnotách TK $< 180/110 \text{ mm Hg}$ je možno chirurgický výkon provést bez odkladu. Operační riziko narůstá za přítomnosti orgánového poškození a u hypertenze 3. stupně. V těchto případech je nejvhodnější plánovaný chirurgický výkon odložit a postupně snižovat TK (v průběhu několika týdnů). Mnohdy se však jedná jen o reaktivní vzestup TK před operací a je vhodné měřit TK opakovaně. V případě urgentního nebo emergentního chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu riziko na jedné straně a potenciální profit a urgentní potřebu výkonu na straně druhé.

Předoperační vyšetření hypertenika zahrnuje pečlivé odebrání anamnézy, fyzikální vyšetření, opakované měření TK, 12svodové EKG, a laboratorní vyšetření. Existuje 6 základních prediktorů závažných KV komplikací (*Tabulka 2*).

Antihypertenzní léčba má být obecně podávána až do dne operace. Léčba beta-blokátory nemá být přerušována. Zahájení léčby beta-blokátory v předoperačním období může být zvažováno u pacientů se dvěma a více rizikovými faktory, u pacientů s ICHs a v případě velmi rizikového chirurgického výkonu. Léčba beta-blokátory má být iniciována minimálně jeden den před plánovaným chirurgickým výkonem, ideálně jeden týden až jeden měsíc. ACEI a AT1-blokátory mohou teoreticky ztlumit kompenzační aktivaci systému RAS během operace a vyústit v protrahovanou hypotenzi. Z tohoto důvodu je jejich podávání obvykle přerušeno den před plánovaným výkonem, a to zejména u pacientů se srdečním selháním, kteří mají nízké hodnoty TK.

Závěr

Nová doporučení diagnostiky a léčby arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi se snaží reflektovat aktuality v diagnostice a terapii v průběhu posledních 5 let, které uplynuly od vydání minulých doporučení v roce 2012. Cílem autorského kolektivu bylo publikování stručného, přehledného a klinicky užitečného materiálu s uvedením hlavních literárních odkazů.

LITERATURA

- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, Cífková R, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová Mlíková J, Souček M, Špinar J, Tesář V, Vitovec J, Zelinka T. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence, 2018, suplementum, str. 1-22.
- Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(5):39.
- Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine.* 2016;374(21):2009-20.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension.* 2015;65(5):1041-6.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059-68.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine.* 2014;371(11):993-1004.
- Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ.* 2011;342:d643.
- Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, Pickering TG. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999-2004 US National Health And Nutrition Examination Survey. *J Hypertens.* 2010;28(1):15-23.
- McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension.* 2005;46(1):221-6.
- Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, et al. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension.* 2016;68(6):1355-64.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-81.
- Sinha AD, Agarwal R. Thiazide Diuretics in Chronic Kidney Disease. *Current Hypertension Reports.* 2015;17(3):13.

pokračování na str. 42

LITERATURA

dokončení ze str. 41

13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
14. Ceral J, Habrdová V, Voříšek V, Bima M, Pelouch R, Solař 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(1):87-90.
15. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*. 2013;31(12):2455-61.
16. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA, et al. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertension*. 2017;69(5):836-43.
17. Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, Thijs L, Lu YC, Larstorp AC, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2015;24(5):263-74.
18. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017.
19. Lobo MD, Sobotka PA, Pathak A. Interventional procedures and future drug therapy for hypertension. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1101-11.
20. Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, Li Y, Boggia J, Asayama K, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension*. 2014;64(5):1073-9.
21. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(8):1672-8.
22. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):226-32.
23. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Pro Side of the Argument. *Hypertension*. 2017;70(4):668-75.
24. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8.
25. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice. *Hypertension*. 2013;61(5):964-71.
26. Hodsman GP, Isles CG, Murray GD, Usherwood TP, Webb DJ, Robertson JL. Factors related to first dose hypotensive effect of captopril: prediction and treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6368):832-4.

Je opravdu adrenalektomie lepší než konzervativní terapie u primárního hyperaldosteronizmu?

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

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

Primární hyperaldosteronizmus (PA) patří mezi nejčastější příčiny sekundární hypertenze a mezi léčitelnými (buď ve formě adrenalektomie u unilaterální formy nebo ve formě konzervativní u bilaterální formy) je zdaleka nejčastější. Je definován jako autonomní produkce aldosteronu (s obrazem suprimovaných hodnot plazmatického reninu) vedoucí velmi často (ne vždy!) k hypokalemii a většinou k rezistentní arteriální hypertenzi. Právě obtížně kompenzovatelná arteriální hypertenze (1) a samotné působení aldosteronu je spojeno s vyšším výskytem kardiovaskulárních komplikací (KV) u těchto pacientů jak před stanovením diagnózy PA (2, 3), tak i již léčených (4). Tato skutečnost pak podtrhuje důležitost časně diagnostiky PA, kdy by bylo ideálním stavem, aby pozornosti neunikl žádný pacient s hypokalemií (5). Dlouho je diskutována otázka, zda jsme schopni získat vědecký důkaz pro předpokládanou výhodnost adrenalektomie ve srovnání s konzervativní terapií u pacientů s PA. Teoreticky se dá předpokládat, že adrenalektomie, jež může vést až k úplnému vyléčení (normalizaci krevního tlaku) nebo alespoň k snížení počtu antihypertenziv, a tedy lepší kontrole arteriální hypertenze, by měla být výhodnější. Opačným problémem je pak ta skutečnost, že kromě krevního tlaku nemáme zatím jednoznačný parametr určující efektivitu konzervativní terapie blokátory mineralokortikoidního receptoru (spironolaktonem nebo při jeho intoleranci eplerenonem).

V poslední době však bylo publikováno několik studií přispívajících k poznání, že adrenalektomie by mohla být opravdu pro pacienty s PA prospěšnější než konzervativní terapie. V roce 2016 publikovali tchajwanští autoři retrospektivní analýzu pacientů s PA v databázi pojišťovny a ukázalo se, že ti pacienti, co se podrobili operačnímu léčení (822 pacientů), mají výrazně nižší výskyt KV příhod (18,7 % vs. 21,4 %, $P = 0,048$) a mortalitu (3,8 % vs. 11,7 %, $P < 0,001$) než pacienti léčení konzervativně (822 pacientů) (6). Tento rok pak byla publikována italská studie publikující výsledky pokračujícího sledování pacientů zařazených do studie PAPY, která byla původně zaměřená na incidenci PA u hypertoniků (7). Nyní publikované výsledky představují data z jejich sledování po mediánu 11,8 roku zaměřená na celkovou mortalitu jako primární end-point a KV úmrtí, závažné KV příhody včetně fibrilace síní a celkový počet KV příhod jako sekundární end-point. I přes takto dlouhé časové období bylo prokázáno pouze nesignifikantně horší přežívání u pacientů s PA ($P = 0,07$) ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí, a to především díky konzervativně léčené skupině (celkový výskyt KV příhod byl i za tak dlouhé sledování nízký, pravděpodobně i díky dobré kontrole arteriální hypertenze ve všech sledovaných skupinách).

U konzervativně léčené skupiny pak bylo zjištěno významně vyšší riziko (82 %) výskytu fibrilace síní ve srovnání jak s esenciálními hypertoniky, tak i s pacienty, kteří se podrobili adrenalektomii. Výsledek této i předešlé studie tedy velmi pravděpodobně potvrzuje nadřazenost adrenalektomie nad konzervativní léčbou. Efektivita konzervativní terapie by tedy mohla být posílena znalostí markeru ukazujícího na efektivní dávku blokátoru mineralokortikoidního receptoru. I v tomto případě se zdá, že bychom mohli mít jisté vodítko vycházející z také nedávno publikované studie z Harvardské university (8). Do této studie bylo zařazeno celkem 602 konzervativně léčených pacientů s PA, kteří byli bez KV příhod v době zařazení do studie a celkem 41 853 pacientů s esenciální hypertenzí vyšetřených a léčených na tomto pracovišti. Za dobu 10 let byl zjištěn u pacientů s PA skoro dvojnásobně vyšší výskyt KV příhod ve srovnání s esenciálními hypertoniky navzdory srovnatelným hodnotám krevního tlaku při dlouhodobém sledování. Podrobnější analýza konzervativně léčených pacientů s PA však ukázala, že toto zvýšení bylo přítomno jen u těch pacientů, u nichž terapie blokátory mineralokortikoidního receptoru nevedla ke zvýšení hladiny plazmatické reninové aktivity nad $1 \mu\text{g/l/hod}$, i když nebyl zjištěn rozdíl mezi jednotlivými skupinami v hodnotách krevního tlaku. Tito pacienti pak byli léčení nižší dávkou spironolaktonu (43 mg vs. 50 mg) a eplerenonu (53 mg vs. 65 mg) než ti pacienti, u nichž vedla konzervativní terapie k vymizení suprese plazmatické reninové aktivity. Nejlepších výsledků pak dosáhli pacienti s PA, u nichž byla indikována adrenalektomie – jejich riziko výskytu KV příhod bylo o 42 % nižší než u pacientů s esenciální hypertenzí. K tomuto rozdílu přispěl velmi pravděpodobně nižší věk operovaných pacientů a dále pak i výrazný pokles hodnot TK.

Výsledky posledních studií tedy ukazují na výhodnost adrenalektomie ve srovnání s konzervativní léčbou u pacientů s PA. Mělo by tedy platit, že bychom se měli vždy snažit především u mladších pacientů s PA o určení subtypu PA. Pro ně by měla být adrenalektomie metodou volby a konzervativní léčba by měla být vyhrazena jen pro ty pacienty, kteří si vysloveně operaci nepřejí nebo u nich byla zjištěna bilaterální forma PA. Pravděpodobně i pro starší pacienty může být adrenalektomie výhodnější, především pro ty, kteří mají výraznější hypokalemií a zřejmý tumor na CT nebo MR, u nichž je největší pravděpodobnost unilaterální formy PA (9). Právě vyšší KV riziko u pacientů s PA bychom měli brát vždy v úvahu při rozhodování o dalším osudu pacientů s PA. Pro něj je také velmi důležitá zkušenost s touto diagnózou, a proto by měli být tyto pacienti soustředováni do těch center, která se těmto pacientům věnují.

LITERATURA

1. Zelinka T, Štrauch B, Pecan L, Widimský J, Jr. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing's syndrome. *J Hum Hypertens* 2004;18:107-11.
2. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1243-8.
3. Born-Fontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, et al. Cardiovascular and Cerebrovascular Comorbidities of Hypokalemic and Normokalemic Primary Aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1125-30.
4. Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational Study Mortality in Treated Primary Aldosteronism: The German Conn's Registry. *Hypertension* 2012;60:618-24.
5. Zelinka T, Ceral J, Widimský J. Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus? *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2017;6:32-5.
6. Wu VC, Wang SM, Chang CH, Hu YH, Lin LY, Lin YH, et al. Long term outcome of Aldosteronism after target treatments. *Sci Rep* 2016;6:32103.
7. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, et al. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension* 2018;71:585-91.
8. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:51-9.
9. Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, et al. Significance of Computed Tomography and Serum Potassium in Predicting Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:900-8.

Sůl kamenná. Nezávislý kauzální rizikový faktor mortality/morbidity, nebo neškodný marker nezdravého životního stylu?

Ing. Jaroslav A. Hubáček, CSc.

Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Souhrn

Snížit současnou konzumaci kuchyňské soli je jedním z intenzívně prosazovaných dietních doporučení. Příjem NaCl (soli kamenné) je přitom zcela zásadní pro správnou rovnováhu hlavních minerálů a vnitřní homeostázy. Ze souhrnné analýzy (zahrnující téměř 200 studií) je zřejmé, že snížení současné konzumace soli na doporučené hodnoty prakticky nezmění krevní tlak u normotoniců (popsaný pokles SBP/DBP je 1,0/0,0 mm Hg) a mírně ho sníží u hypertoniců (odhadnutý pokles SBP/DBP je 5,5/2,9 mm Hg). Toto snížení krevního tlaku se ale neprojeví v poklesu rizika celkové či kardiovaskulární mortality. S poklesem konzumace soli se zvýší hladiny rizikových faktorů KVO a to celkového cholesterolu (o cca 3 %) a triglyceridů (o cca 6 %). Zároveň se o desítky procent zvýší koncentrace reninu, aldosteronu, adrenalinu a noradrenalinu. Observační studie prokázaly klasickou „U“ závislost mezi konzumací NaCl a kardiovaskulární či celkovou mortalitou, s optimem konzumace mezi 6 a 12 g denně – tedy právě to množství, které konzumuje 90 % světové populace. Kontroverzí a mýtů týkajících se konzumace soli kamenné nalezneme v odborné literatuře celou řadu. Některé studie zpochybňují i vztah mezi příjmem soli a krevním tlakem a první experimentální studie používaly téměř smrtící dávky NaCl. Publikované výsledky jsou nejednoznačné a nepodporují mýtus o prospěšnosti plošného omezení konzumace soli. Řada autorů se přiklání k tomu, že nadměrná konzumace soli je ve skutečnosti známkou celkově nezdravého životního stylu, bez prokázané kauzality. Snížení současné konzumace kuchyňské soli může někomu prospět, ale jinému uškodit a je tedy nutné v doporučeních postupovat přísně individuálně.

Klíčová slova: sůl kamenná, denní příjem, krevní tlak, dietní intervence, mortalita.

Prolog I

Na všech odborných lékařských konferencích v posledních desetiletích zaznívají především dva zobecňující požadavky. Jednak – je nutný přechod k personalizované medicíně (*Di Paolo a spol. 2017, Gamulin 2016*), idea „one size fits all“ je naprosto nesprávná a překonaná – je zcela nezbytné ji opustit, a dále – medicína 21. století je „medicínou založenou na nezvratných důkazech“ (*Sackett a spol. 1996, Tilburt 2008*). Doporučení k zásadnímu omezení konzumace soli v celopopulačním měřítku však nejsou v souladu ani s jedním z těchto požadavků. Nesouhlasné názory se snahou snížit celopopulačně příjem soli kamenné/sodíku, vyvolávají i ostré názory typu „Otázky okolo soli v dietě jsou názorným příkladem toho, že věda je destabilizujícím faktorem veřejné zdravotní politiky“ (S. Miller, UT Health Science Center, Texas, USA) či názory, že „politici ke svým rozhodnutím nemají ten luxus jako vědci čekat dokud se neshromáždí i poslední jednoznačné důkazy“ (McGovern, slyšení Nutriční komise v roce 1977) (*Satin 2015*).

Prolog II

V současné době konzumuje 90 % obyvatel planety Země 6–12 gramů kuchyňské soli denně (z toho odhadem 70 % jako součást kupovaných, průmyslově vyráběných potravin a 30 % představuje přirozený výskyt soli v potravinách a domácí dosolování), což je množství, které je v observačních studiích spojeno s nejvyšší celkovou i kardiovaskulární

úmrtností (*Graudal et al. 2014*). Potud tedy se zdá být vše v nejlepší pořádku, a článek by zde mohl skončit ódou na skvělou edukaci a zároveň na uvědomělost celosvětové populace, udržující si denní příjem soli v optimálním rozmezí. Pokud by nebylo skutečnosti, že odborné společnosti a komise (i když je třeba zdůraznit, že nikoli všechny) považují tento příjem soli za příliš vysoký a doporučují ho snížit až pod 5 gramů za den... (shrnutí viz *Widimský a spol. 2008, Filipovský a spol. 2012, Filipovský a spol. 2014*). Důvodem je primárně snížení krevního tlaku, jako jednoho z tradičních rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění (*Kannel 1996, Whitworth 2005*).

Jaké tedy jsou výsledky studií analyzujících vztah soli jako faktoru negativně ovlivňujícího naše zdraví? Hned na počátku je třeba si uvědomit, že možná žádný ze základních nutričních faktorů neměříme tak nepřesně, jako příjem soli. Měříme ve skutečnosti nikoli dietní příjem, ale 24 hodinový výdej sodíku močí. Tento údaj je ale značně variabilní a u stejných jedinců se hodnoty v průběhu roku značně liší. Cobb a kolegové (*Cobb a spol. 2014*) považují analýzu mortality ke konzumaci soli založenou na 24hodinovém sběru moči za závažnou systematickou chybu, s vysokým potenciálem ovlivnit výsledek studií. Je pravda, že jednorázové měření tohoto typu není přesné, protože interindividuální variabilita takto získaných výsledků bude vysoká. Chyba individuálního měření ale není chybou systematickou, je náhodná a nemůže tak ovlivnit konečný výsledek. A koneckonců, i studie

analyzující vztah soli k hypertenzi vycházejí primárně z analýzy 24 hodinového vzorku moči a jsou tedy zatíženy stejnou potenciální chybou.

Klinické i observační studie dále opomíjí fakt, že určitá část soli/sodíku je vylučována potem. V jednom litru potu je cca 1 150 mg Na, lze tedy dále aproximovat, že potem vyloučíme ekvivalent minimálně 2,5 g NaCl denně. V létě, při fyzické námaze (ať již v zaměstnání či při sportu) to může být i více. Konečně, v trávicím traktu se absorbuje „pouze“ 85–95 % konzumovaného NaCl. Výdej Na v moči může tedy být za určitých okolností i o 15–30 % nižší než příjem. Rovněž přesnost přístrojů měřících krevní tlak (různé *www* zdroje uvádí obvykle ± 3 mm Hg) je obvykle nad rozdíly pozorované mezi skupinami v současných studiích.

A protože argumentů, proč bychom měli snižovat příjem soli, jste prostřednictvím (nejen) doporučení odborných společností jistě dostali dost (tento tok informací je vychýlen směrem k názorům o škodlivosti nadměrné konzumace soli [Trinquart a spol. 2016]), pokusím se shrnout na následujících stranách některá historická fakta a argumenty odborníků, kteří se touto problematikou také zabývají ale mají opačný názor.

Úvod

Sůl kamenná (též nazývána kuchyňská sůl alias halit, chemicky pak chlorid sodný, vzorec NaCl, molární hmotnost 58,4 g/mol) je bílá, ve vodě vysoce rozpustná látka (nasycený roztok NaCl je cca 25 %) krystalizující v krychlové soustavě. Je nedílnou součástí lidského těla, není bez ní možný život.

Sodík je spolu s vápníkem a fosforem jedním z nejčastěji zastoupených minerálů v lidském těle – obsahuje ho cca 70–100 gramů, z toho přibližně polovina se nachází v extracelulárních tekutinách (primárně v plazmě) a cca 40 % je uloženo v kostech (Velíšek 2002, Cabalero a spol. 2005).

Sodík je jedním ze zcela nezbytných minerálů. Je zásadní pro funkci membrán a přenos vzruchů i další aktivní činnost buněk. Reguluje krevní objem, pomáhá udržovat tělesné pH a osmotickou rovnováhu. Sůl kamenná je také nezbytná i jako zdroj chlóru pro tvorbu kyseliny chlorovodíkové, jako podstatné součásti žaludečních šťáv.

Protože neexistuje jednota mezi studiemi, jsou pro větší přehlednost analýzy příjmu a výdeje v tomto přehledu přepočítávány na příjem NaCl. Identicky jako v řadě publikací je pro přepočet výdeje sodíku na příjem soli použito násobení koeficientem 2,5 (i s vědomím určitých drobných nepřesností).

Příjem soli a její využití v historii lidstva

Schopnost rozlišovat slanou chuť se rozvinula jako nutnost pro vyhledání potravy s vysokým obsahem soli, protože nejsme schopni v těle vytvořit zásobu tohoto minerálu na delší dobu.

Jednou z prvních a nejméně pochopitelných dezinformací o konzumaci soli je ta, že v současné době konzumujeme mnohem více soli než naši předci. Primárně, nemáme žádné informace o tom, kolik soli se konzumovalo v dávné historii lidstva. Pouze odhadujeme, kolik soli se patrně konzumovalo. K odhadům používáme v současnosti velmi pravděpodobně irrelevantní informace o současných

kmenech (dožívajících se průměrného věku pouhých 35–45 let) žijících na úrovni neolitu (tedy historicky z období cca 8 000 – 5 000 let př. n. l.).

S jistotou ale víme, že sůl byla jednou z velice žádaných komodit již v době výměnného obchodu tisíce let před naším letopočtem a byla prvním zbožím, transportujícím se velice obtížně na dnes nepředstavitelné vzdálenosti. Solné stezky spojovaly Evropu, Asii, Afriku... Rovněž tak názvy řady míst poukazují na důležitost soli pro naše dávné předky (např. v Rakousku Solnohrad, na Slovensku Sůl, v České republice Slaný). I proto se můžeme domnívat, že konzumace soli byla v této době ve skutečnosti mnohem vyšší, než pozorujeme u současných, prakticky izolovaných kmenů žijících na úrovni doby kamenné.

Sůl se historicky používala nejen jako ochucovadlo, protože jak říká královský kuchař (herec František Černý) v pohádce Byl jednou jeden král „jo, bez soli to nebude nikdy ono“ ale i jako platidlo, dokonce i jako lék (Satin 2015).

Dramatické snížení konzumace soli na současných 6–12 gramů je historicky výsledkem přechodu na jiný způsob konzervace potravin (nikoli požadavkem tehdejší odborné lékařské veřejnosti). Pokles konzumace soli na tuto hladinu byl pozorován v padesátých letech a od té doby se konzumace nezměnila (Bernstein a Willett, 2010). Je nutné si uvědomit, že nakládání potravin do soli bylo nejrozšířenějším způsobem konzervace potravin v době před masívním rozšířením ledniček a mrazáků (tedy cca 1950). Příjem soli z doby před rokem 1950 je odhadován na 20 – 30 gramů denně.

Jedny z mála přesných historických informací které máme (převzato ze Satin, 2015), jsou jídelničky vojáků a trestanců z doby anglicko – americké války z roku 1812. Ty informují o přidělech vojákům a trestancům ve výši 18 gramů soli denně (přestože tehdy byla sůl dosti drahou komoditou). Podobně přiděly potravin v době druhé světové války počítaly s příjmem 20 gramů soli denně na osobu.

Analýzy desítek tisíc vzorků pak ukázaly, že v posledních cca 50 letech se udržuje příjem soli v pozoruhodně úzkém rozmezí (cca 8–10,5 g na den) a tyto hodnoty jsou vzácně stabilní a naznačují že jsou výsledkem fyziologické potřeby lidského organismu, nikoli otázkou vlivu prostředí a nutriční (ne)dostupnosti soli (McCarron a spol. 2013).

Experimentální modely

Studie na zvířatech jsou v posledních letech obecně kritizovány za nízkou převoditelnost získaných výsledků na lidské jedince (Langley 2009, van Luijk a spol. 2014, Akhtar 2015, Čertíková Chábová a Červenka, 2017). Údaje z jedné z prvních studií zaměřených na vztah soli a krevního tlaku jsou učebnicovým příkladem, proč tomu tak je. Dahl a spol. (1972), zjistili ve své studii, že zvýšený příjem soli u potkanů zvýší krevní tlak až o 60 %. Čtenář by ovšem měl zpozornět, při čtení protokolu studie. Krmné směsi totiž obsahovaly v přepočtu na konzumaci u lidí přibližně 500 gramů denní dávky NaCl (tedy cca 50–100 násobek současné konzumace) (Simpson 1979).

Opakovaně bylo prokázáno, že zvířata s volným přístupem ke zdroji soli konzumují množství, které je v přepočtu na tělesnou hmotnost podobné tomu, jaké konzumuje většina dospělé lidské populace (shrnuto v DiNicolantonio a O'Keefe, 2016 a 2017). To naznačuje, že právě toto množství je

s velkou pravděpodobností to optimální. Je dokonce popsáno, že někteří primáti si namáčeji konzumované plody do slané vody (Kawai 1965) a NaCl je jediný nerost, který je zvířaty ve volné přírodě cíleně vyhledáván a konzumován.

První studie s lidskými subjekty

První studie týkající se NaCl a krevního tlaku byly provedeny na hypertenzních pacientech a nejen definice hypertenze byla na počátku minulého století zcela jiná než dnes. Výsledky tehdejších studií nebyly adjustovány na věk, tělesnou hmotnost, etnický původ či pohlaví, což by v dnešní době bylo považováno za zásadní chybu, přesto jsou tyto studie brány jako základ pro teorie o škodlivosti soli.

První studie provedené na řádově desítkách jedinců navíc nenalezly žádný zásadní a konsistentní vztah mezi snížením konzumace soli a krevním tlakem ale některé stály v pozadí hypotézy, že kuchyňská sůl je zásadním modulátorem krevního tlaku (např. Allen 1920, Allen 1922, Berger a Fineberg 1929). Již od prvopočátku existence byl tento mýtus prosazován poměrně agresivně, např. v roce 1920 (Allen) píše, že pokud se u pacienta s hypertenzí neprokázala vysoká konzumace soli, byla analýza iontů provedena experimentátory zcela jistě chybně.

V padesátých letech minulého století se pro snižování krevního tlaku úspěšně využívala extrémní nízkoslaná dieta založená téměř výhradně na konzumaci rýže (Kempner 1949, Klemmer a spol. 2014). Byla úspěšná u většiny, ale zdaleka ne u všech pacientů, a následovníci při potvrzovacích pokusech dosahovali obvykle pouze polovičního snížení krevního tlaku v porovnání s originálními studiemi. Kempnerovy studie byly později kritizovány různými autory (přehledně shrnuto DiNicolantonio a O'Keefe 2017). Primárně dieta zcela zásadně měnila nejen konzumaci soli, ale dramaticky a nevyváženě měnila celkové složení diety (snížení kalorického příjmu na 2000 kcal/den, pouhých 5 % proteinů, 3 % tuků a maximum 0,4 g NaCl se současným omezením příjmu tekutin). Pacienti navíc byli během dietní intervence hospitalizováni, takže došlo k celkově zásadní změně životního stylu. Ani tato dieta nebyla ale úspěšná u všech pacientů, ale „pouze“ u cca 2/3 z nich. Pacienti navíc vstupovali do léčby s extrémními hodnotami krevního tlaku okolo 200/115 mm Hg. S ohledem na tehdejší dobu se jednalo o průlomové výsledky, ale jejich aplikace na dnešní dobu je více než otazná.

Pokud se posuneme v kalendáři o desítky let, významných úspěchů v léčbě hypertenze je dosahováno s pomocí DASH diety (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (Kolasa, 1999). Ačkoli i tato dieta bývá často označována jako primárně nízkoslaná, ve skutečnosti ale i zde jde o komplexní (a oproti minulosti i nutričně vyvážený) posun složení stravy, opět je zde zvýšena konzumace ovoce a zeleniny, ořechů, snížena konzumace tuků, masa, sacharidů a rozhodně tedy nelze její zdravotní benefity vysvětlovat pouhým omezením příjmu soli.

Studie INTERSALT

Studie INTERSALT (No authors listed, 1988) je jednou z „klíčových“ studií, ze které čerpají zastánci teorie, že sůl škodí zdraví. Studie je zároveň ale i jednou z nejkritizovanějších kvůli svému protokolu, zejména ohledně výběru analyzovaných populací. Kritické

upozorňují (a přiznejme si, že oprávněně) na zásadní problém studie, spojený s takzvanými „outliers“ (z hlediska statistiky zdroje separované a tedy se značně lišící od zkoumaného celku). Do studie byly zahrnuty především populace z rozvinutých zemí (n = 48), ale i několik populací (n = 4) žijících na úrovni doby kamenné. A právě velice nízká spotřeba soli v těchto populacích (v jednom brazilském kmeni pouhých 0,11 g NaCl denně) de facto změnila směr korelační křivky mezi krevním tlakem a příjmem soli kamenné v potravě. Kdyby tyto kmeny nebyly do studie zahrnuty, korelační křivka by naopak ukazovala inverzní vztah mezi příjmem soli a krevním tlakem. A pokud se podíváme na jednotlivé zahrnuté populace, najdeme tam např. americké muže s příjmem soli okolo 7,5 g/den a průměrným krevním tlakem 115/72 mm Hg či indickou populaci s příjmem soli přibližně 12 g/den a průměrným krevním tlakem 112/71 mm Hg.

Další nezmiňovanou charakteristikou populací s minimálním příjmem soli a současně s velice nízkým krevním tlakem je jejich průměrná očekávaná doba dožití – pouze mezi 30 a 45 roky (tedy pouhá polovina oproti tomu, co očekáváme v průmyslově rozvinutých zemích). Rovněž tak je třeba zmínit, že tyto skupiny nemají (opět v porovnání s obyvateli v průmyslově vyspělých zemích) žádný z dalších faktorů, který by mohl krevní tlak zvýšit. Nepijí alkohol, mají minimální příjem nasycených tuků, jsou v permanentní nízké malnutrici s vysokou fyzickou aktivitou (výsledkem je obecná mírná podváha), nemají žádný stres, díky vysoké konzumaci ovoce mají extrémně vysoký příjem draslíku.

Zajímavá je rovněž skutečnost, že později i někteří vědci účastníci se INTERSALT studie ji ve skutečnosti popsali jako studii negativní, tedy neprokazující celopopulační vztah mezi konzumací soli a krevním tlakem (Taubes 1998). Koneckonců, presentovaná analýza s vyloučením 4 „outliers“ a při plné adjustaci (věk, sex, BMI a příjem alkoholu), viz obrázek 3c dané publikace (No authors listed, 1988), nenalezla žádný významný vztah mezi výdejem sodíku močí a hodnotami SBP.

Scottish Heart Health Study

Víceméně náhodou (protože staromilsky dávám přednost čtení časopisů v listovní, nikoli elektronické formě) jsem narazil na tematicky velice příbuznou studii skotskou – *Scottish Heart Health Study* (Smith a spol. 1988), která vyšla ve stejném čísle časopisu BMJ jako studie INTERSALT. Bylo do ní zahrnuto srovnatelné množství jedinců (ale pouze jediné homogenní populace), kteří byli vyšetřeni identickou metodou jako jedinci z INTERSALT. Výsledek byl ovšem negativní – neexistuje vůbec žádný vztah mezi konzumací kuchyňské soli a krevním tlakem, ale je vztah mezi konzumací draslíku a krevním tlakem. Na základě této studie se také začalo více diskutovat, zda by nebylo prospěšnější sledovat příjem draslíku a nikoli sodíku (Tunstall-Pedoe 1999). SHHS studie tedy byla uzavřena s tím, že konzumace soli je s velmi vysokou pravděpodobností markerem nezdravého životního stylu, spojeného s vyšší konzumací kalorií, s nedostatkem konzumace ovoce a zeleniny ale nikoli kauzálním faktorem ovlivňujícím krevní tlak. Podobný názor lze najít i v pozdějších sděleních (DiNicolantonio a O'Keefe 2016).

Velice zajímavá je citační analýza těchto studií (k únoru 2018) – studie INTERSALT, „potvrzující“ očekávané výsledky má téměř 700 citací (je třeba zmínit, že nezanedbatelná část z nich je ve člancích poukazujících na slabé stránky této studie) zatímco skotská studie nepřinášející očekávaný výsledek byla citována pouze cca 100x. I tato nerovnováha může vychýlit názor řady odborníků jedním směrem.

Mortalitní studie

Důležitější než případný pokles krevního tlaku dosažený sníženou konzumací soli je, zda je tento doprovázen adekvátním poklesem mortality. Především v observačních studiích, jejichž výpovědní hodnota je přeci jen o něco nižší než výpovědní hodnota studií klinických, by analýza mortalitních dat měla být tím „zlatým standardem“ (Alderman 2016a a 2016b).

Studie PURE sledovala riziko hypertenze a KVO a celkové mortality u téměř 160 000 jedinců z osmnácti zemí (O'Donnell a spol. 2011). Vztah krevního tlaku ke konzumaci soli byl minimální u normotenzních a mladých jedinců, a nebyl lineární ani u hypertenzních. Studie dále prokázala, že nejenom vysoká (více než 12,5 g/den), ale i podprůměrná (méně než 7,5 g/den) konzumace soli jsou spojeny se zvýšeným rizikem kardiovaskulární a celkové mortality a tento vztah se projevil ve zvýšené míře u jedinců s jinak nízkým KVO rizikem (u nekuřáků, nediabetiků, bez rodinné anamnézy KVO).

Společná analýza čtyř studií (PURE, EPIDREAM, ONTARGET, TRANSDENT) zahrnující více než 130 000 jedinců (polovina s hypertenzí a polovina normotenzních) z téměř pěti desítek zemí ukázala, že nízký příjem sodíku zvyšuje riziko KVO a úmrtnosti na KVO bez ohledu na hypertenzní status subjektů (Mente a spol. 2016). Zvýšená kardiovaskulární mortalita a morbidita se vyskytla u subpopulace jedinců s hypertenzí, kteří zároveň konzumovali alespoň 7 g sodíku (tedy cca 18 g NaCl) denně. Lancet editorial (O'Brien 2016) na základě této studie uvádí, že z plánovaného celopopulačního snížení konzumace kuchyňské soli bude profitovat pouze cca 10 % populace a že, vzhledem ke složitosti fyziologických systémů kontrolujících metabolismus sodíku, přikázání „nízký příjem soli pro všechny“ přinese prospěch někomu a uškodí jinému.

Graudal a spol. (2016a) shrnuli výsledky celkem devíti studií (mimo jiné NHANES I, NHANES III, PURE, a NORFOLK 2014) a našel vzácně konsistentní vztah mezi obvyklou (cca 100 000 vyšetřených) vs. nízkou konzumací (necelých 30 000 vyšetřených) soli a celkovou úmrtností – všechny studie ukazovaly na profit spojený s obvyklou konzumací soli.

V roce 2017 bylo publikováno Cochran review (Graudal a spol. 2017), analyzující téměř 190 studií. Toto statistické zpracování ukázalo, že krevní tlak u jedinců pod mediánem populace není nijak ovlivněn příjmem soli. U skupin s hodnotami krevního tlaku v nejvyšších 25 percentilech dosáhl pokles krevního tlaku spojený s cca 60 % snížením příjmem kuchyňské soli (což je, vzhledem k tomu, že většinu soli konzumujeme v polotovarech, velice obtížně dosažitelné) cca poloviny poklesu dosažitelného léčbou běžnými farmaky.

Skutečnost, že z obecně snížené konzumace soli nebude

profitovat většinová populace, byla popsána nejen v observačních, ale i v klinických studiích (Adler a spol. 2014).

Japonská populace patří mezi populace s nejvyšší očekávanou dobou dožití (téměř 85 let). Přesto studie NIPPON DATA80 ukázala, že Japonci mají průměrný denní příjem NaCl cca 14 g u mužů a 12 g u žen (Miura a spol. 2010), což opět nekoresponduje s obecně očekávaným zdravotním celopopulačním profitem při snížení jeho konzumace.

Manipulace s daty, ignorování většinových výsledků

Bohužel, je smutnou skutečností, že zastánci teorie o škodlivosti konzumace soli někdy i překrucují a nesprávně interpretují výsledky meta analýz a zmiňují je v jiných souvislostech, než které byly těmito studiemi získány. Např. v NEJM je zmíněno (Cogswell a spol. 2016), že pokud by nízký příjem sodíku měl zvyšovat riziko KVO, musel by být spojen se zvýšením některých rizikových faktorů rozvoje KVO a že toto se nepodařilo prokázat. Citováno je „Cochran review“ z roku 2012 (Graudal a spol. 2012), které přitom již v abstraktu zmiňuje, že snížení příjmu sodíku na doporučenou hladinu zvyšuje hladinu cholesterolu o 3 % a hladinu triglyceridů o 6 %. Nejen autoři „Cochran review“ dokonce považovali za nutné některé nesprávné a zavádějící aproximace použité Cogswellem a spol. (2016) uvést ve svých komentářích na pravou míru (Graudal 2016b, Alderman 2016c, Johns 2016). Bohužel, nelze předpokládat, že všichni čtenáři původní práce si přečtou i pozdější komentáře, poukazující na tyto zjevné nedostatky.

Řada studií prokázala (shrnuto v Graudal a spol. 2016a) že redukce příjmu soli nemá prakticky žádný vliv na jedince, jejichž krevní tlak je pod mediánem populace a adekvátní pokles byl pozorován pouze u nejvyšší kvartily.

Obecně (ale to je patrně otázka všech kontroverzních a nejasných otázek spojených s nutričním faktorem a veřejným zdravím) je více prostoru dáváno článkům potvrzujícím různá dogmata a mýty než článkům je vyvracejícím (Trinquart a spol. 2016). A opravdu letité a zažité mýty jsou mnohem resistantnější a je mnohem obtížnější je vyvrátit bez ohledu na skutečné výsledky odborných studií (Viswanathan a spol. 2013, Brown a spol. 2014).

Alarmující a znepokojivá je primárně rozsáhlá analýza publikovaná skupinou dr. Trinquarta v roce 2016 (Trinquart a spol. 2016) poukazující na nesprávné a tendenční interpretace výsledků vědeckých dat. Autoři analyzovali výstupy týkající se publikací o zdravotních rizicích příjmu soli kamenné získané mezi lety 1978 a 2014. V tomto období bylo publikováno celkem 269 publikací k tomuto tématu. Z 68 primárních studií jich 40 % podpořilo solnou teorii, 50 % přineslo opačné výsledky a 10 procent studií pak publikovalo nejednoznačné výsledky. Oproti tomu, ze 176 dopisů, názorových článků, přehledů a podobně (tedy prací bez vlastních výsledků), bylo celých 60 % uzavřeno poukazáním na škodlivost konzumace soli. Pokud se dále podíváme na doporučení odborných společností, tak zde je již téměř 75 % (8 z celkových 11) publikací doporučujících konzumaci soli snížit a zbytek se této otázce víceméně vyhýbá. Žádné (!) z doporučení tedy nebere v potaz, že většina (60 %) výsledků studií nijak neprokázala škodlivost konzumace kuchyňské soli v míře v civilizovaném světě

obvyklé a doporučuje v lepším případě hodnoty ponechat tak, jak jsou a v horším případě je dramaticky snižovat. I závěr sezení US Institutu pro medicínu (IOM) je jednoznačný – „neexistují studie prokazující plošný benefit potenciálního snížení konzumace soli“ (Mitka 2013). Toto snížení má tedy jisté opodstatnění u části hypertenzní populace s vysokou konzumací soli, ale nelze je paušalizovat na celou populaci.

Často se kritizuje, že prospektivní observační studie nám ukazují na asociace, ale nejsou důkazem kauzality vztahu mezi parametrem a onemocněním. Na tuto skutečnost však zastánci teorie o škodlivosti konzumace soli upozorňují především v případě studií, neprokazujících vztah soli ke zvýšenému riziku KVO nebo úmrtnosti na KVO, nicméně studie popisující vztah mezi konzumací soli a hypertenzí používají prakticky identický protokol. V současné medicíně se jako definitivní důkaz uznávají pouze klinické studie. Ty studie jsou randomizované a zaslepené, nicméně při nich dochází k určité preselekcí subjektů. V řadě případů je tak třeba přiznat, že observační studie mohou odrážet situaci v běžné klinické praxi mnohem přesněji, než klinické studie. Například v klinických studiích popsány pokles celkového či LDL cholesterolu při léčbě statiny je obvykle cca dvojnásobný v porovnání s reálně dosaženými výsledky v populaci.

Rizika spojená s nízkým příjmem soli kamenné

Pokud analyzujeme příjem nutriétů, nezbytných pro správné fungování lidského těla pozorujeme vždy klasický „U“ nebo „J“ tvar – tedy optimální příjem není ani ten nejnižší, ani ten nejvyšší možný (Otten a spol. 2006, Heaney 2014, Alderman 2016a). Není důvod, proč by sůl měla být výjimkou. Řada autorů uvádí, že z požadovaného snížení konzumace soli pod 6 g nejen že nebude většina populace profitovat, ale že to dokonce bude škodlivé (Torjessen 2014). Doporučené snížení konzumace soli není ani v souladu s hodnotami „doporučené denní dávky“, „tolerovaného horního příjmu“, „požadovaného denního příjmu“ soli (Heaney 2012, 2013).

Žádná studie dosud nenalezla zdravou populaci, která by konzumovala méně než 4 g soli za den (No authors listed 1988, Powles a spol. 2013, Alderman 2016a). Bylo popsáno, že snížení příjmu kuchyňské soli zvýší krevní tep stejným poměrem, jako sníží krevní tlak (Graudal a spol. 2016c). Zmiňovaná tolerovaná horní dávka příjmu soli je stanovena na 2300 mg sodíku za den (5,75 g NaCl) (Whelton a spol. 2017). Nicméně nejnižší zdokumentovaná letální dávka pro člověka je 1 g soli na kg tělesné hmotnosti; obvyklá letální dávka je pak 12 g/kg tělesné hmotnosti (www.sciencelab.com). Satin (2015) uvádí, že neexistuje na světě populace, která by konzumovala více než toto doporučené množství a prokazatelně by se u ní projevil přímý negativní zdravotní dopad této konzumace.

Závěr

Současná diskuse o zdravotním dopadu konzumace kuchyňské soli tak zcela přesně spadá do definice mýtu ve výživě (Brown a spol. 2014). Tedy – „vztah, který se pokládá za obecně pravdivý přes existující významné důkazy tento vztah vyvracející s tím, že za určitých podmínek či pro určité minoritní podskupiny vztah platí“. Většinová populace by

měla vědět, že množství soli, které konzumuje, jí neuškodí. Asi málokterá složka stravy vyvolává v současné době tolik kontroverze, jako sůl kamenná, navíc s relativně rovnoměrným rozložením sil „pro“ a „proti“. Obecně se zdá, že naše požadavky na propojení důkazů a dietních doporučení by měly být mnohem striktnější, než momentálně jsou (Marantz a spol. 2008, Heaney 2012, 2013). Informace o příjmu soli (ve skutečnosti měříme nikoli dietní příjem kuchyňské soli ale sekreci sodíku) jsou velice nepřesné a jeho měření velice obtížné, a stejně tak krevní tlak je jeden z rizikových faktorů, který podléhá největším změnám během dne a značně, oproti ostatním faktorům, odráží i psychické rozpoložení a jsme tak obvykle konfrontováni s „přesnými“ závěry na základě nepřesných čísel; nicméně – „i poučené hádání zůstává hádáním“ (M. Crichton, Říše strachu, str. 539).

Vyšší konzumace soli kamenné je s velkou pravděpodobností pouze měřitelným faktorem poukazujícím na celkově nezdravý životní styl, primárně na nedostatečnou konzumaci ovoce a zeleniny a současný vysoký příjem jednoduchých cukrů. Ze snížené konzumace bude jistě profitovat skupina zejména starších hypertoniků (odhadem 10–15 % populace), nicméně většinová zdravá populace bude bez hmatatelného benefitu (při přílišném snížení konzumace dokonce s jistými zdravotními riziky). Snížení obsahu soli v polotovarech a průmyslově připravovaných potravinách může být v populačním měřítku velice jednoduše kompenzováno domácím dosolováním a „cost-benefit“ dopadu této akce na veřejné zdraví zde tak bude s velkou pravděpodobností minimální – antihypertensiva patří mezi dostupné, levné a velice bezpečné léky a jejich používáním můžeme dosáhnout lepších výsledků než nejistou (a nákladnou) kampaní vedenou za snížení konzumace soli. Za stávajících komplexních výživových doporučení by při doporučeném snížení konzumace soli bylo navíc prakticky nemožné dodržet nutričně vyvážené složení stravy (Maillot a Drewnowski 2012).

Před několika desítkami let se spotřeba soli snížila v průmyslově vyspělých zemích z 20–30 gramů na den na dnešních 6–12 gramů a tato spotřeba se posledních 50 let prakticky nemění. A právě v posledních 50 letech jsme zaznamenali v průmyslově rozvinutém světě rozsáhlé zlepšení v otázce ukazatelů celkové morbidity a mortality, zásadně se prodloužila očekávaná doba dožití. Nejblíže pravdy je patrně názor, že příjem soli kamenné v současných mezích není nezávislým kauzálním rizikovým faktorem lineárně ovlivňujícím hypertenzi, KVO či mortalitu. Zvýšená konzumace soli je s velmi vysokou pravděpodobností markerem jinak nezdravého životního stylu, spojeného s nadbytečnou konzumací kalorií a s nedostatečnou konzumací ovoce a zeleniny.

Poděkování

Autor děkuje kolegům J. Piňhovi, M. Vrablíkovi a P. Kocourkové za kritický komentář textu. Autor je podporován projektem MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a projekty Ministerstva zdravotnictví České republiky, granty č. 15-28895A, 15-28277A a 15-28876A. Všechna práva vyhrazena.

LITERATURA

- Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 12: CD009217.
- Akhtar A. The flaws and human harms of animal experimentation. *Camb Q Healthc Ethics*. 2015; 24: 407-19.
- Alderman MH. Dietary sodium: Where science and policy diverge. *Am J Hypertens*. 2016a; 29: 424-7.
- Alderman MH. Dietary sodium: paradigm shifts from public health to clinical medicine. *Lancet* 2016b; 388: 2110.
- Alderman MH. Dietary sodium and cardiovascular disease risk. *N Engl J Med*. 2016c; 375: 2406.
- Allen FM. Arterial hypertension. *JAMA*. 1920; 74: 652-5.
- Allen FM, Sherrill JW. The treatment of arterial hypertension. *J Metab Res*. 1922; 2: 429-35.
- Berger S, Fineberg M. The effect of sodium chloride on hypertension. *Arch Intern Med*. 1929; 44: 531-42.
- Bernstein AM, Willet WC. Trends in 24-h urinary sodium excretion in the United states, 1957-2003: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 1172-80.
- Brown AW, Ioannidis JP, Cope MB, Bier DM, Allison DB. Unscientific beliefs about scientific topics in nutrition. *Adv Nutr*. 2014; 5: 563-5.
- Caballero B, Allen L, Prentice A. *Encyclopedia of human nutrition*. Amsterdam: Elsevier, 2005. 590 s.
- Cobb LK, Anderson CA, Elliott P, Hu FB, Liu K, Neaton JD, Whelton PK, Woodward M, Appel LJ; American Heart Association Council on Lifestyle and Metabolic Health. Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcomes: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 1173-86.
- Cogswell ME, Mugavero K, Bowman BA, Frieden TR. Dietary sodium and cardiovascular disease risk - measurement matters. *N Engl J Med*. 2016; 375: 580-6.
- Čertíková Chábová V, Červenka L. The dilemma of dual renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: why beneficial in animal experiments but not in the clinic? *Physiol Res*. 2017; 66: 181-92.
- Dahl LK, Leitzl G, Heine M. Influence of dietary potassium and sodium/potassium molar ratios on the development of salt hypertension. *J Exp Med*. 1972; 136: 318-30.
- DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Hypertension due to toxic white crystals in the diet: Should we blame salt or sugar? *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 59: 219-25.
- DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. The history of the salt wars. *Am J Med*. 2017; 130: 1011-4.
- Di Paolo A, Sarkozy F, Ryll B, Siebert U. Personalized medicine in Europe: not yet personal enough? *BMC Health Serv Res*. 2017; 17: 289.
- Filipovsky J, Widimský J Jr., Ceral J, Cifková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypert Kardiovask Prevence* 2012; 3: 1-19.
- Filipovský J, Widimský J Jr., Špinar J. Summary of 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Prepared by the Czech Society of Hypertension/Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 2014; 56: e494-518.
- Gamulin S. The forthcoming era of precision medicine. *Acta Med Acad*. 2016; 45: 152-57.
- Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet vs. high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens*. 2012; 25: 1-15.
- Graudal NA, Jürgens G, Baslund Bo, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low and excessive sodium diets are associated with increased mortality: a meta analysis. *Am J Hypert*. 2014; 27: 1129-37.
- Graudal N. A radical sodium reduction policy is not supported by randomized controlled trials or observational studies: Granding the evidence. *Am J Hypertens*. 2016a; 29: 543-8.
- Graudal NA. Dietary sodium and cardiovascular disease risk. *N Engl J Med*. 2016b; 375: 2406-7.
- Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Reduced dietary sodium intake increases heart rate. A meta-analysis of 63 randomized controlled trials including 72 study populations. *Front Physiol*. 2016c; 7: 111.
- Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4: CD004022.
- Heaney RP. The nutrient problem. *Nutr Rev*. 2012; 70: 165-9.
- Heaney RP. Sodium: how and how not to set a nutrient intake recommendation. *Am J Hypert*. 2013; 26: 1194-7.
- Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev*. 2014; 72: 48-54.
- Johns DM. Dietary sodium and cardiovascular disease risk. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2407.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
- Kawai M. Newly-acquired pre-cultural behavior of the natural troop of Japanese monkeys on Koshima islet. *Primates*. 1965; 6: 1-30.
- Kempner W. Treatment of heart and kidney disease and hypertensive and atherosclerotic vascular disease with the rice diet. *Ann Intern Med*. 1949; 31: 821-56.
- Klemmer P, Grim CE, Luft FC. Who and what drove Walter Kempner? The rice diet revisited. *Hypertension* 2014; 64: 684-8.
- Kolasa KM. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) in clinical practice: a primary care experience. *Clin Cardiol*. 1999; 22(7 Suppl): III16-22.
- Langley G. The validity of animal experiments in medical research. *RSDA*. 2009. http://animalstudiesrepository.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1050&context=acwp_arste.
- Maillot M, Drewnowski A. A conflict between nutritionally adequate diets and meeting the 2010 dietary guidelines for sodium. *Am J Prev Med*. 2012; 25: 174-9.
- Marantz PR, Bird ED, Alderman MH. A call for higher standards of evidence for dietary guidelines. *Am J Prev Med*. 2008; 34: 234-40.
- McCarron DA, Kazaks AG, Geerling JC, Stern JS, Graudal NA. Normal range of human dietary sodium intake: a perspective based on 24-hour urinary sodium excretion worldwide. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1218-23.
- Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusuf K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S; PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; 388: 465-75.
- Mitka M. IOM report: Evidence fails to support guidelines for dietary salt reduction. *JAMA*. 2013; 309: 2535-36.
- Miura K, Okuda N, Turin TC, Takashima N, Nakagawa H, Nakamura K, Yoshita K, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80/90 Research Group. Dietary salt intake and blood pressure in a representative Japanese population: baseline analyses of NIPPON DATA80. *J Epidemiol*. 2010; 20 Suppl 3: S524-30.
- No authors listed. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297: 319-28.
- O'Brien E. Salt - too much or too little? *Lancet*. 2016; 388: 439-40.
- O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, McQueen M, Sleight P, Sharma AM, Dans A, Probstfeld J, Schmedder RE. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011; 306: 2229-38.
- Ottens JJ, Hellwig JP, Meyers LD, eds. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: National Research Council, National Academies Press; 2006.
- Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, Engell RE, Lim SS, Danaei G, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open* 2013; 3: e003733.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res*. 2007; 455: 3-5.
- Satin M. The salt debate – far more salacious than salubrious. *Blood Purif*. 2015; 39: 11-5.
- Simpson FO. Salt and hypertension: A sceptical review of the evidence. *Clin Sci (Lond)*. 1979; 57 Suppl 5: 463s-80s.
- Smith WC, Crombie IK, Tavendale RT, Gulland SK, Tunstall-Pedoe HD. Urinary electrolyte excretion, alcohol consumption, and blood pressure in the Scottish Heart Health Study. *BMJ*. 1988; 297: 329-30.
- Taubes G. The (political) science of salt. *Science* 1998; 281: 898-907.
- Tilburt JC. Evidence-based medicine beyond the bedside: keeping an eye on context. *J Eval Clin Pract*. 2008; 14: 721-5.
- Trinquart L, Johns DM, Galea S. Why we think we know what we know? A meta-knowledge analysis of the salt controversy. *Int J Epidemiol*. 2016; 45: 251-60.
- Torjesen I. Too little salt in diet can be as bad as too much, study shows. *BMJ*. 2014; 349: g5507.
- van Luijk J, Bakker B, Rovers MM, Ritskes-Hoitinga M, de Vries RB, Leenaars M. Systematic reviews of animal studies; missing link in translational research? *PLoS One*. 2014; 9: e89981.
- Tunstall-Pedoe HD. Does dietary potassium lower blood pressure and protect against coronary heart disease and death? Findings from the Scottish Heart Health Study. *Semin Nephrol*. 1999; 19: 500-2.
- Velíšek, J. *Chemie potravin 2. Tábor: Ossis*. 2002.
- Viswanathan M, Carey TS, Belinson SE, Berliner E, Chang S, Graham E, Guise JM, Ip SS, Maglione MA, McCrory D, McPheeters M, Newberry SJ, Sista P, White CM. Identifying and managing nonfinancial conflicts of interest for systematic reviews. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 May*. Report No.: 13-EHC085-EF. AHRQ Methods for Effective Health Care.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntnier P, Oviagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; pii: S0735-1097(17)41519-1.
- Whitworth JA. Blood pressure and control of cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2005; 1: 257-60.
- Widimský J Jr., Čifková R, Špinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Vítovec J, Widimský J sr. za Českou společnost pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Cor Vasa* 2008; 50: Kardio K5 – 22.

Rosuvastatin ve fixní kombinaci s ezetimibem: nová fixní kombinace, nové benefity pro nemocné

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění celosvětově patří k nejvýznamnějším příčinám úmrtí. Za jeden, z tohoto pohledu nejvýznamnějších, rizikových faktorů je přitom dlouhodobě označována dyslipidémie s promínající vysokou hladinou LDL-částic. Ty jsou dominantním transportérem cholesterolu směrem do periferních tkání, kde jsou prostřednictvím membránově vázaných LDL-receptorů internalizovány do buněk k dalšímu zpracování. Cílený monitoring hladiny LDL, resp. HDL a celkového cholesterolu, dnes patří mezi jednoznačně nejčastěji zjišťované laboratorní ukazatele, neboť je vztah mezi jejich hladinou a iniciací, resp. progresí aterosklerózy (pozn.: experimentálně navozené zvýšení LDL vede k rozvoji aterosklerózy u všech druhů savců) kvalitně zdokumentován na preklinické i klinické úrovni. Jakkoliv skupina hypolipidemik je poměrně pestrá, dominantně využívanou podskupinou jsou jednoznačně statiny. Dle platných údajů o spotřebě léčivých přípravků (SÚKL, 2016) je v České republice v rámci statinů, podobně jako v jiných vyspělých zemích, nejčastěji předepisován atorvastatin (DDD celkem: 223 436 062) následovaný rosuvastatinem (DDD celkem: 167 213 490) a s velkým odstupem dalšími statiny (např. simvastatin 21 552 771 DDD).

Podobně, jako je tomu v jiných oborech medicíny, i do léčby dyslipidemií pronikla možnost terapeutického využití fixních kombinací, a sice statinu s ezetimibem.

Stručně ke statinům

Snaha o úpravu lipidogramu je dnes jedním z hlavních pilířů primární i sekundární kardiovaskulární prevence (1). Nejčastěji využívanými hypolipidemiky jsou přitom statiny, jejichž historie sahá do 70. let minulého století (pozn.: první registrovaným byl v r. 1978 lovastatin). Jakkoliv zde byla snaha zamezit tvorbě cholesterolu *de novo* na nejrůznějších úrovních, jako efektivní a zároveň bezpečná se ukázala být pouze inhibice 3-OH-3-metylglutaryl-koenzymu A (3-HMG-CoA) reduktázy, tj. enzymu nezbytného k syntéze meziproduktu – kyseliny mevalonové. První látkou s tímto popsáním účinkem se stal kompaktin, látka tvořená plísní *Penicillium citrinum*. Omezená syntéza cholesterolu je důvodem pro zvýšenou expresi genů pro LDL-receptory. Up-regulace LDL-receptorů umožní intenzivnější vychytávání LDL-částic z krve, což je provázeno odpovídajícím poklesem LDL-cholesterolu i celkového cholesterolu. Mezi jednotlivými statiny je zřejmý rozdíl ve schopnosti této inhibice dosáhnout, o čemž svědčí i hodnoty inhibičních koncentrací IC_{50} (rosuvastatin – 5,4, atorvastatin – 8,2 či simvastatin 11,2 nmol/l) (1). Částečný pokles triacylglycerolémie je dán ovlivněním syntézy a vychytávání

VLDL-částic. Účinky statinů však nejsou omezeny výhradně na ovlivnění lipidogramu. V posledních letech významně přibývá důkazů o ostatních účincích statinů, než-li jsou účinky hypolipidemické. Ukazuje se totiž, že statiny zlepšují funkci endotelu (nižší oxidace LDL částic či zvýšená tvorba oxidu dusnatého), omezují proliferaci hladkých svalových buněk stěny cévní, působí protizánětlivě (snížení hladiny CRP, pokles infiltrace ateromových plátů makrofágy = stabilizace plátů) a v neposlední řadě snižují agregaci trombocytů a aktivitu koagulačního faktoru VII (beze změny konečné hladiny fibrinogenu). Právě těmito mechanismy je dnes vysvětlován např. pozorovaný pokles kardiovaskulárního rizika u normocholesterolemických osob, ovšem s iniciálně zvýšenými hodnotami C-reaktivního proteinu (CRP). Intenzivně je proto zkoumána i možnost jejich potenciálního využití v léčbě zánětů, autoimunitních onemocnění, revmatických chorob apod. Teprve budoucnost však ukáže, zda-li tento výzkum nebyl pouze slepou uličkou...

Ačkoliv jsou statiny po perorálním podání poměrně dobře vstřebávány z gastrointestinálního traktu, do systémové cirkulace se díky intenzivnímu efektu prvního průchodu játry dostává pouze malé množství podané látky. Biologická dostupnost simvastatinu i lovastatinu je 5 %, atorvastatinu 14 %, fluvastatinu 20–30 % a cerivastatinu či pitavastatinu vyšší než 60 %. Stupeň biologické dostupnosti však může být ovlivněn současným příjmem stravy s vysokým zastoupením tuků. V případě fluvastatinu je za takových podmínek popisováno její zvýšení až o 50 %. Podobně jsou efektem prvního průchodu játry ovlivněny i statiny hydrofilní (pravastatin a rosuvastatin). Biologická dostupnost pravastatinu je pouze 17 a rosuvastatinu 20 %. Z těchto údajů je tedy zřejmé, že játra představují významný faktor ovlivňující cílovou dostupnost statinů, a sice bez ohledu na polaritu jednotlivých molekul. Zatímco v případě lipofilních statinů je důležitá zejména pasivní difúze přes buněčné membrány hepatocytů, u hydrofilních statinů je důležitá zejména cesta aktivního přenosu. Hydrofilní statiny tak zároveň prezentují vyšší hepatoselektivitu než látky lipofilní, a je zde tedy menší pravděpodobnost ovlivnění buněk sídlících na periférii.

Polarita jednotlivých zástupců navíc determinuje jejich schopnost penetrovat do extrahepatálních tkání. Vyšší lipofilita tak určuje i vyšší riziko pro nežádoucí účinky, zejména pak ve vztahu k obávané rabdomyolýze. Rosuvastatin prakticky není metabolizován cytochromem P450 (až 90 % podaného množství je vyloučeno v nezměněné podobě), a oproti většině ostatních zástupců má tak i malé riziko farmakokinetických lékových interakcí. Jelikož je částečně vylučován ledvinami, je třeba volit nižší dávku

u nemocných s chronickým onemocněním ledvin 3. a vyššího stupně. Zejména v úvodu léčby může lehce snižovat úroveň glomerulární filtrace. Ve vztahu k možnému vyššímu výskytu diabetu při léčbě statiny uváděném ve studii ONTARIO je zřejmé převýšení jeho celkového přínosu nad možnými rizikem. Připomeňme, že v rámci této populační kohortové studie bylo oproti referenčnímu pravastatinu zaznamenáno vyšší riziko rozvoje u všech nejčastěji preskribovaných statinů: atorvastatin (adjustované hazard ratio, HR: 1,22; 95 % CI: 1,15–1,29), rosuvastatin (1,18; 95 % CI: 1,10–1,26) a simvastatin (1,10; 95 % CI: 1,04–1,17); u zbylých hodnocených statinů zůstalo riziko nezměněno – fluvastatin (HR: 0,95; 95 % CI: 0,81–1,11) a lovastatin (HR: 0,99; 95 % CI: 0,86–1,14). Zjištěná rizika nikterak přitom nekorelovala s indikací, tj. zda-li byl statin nasazen v primární nebo sekundární kardiovaskulární prevenci (2).

Průkaz terapeutické účinnosti každého z využívaných statinů se opírá o řadu metodicky kvalitně provedených klinických studií. V případě rosuvastatinu lze za jednu ze stěžejních klinických studií označit studii STELLAR. Zde je u pacientů s primární hypercholesterolemií (n = 2 000) poukazováno na jím významně vyšší navozený pokles LDL v porovnání s atorvastatinem, simvastatinem či pravastatinem. Pozitivní účinky rosuvastatinu jsou rovněž dobře čitelné z jeho ovlivnění hladiny HDL-cholesterolu, jehož hladiny byly počínaje dávkou rosuvastatinu 20 mg/den výrazně vyšší než-li v případě atorvastatinu ($p < 0,002$). Vyšší hladiny HDL však byly zřejmě i v porovnání se simvastatinem či pravastatinem. Rosuvastatin v dávkách 10–40 mg byl stejně účinný jako atorvastatin 10–80 mg při snižování hladiny triacylglycerolů. Avšak rosuvastatin vedl k výraznějšímu poklesu triacylglycerolemie než-li bylo dosaženo podáváním pravastatinu ($p < 0,002$). V dávkách 20 a 40 mg byl navíc v tomto ohledu účinnější i než simvastatin 40 mg ($p < 0,002$). Důležité bylo rovněž pozorování, že v rosuvastatinové skupině zareagoval pozitivně na léčbu signifikantně vyšší počet pacientů (3). Další významnou studií je např. ASTEROID, v rámci které byl sledován vliv rosuvastatinu (40 mg/den po dobu 24 měsíců) na regresi aterosklerózy koronárních tepen hodnocený intravaskulární sonografií a kvantitativní koronární angiografií u osob s ischemickou chorobou srdeční (n = 507). Užívání rosuvastatinu bylo provázeno výrazným poklesem hladiny LDL cholesterolu o 53,3 % a zvýšením hladiny HDL cholesterolu o 13,8 %. Minimální průměr cévního lumen se v průběhu léčby zvýšil o $1,65 \pm 0,36$ mm (3).

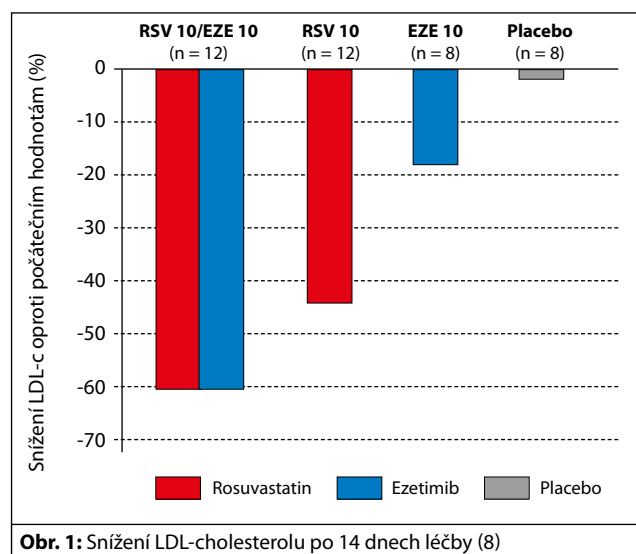
Fixní kombinace statin + ezetimib

Při nedostatečné terapeutické odpovědi na statinovou léčbu je v souladu s platnými doporučeními postupy zdejších i mezinárodních odborných společností nezřídka volena kombinace statinu s ezetimibem blokujícím vstřebávání cholesterolu na povrchu enterocytů vazbou na Niemann–Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein. Hypocholesterolemizující účinek obou látek se tak vzájemně doplňuje, vliv na pokles plazmatické hladiny cholesterolu je synergický. Oproti eskalaci dávky statinu v monoterapii přináší fixní kombinace zlepšení v hodnocených parametrech lipidogramu u nemocných s metabolickým syndromem i u diabetiků. Studie HEAVEN dokonce popisuje příznivý vliv uvedené duální léčby na regresi aterosklerotických plaků (4). Ved-

le dříve zavedených fixních kombinací ezetimibu s atorvastatinem (s odkazem zejm. na výsledky klinické studie EZ-PATH (5) aj.) a ezetimibu se simvastatinem (zejm. studie IMPROVE-IT (6;7) aj.) se nově nabízí možnost fixní kombinace ezetimibu s rosuvastatinem.

Ezetimib + rosuvastatin

První zprávy ohledně vzájemně komplementárního působení ezetimibu a rosuvastatinu jsou staré bezmála již 15 let (8) – Obr. 1. První významnou klinickou studií prokazující přínos této kombinace je šestitýdenní randomizovaná studie EXPLORER u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem (n = 469). Rosuvastatin v dávce 40 mg zde byl podáván samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem 10 mg. Signifikantně více nemocných léčených kombinací léčbou dosáhlo stanove-

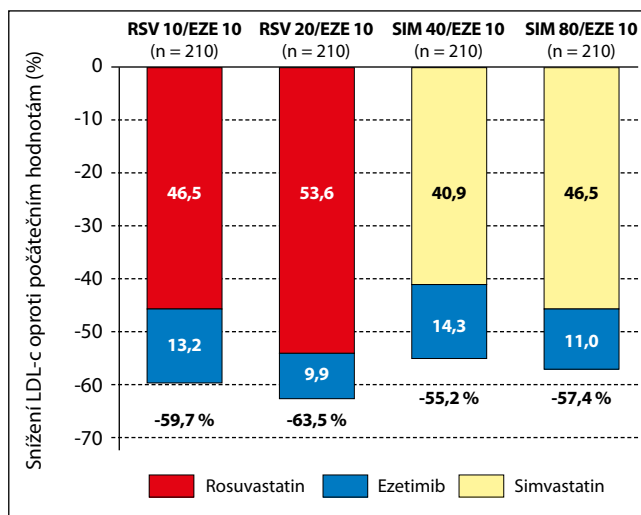


Obr. 1: Snižení LDL-cholesterolu po 14 dnech léčby (8)

né hladiny LDL-cholesterolu (< 100 mg/dl) – 94,0 % vs. 79,1 % ($p < 0,001$); obdobný rozdíl byl dosažen rovněž při cílové hladině LDL-cholesterolu < 70 mg/dl u osob s velmi vysokým rizikem – 79,6 % vs. 35,0 % ($p < 0,001$). Celkově užívání kombinace vedlo k signifikantně výraznějšímu poklesu LDL-cholesterolu, a sice o 69,8 % vs. 57,1 % ($p < 0,001$) (9).

Následovala šestitýdenní dvojité zaslepená studie ACTE hodnotící význam přidání ezetimibu v dávce 10 mg k rosuvastatinu 5 nebo 10 mg oproti eskalované dávce rosuvastatinu v monoterapii z 5 na 10 mg nebo z 10 na 20 mg u osob se středně velkým až velkým kardiovaskulárním rizikem (n = 440). Ukázalo se, že kombinace ezetimibu se statinem vedla k poklesu LDL-cholesterolu o 21 %, zatímco eskalace jej snižovala pouze o 5,7 %. Ezetimib v kombinaci s rosuvastatinem v dávce 5 mg byl účinnější než rosuvastatin eskalovaný na 10 mg (rozdíl 12,3 %; $p < 0,001$), analogický výsledek se týkal kombinace ezetimibu s rosuvastatinem 10 mg oproti eskalované dávce na 20 mg (17,5 %; $p < 0,001$) (10).

Kouvelos et al. o šest let později prezentuje výsledky prospektivní randomizované otevřené studie sledující účinnost dané fixní kombinace (10/10 mg/den) oproti rosuvastatinu samotnému u osob elektivně podstupivších cévní chirurgický zákrok (n = 136). Výskyt velkých kardiovaskulárních příhod během 30 dní následně po zákroku byl sice v rameni kombinace poněkud nižší, ovšem bez statisticky významného



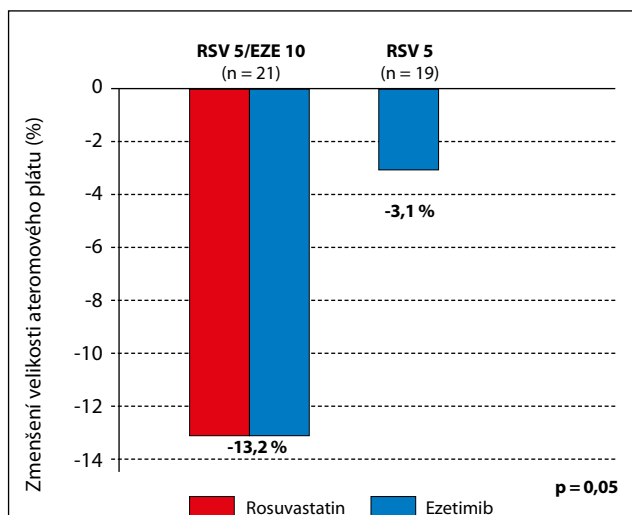
Obr. 2: Ezetimib v kombinaci s rosuvastatinem je účinnější než v kombinaci se simvastatinem (12)

rozdílu – 5,6 % vs. 6,6 % ($p = 0,7$); při 12měsíčním sledování však již uvedený rozdíl dosáhl significance ($p = 0,04$). Intenzifikovaná hypolipidemická léčba rovněž dle očekávání výrazněji snižovala hladinu LDL ($p = 0,004$) (11).

Přínos ezetimibu v kombinaci s rosuvastatinem byl zaznamenán rovněž u vysoce rizikových nemocných ve studii GRAVITY, ve které byl ezetimib 10 mg kombinován buď s rosuvastatinem 10 a 20 mg nebo simvastatinem 40 a 80 mg ($n = 833$). Primárně sledovaným ukazatelem byla změna hladiny LDL-cholesterolu. S odstupem 12 týdnů byl vyšší účinek zaznamenán při kombinaci ezetimibu s rosuvastatinem. Současně výrazně více nemocných léčených touto kombinací dosáhlo cílové hodnoty LDL-cholesterolu (12) – Obr. 2.

Zřejmý přínos kombinační léčby byl zaznamenán též v populaci diabetiků současně stížených dyslipidemií – kromě výraznějšího poklesu LDL cholesterolu oproti pouhé eskalaci dávky statinu byl zřejmý rovněž pokles hladiny triacylglycerolů (13); obdobný přínos byl pozorován též v populaci HIV pozitivních osob léčených antiretrovirotiky (14).

Masuda et al. poměrně nedávno prokázal příznivý vliv kombinace ezetimibu s rosuvastatinem na regresi aterosklerotických plátů v koronárním řečišti za využití intravaskulární sonografie. Šlo o 6měsíční prospektivní otevřenou randomizovanou studii s 51 nemocnými s ICHS indikovanými k angioplastice. Kombinační léčba vedla k výraznějšímu poklesu LDL (-55,8 % vs. -36,8 %; $p = 0,004$) a stejně tak i k výraznějšímu zmenšení objemu plátů (-13,2 % vs. -3,1 %; $p = 0,05$) (15) – Obr. 3. Analogických výsledků později dosáhl též ve 12měsíční studii Wang et al. (16).



Obr. 3: Regrese ateromových plátů (15)

Multicentrická randomizovaná a dvojitě zaslepená studie MRS-ROZE zjišťovala účinnost fixní kombinace ezetimib/rosuvastatin u osob s primární hypercholesterolemií ($n = 407$). S odstupem osmi týdnů bylo u nemocných léčených kombinací oproti monoterapii dosaženo výraznějšího poklesu LDL, celkového cholesterolu i triacylglycerolů. Výraznější pokles byl navíc pozorován u osob navíc trpících diabetem nebo metabolickým syndromem (17). Nejnověji byl přínos kombinace zaznamenán ve 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($n = 337$) (18), respektive v čínské populaci nemocných stížených akutním koronárním syndromem bez elevace ST-úseku (19).

Závěr

Rosuvastatin je dnes v závislosti na velikosti podané dávky nejvíce účinným statinem. Kromě zlepšení lipidogramu rovněž přispívá k regresi ateromových plátů a významně snižuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu v primární i sekundární prevenci. Kromě toho se vyznačuje též příznivým bezpečnostním profilem a nízkým rizikem lékových interakcí. Jeho adjustace do léčivých přípravků ve fixní kombinaci s ezetimibem představuje racionální přístup léčby dyslipidémie založený na vzájemné komplementaritě jejich účinku. Podobně jako kombinace ezetimibu s atorvastatinem či simvastatinem se opírá o kvalitní data dosud realizovaných klinických studií, a nepochybně tak nalezne využití u nemocných vyžadujících intenzifikovanou hypolipidemickou léčbu.

LITERATURA

- McKenney JM. Pharmacologic characteristics of statins. Clin Cardiol. 2003; 26: III32-III38.
- Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ 2013; 346: f2610.
- Wiviott SD, Mohanavelu S, Raichlen JS, Cain VA, Nissen SE, Libby P. Safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein cholesterol levels with rosuvastatin 40 mg daily (from the ASTEROID Study). Am J Cardiol. 2009; 104: 29-35.
- Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. Circ.J 2012; 76: 176-183.
- Leiter LA, Bays H, Conard S et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with up-titration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. Am J Cardiol. 2008; 102: 1495-1501.
- Eisen A, Cannon CP, Blazing MA et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. Eur Heart J 2016; 37: 3576-3584.
- Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. J Am Coll. Cardiol. 2016; 67: 353-361.

pokračování na str. 56

LITERATURA

dokončení/ze str. 55

8. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1185-1195.
9. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007; 99: 673-680.
10. Bays HE, Davidson MH, Massaad R et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011; 108: 523-530.
11. Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study. *J Cardiovasc.Pharmacol Ther* 2013; 18: 5-12.
12. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 2014; 232: 86-93.
13. Torimoto K, Okada Y, Mori H et al. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2013; 12: 137.
14. Saeedi R, Johns K, Frohlich J, Bennett MT, Bondy G. Lipid lowering efficacy and safety of Ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 57.
15. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2015; 56: 278-285.
16. Wang X, Zhao X, Li L, Yao H, Jiang Y, Zhang J. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2016; 25: 459-465.
17. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc.Ther* 2016; 34: 371-382.
18. Yang YJ, Lee SH, Kim BS et al. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther* 2017; 39: 107-117.
19. Ran D, Nie HJ, Gao YL et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Int J Cardiol.* 2017; 235: 49-55.

Zpráva ze sjezdu ACC 2018 v Orlando

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.²

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

²I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Kongres Americké kardiologické společnosti ACC (American College of Cardiology) se konal 9.–12. března 2018 v překrásném slunném Orlando (Florida). Kongresu se zúčastnilo asi 20 000 kardiologů z celého světa. Určitě plně zaplněné byly přednáškové sály v době tzv. HOT lines, což znamená výsledků posledních klinických studií, které by mohly ovlivnit budoucnost kardiologie. A hlavním hitem tohoto kongresu byla studie ODYSSEY Outcomes, výsledky byly prezentovány v ranní sekci HOT lines 10. března 2018 a následovalo množství sympozií, diskuzí a subanalýz. Ale i další studie poskytly zajímavé výsledky.

ODYSSEY

Studie zařadila 18 924 nemocných v sekundární prevenci do 12 měsíců po akutním koronárním syndromu, kteří byli sledováni průměrně 2,8 let a 1 955 z nich mělo primární endpoint (koronární úmrtí – CHD, fatální či nefatální CMP – dohromady CVD a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris). 9 462 nemocných bylo randomizováno na léčbu aliocumabem ve formě subkutánních injekcí 1x za dva týdny, 9 462 na léčbu placebem. Dávka aliocumabu mohla být centrálním týmem navyšována i snižována na základě hodnot cholesterolu, což ale bylo zaslepeno pro řešitele. Průměrný věk byl 58 let, ženy tvořily něco přes 25 %, asi

65 % nemocných mělo hypertenzi, 29 % diabetes mellitus. V 89 % byli nemocní léčeni vysokou dávkou atorvastatinu či rosuvastatinu, ezetimib byl pouze u 3 % nemocných. 95 % mělo kyselinu acetylsalicylovou, 87 % P2Y12 inhibitory, 78 % ACE-I nebo ARB a 84,5 % betablokátorů. Primární kompozitní cíl ukazuje Obr. 1. Primární endpoint byl u 903 (9,5 %) na aktivní léčbě a u 1052 (11,1 %) na placebu ($p = 0,0003$). Úmrtí na koronární onemocnění bylo u 205 nemocných na aktivní léčbě a u 222 na placebu ($p = 0,38$), nefatální infarkt myokardu u 626 resp. 722 nemocných ($p = 0,006$). Ze subanalýzy byly nejzajímavější informace, že léčba byla účinná u nemocných s LDL cholesterol > 100 mg/dl cholesterol (v mg/dl násobit 0,026 rovná se mmol/l), tedy 2,6 mmol/l. zatímco u nemocných pod 2,6 mmol/l nedosahovala účinnost statistické významnosti. Nebyly popsány žádné typické nežádoucí účinky s výjimkou lokální reakce po vpichu. Autoři tedy uzavřeli, že léčba byla bezpečná a účinná, snižovala kompozitní cíl, infarkty myokardu i cévní mozkové příhody, snižovala celkovou úmrtnost a léčba byla dobře tolerována. Největší prospěšnost byla u nemocných s LDL cholesterolem nad 2,6 mmol/l, kde aliocumab snížil kompozitní cíl o 24 % a celkovou úmrtnost o 29 %.

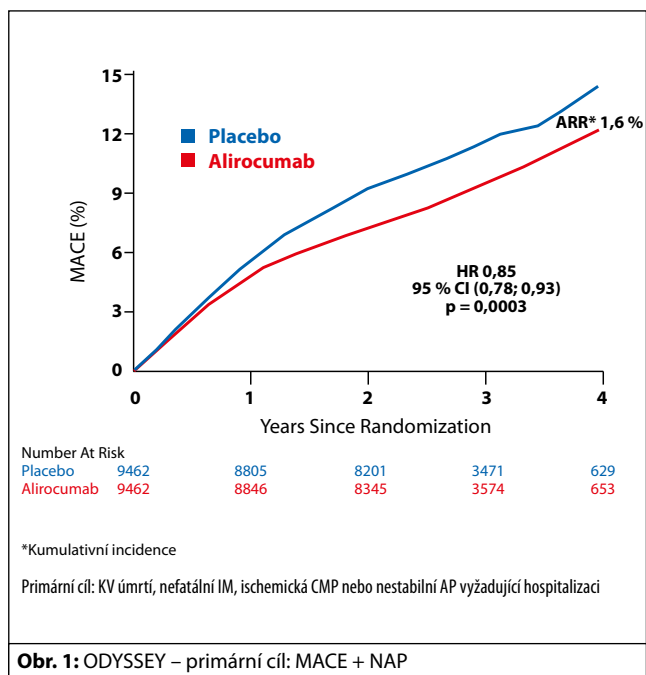
Na sjezdu se objevilo i mnoho zajímavých otázek, především jaká je cílová hodnota LDL cholesterolu, kdy nejčastěji byly uváděny návrhy 25–50 mg/dl, tedy asi 0,7–1,3 mmol/l, ale taky zda doporučit PCSK9 všem nemocným, nebo jen nemocným s vysokým rizikem, tedy LDL cholesterolem na 2,6 mmol/l. Diskutován byl i fakt snížení nekardiovaskulárních úmrtí, který zatím nebyl analyzován a není jasné, kde tento pozitivní efekt nejvíce účinkoval, ale i otázka, zda nemocný po koronární příhodě je více ohrožen trombotickou či aterosklerotickou příhodou a s tím i přímo souvisela otázka kdy doporučit zahájení léčby PCSK9 po akutní koronární příhodě a kdy je efekt statinů již prokázán a nebude se nadále zvyšovat. Všechny tyto otázky budou předmětem dalších analýz a dat. Národním koordinátorem studie pro Českou republiku byl doc. MUDr. Petr Ošťádal, CSc. (Tabulka 1 a 2; Obr. 1).

Tabulka 1: ODYSSEY – základní charakteristika nemocných

Charakteristika	Aliocumab (n = 9462)	Placebo (n = 9462)
Věk, roky, median (Q1–Q3)	58 (52–65)	58 (52–65)
Ženy, n (%)	2390 (25,3)	2372 (25,1)
Anamnéza, n (%)		
Hypertenze	6205 (65,6)	6044 (63,9)
Diabetes mellitus	2693 (28,5)	2751 (29,1)
Kuřák	2282 (24,1)	2278 (24,1)
Předchozí IM	1790 (18,9)	1843 (19,5)

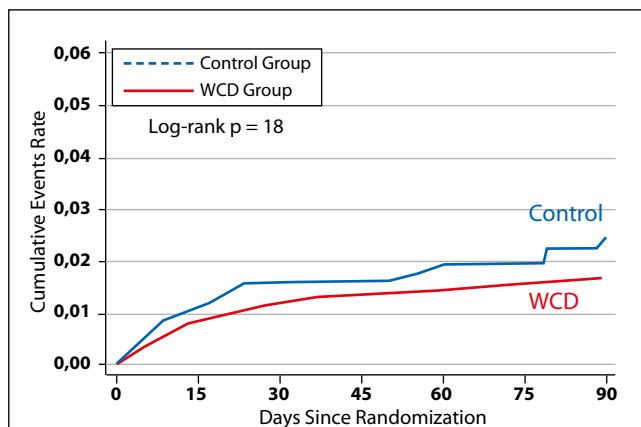
Tabulka 2: ODYSSEY – primární cíl: MACE + NAP

Cíl, n (%)	Aliocumab (n = 9462)	Placebo (n = 9462)	HR (95 % CI)	Log-rank p-value
MACE	903 (9,5)	1052 (11,1)	0,85 (0,78; 0,93)	0,0003
KV úmrtí	205 (2,2)	222 (2,3)	0,92 (0,76; 1,11)	0,38
Nefatální IM	626 (6,6)	722 (7,6)	0,86 (0,77; 0,96)	0,006
Ischemická CMP	111 (1,2)	152 (1,6)	0,73 (0,57; 0,93)	0,01
Nestabilní AP	37 (0,4)	60 (0,6)	0,61 (0,41; 0,92)	0,02



VEST

Hned po prezentaci studie ODYSSEY Outcomes byla prezentována nejvýznamnější nefarmakologická studie pod akronymem VEST – *The Vest Prevention of Early sudden death trial*, která zařadila 2302 nemocných po infarktu myokardu s ejekční frakcí pod 35 % na léčbu *wearable cardioverter defibrilátor* (WCD) + standardní léčba versus standardní léčba v poměru 2:1. Studie vycházela ze tří základních bodů:



Obr. 2: VEST – Náhlé úmrtí + úmrtí na komorovou tachyarytmii

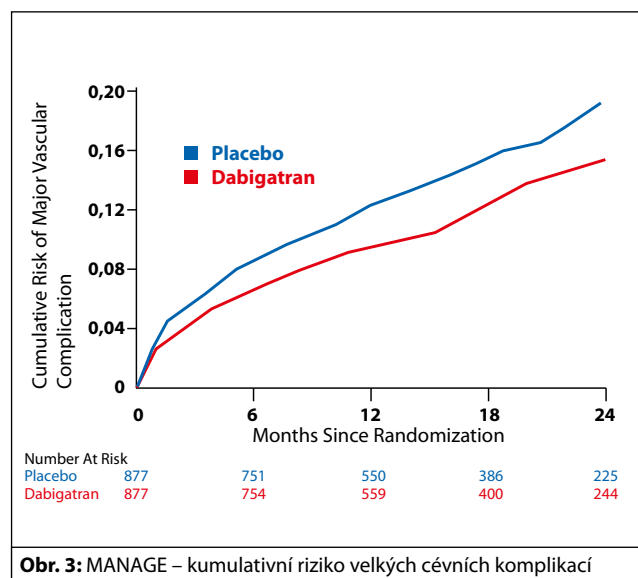
Tabulka 3: Výsledky studie VEST			
Příhoda	WCD (n = 1524)	Kontroly (n = 778)	p
Náhlá smrt	25 (1,6 %)	19 (2,4 %)	0,18
Úmrtí	48 (3,1 %)	38 (4,9 %)	0,04
Rehospitalizace	475 (31 %)	253 (33 %)	0,51
Srdeční selhání	10 (0,7 %)	5 (0,6 %)	1,0
Úmrtí na CMP	0 (0,0 %)	4 (0,5 %)	0,01
Úmrtí na IM	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	1,0

- 1) ICD není indikováno časně po infarktu myokardu
- 2) Velká část úmrtí časně po IM není arytmiická, ale trombotická
- 3) Ejekční frakce se do 3 měsíců po IM může výrazně zlepšit

Z toho vyplynula myšlenka, zda by *wearable* – tedy český řečeno přenosný ICD mohl být jako most k rozhodnutí o implantaci ICD. *Wearable* ICD je vlastně defibrilátor ve vestě, kterou si nemocný obléká ve dne i v noci. Základní vstupní kritérium bylo, že nemocný je do 7 dní po infarktu myokardu (STEMI i NONSTEMI), má ejekční frakci pod 35 % a doposud nemá ICD či kardiostimulátor. Nesměli mít taktéž renální selhání vyžadující dialýzu. Pacienti, kteří měli WCD měli do 3 měsíců o 36 % nižší celkovou mortalitu ($p = 0,04$). Hlavní výsledky ukazuje Tabulka 3 a Obr. 2.

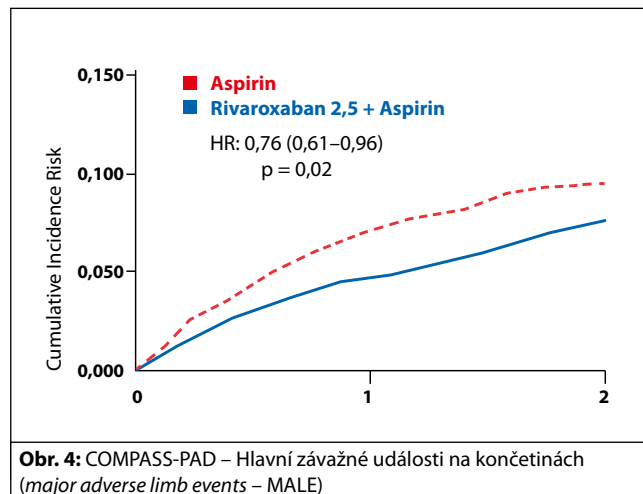
MANAGE

Další významnou studii byla MANAGE (Management of myocardial injury After Non cArdiac surGery). Jednalo se o velkou mezinárodní studii se 1 754 nemocnými po nekardiální operaci, kteří během operace nebo po ní měli zvýšený troponin, tedy bylo podezření, že prodělali drobnou ischémii. Tito nemocní byli randomizováni na dabigatran 2 x 110 mg nebo placebo na minimálně 4 měsíce (maximálně 2 roky). Primární cíl byly vaskulární komplikace – kardiovaskulární mortalita, infarkt myokardu, nehemoragická CMP, periferní trombóza, trombembolie a amputace pro trombózu. Průměrná doba sledování byla 16 měsíců a primární cíl se vyskytl u 97 (11,1 %) na dabigatranu a u 133 (15,2 %) na placebo, což je snížení o 28 % ($p = 0,012$). Subanalýza ukázala, že nemocní na dabigatranu měli o 80 % snížené riziko nehemoragické CMP, o 20 % nižší pravděpodobnost úmrtí, o 20 % snížené riziko infarktu myokardu, o 30 % snížené riziko amputace končetiny a o 53 % snížené riziko žilní trombózy a embolismu. Nebyl žádný rozdíl v bezpečnostních datech. Počet krvácení byl 29 (3 %) na dabigatranu a 31 (4 %) na placebo ($p = 0,79$). Závěr byl, že u nemocných se zvýšeným troponinem po nekardiální operaci dabigatran snížil riziko vaskulárních komplikací bez zvýšení rizika krvácení. Národním koordinátorem pro Českou republiku byl MUDr. Petr Jánský (Obr. 3).



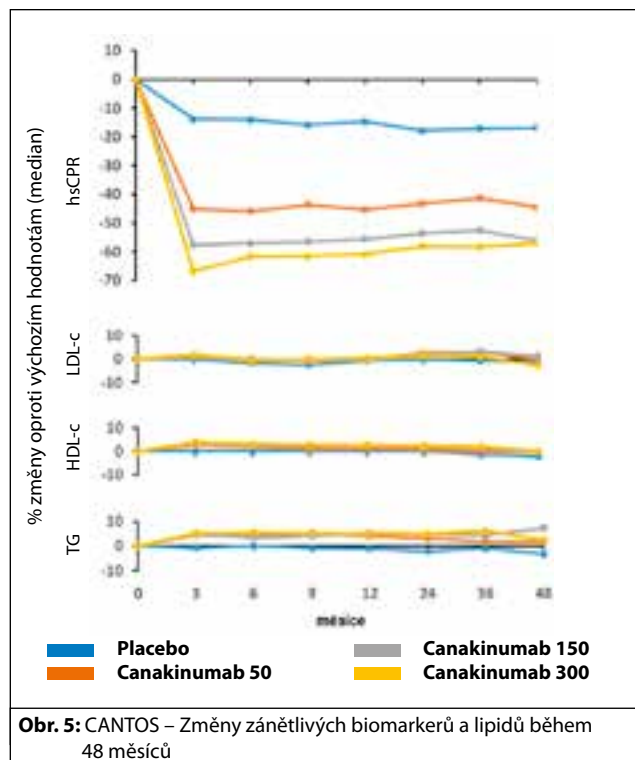
COMPASS PAD

Další významnou studií byl COMPASS PAD, studie, která prokázala, že malá dávka rivaroxabanu v kombinaci s aspirinem snižuje riziko vaskulárních příhod u nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin. Studie zařadila 6 391 nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin a randomizovala je na malou dávku rivaroxabanu (2x 2,5 mg) v kombinaci s aspirinem, nebo na samotný rivaroxaban, nebo samotný aspirin a sledovala kardiovaskulární příhody a příhody na trombózu dolních končetin. 128 nemocných mělo nějakou příhodu na dolních končetinách, kdy kombinace rivaroxabanu s aspirinem výrazně

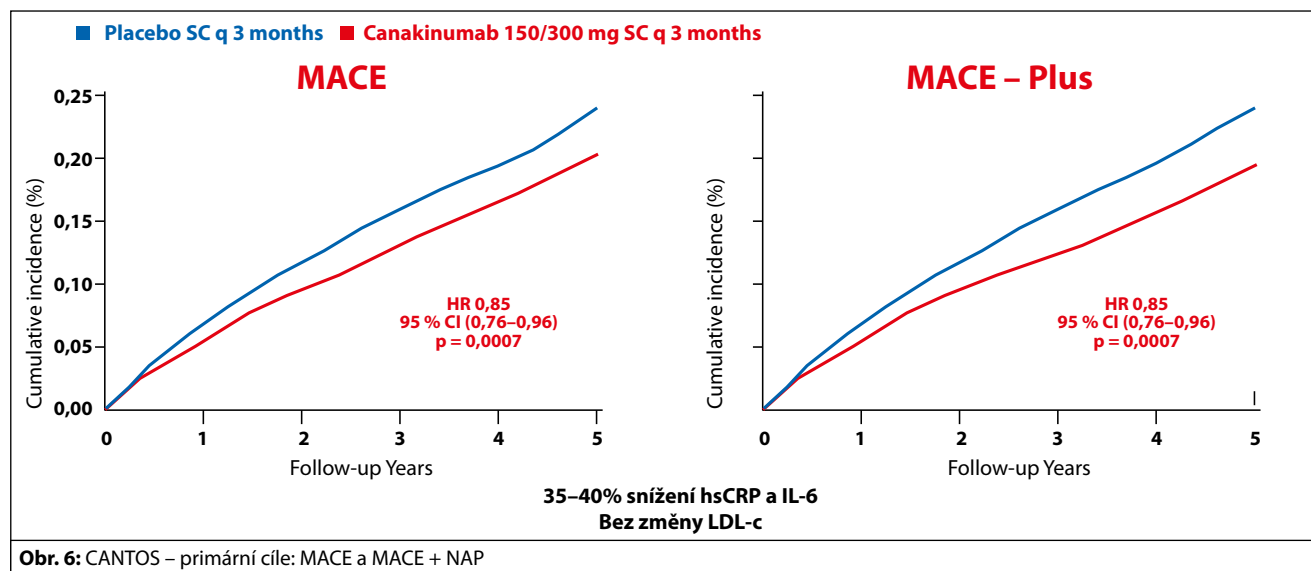


snížila riziko této příhody oproti aspirinu samotnému – o 43 % ($p = 0,001$). Riziko amputací bylo sníženo o 22,9 % a riziko úmrtí o 8,7 %). (Obr. 4)

agresivní léčbu zahrnující vysoké dávky statinů. Účastníci byli randomizováni k podávání canakinumabu 50, 150 nebo 300 mg, nebo placeba subkutánně jednou za tři měsíce.



Pacienti byli sledováni až čtyři roky. Primárním kompozitním cílem byl první výskyt nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo kardiovaskulární



CANTOS

Dále byly uvedeny subanalýzy studie CANTOS – A Pre-Specified Secondary Endpoint from the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study. Studovaným lékem byl canakinumab, lidská monoklonální protilátka, která inhibuje signalizaci interleukinu IL-1 β , a tím potlačuje zánět. Studie zahrnovala 10 061 pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu a měli perzistentně zvýšenou koncentraci C-reaktivního proteinu. Všichni dostávali standardní

úmrtí. Sekundárními cíli byl první výskyt kterékoli z výše uvedených událostí nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris vyžadující naléhavou revaskularizace. Na ACC 2018 byly prezentovány subanalýzy této studie u nemocných s renálním postižením nebo diabetem. I zde canakinumab snižoval riziko hlavních KV událostí (MACE) jak u diabetiků, tak u nemocných s chronickou renální insuficiencí (Obr. 5, 6).

Globální trendy v managementu lipidů

**Z návštěvy prezidentky Evropské aterosklerotické společnosti
prof. Lale Tokgözoğlu v Praze, 22. února 2018**

MUDr. Martin Šatný

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

Prof. Lale Tokgözoğlu, M.D., Ph.D., F.A.C.C., F.E.S.C. se narodila roku 1959 v Ankaře, kde roku 1982 dokončila s výborným prospěchem lékařskou fakultu na Univerzitě Hacettepe. Jako obor svého dalšího působení si zvolila vnitřní lékařství, z něhož roku 1988 složila atestaci. Na tuzemskou praxi navázala stáží v Houstonu v Texasu, kde se věnovala zejména kardiologii, potažmo ateroskleróze na Univerzitě Baylor. V roce 1991, po návratu na univerzitu Hacettepe, habilitovala a později, v roce 1998, obhájila profesuru z kardiologie.

Prof. Tokgözoğlu byla v letech 2003–2005 zvolena členkou Výkonného výboru Evropské aterosklerotické společnosti, následně její tajemnicí, viceprezidentkou a od ledna 2017 její prezidentkou. V letech 2008–2010 působila jako předsedkyně Pracovní skupiny pro aterosklerózu a vaskulární biologii při Evropské kardiologické společnosti. Stala se také členkou Výkonného výboru Mezinárodní aterosklerotické společnosti a následně i její tajemnicí. V roce 2014 byla prof. Tokgözoğlu zvolena členkou Turecké Akademie věd. Mimo to je členkou celé řady tuzemských, evropských, ale i mezinárodních odborných společností a laureátkou celé řady významných ocenění.

Prof. Lale Tokgözoğlu zavítala do Prahy na sklonku února 2018 a v rámci této návštěvy navštívila III. interní kliniku – kliniku endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde se v krásných prostorách Charvátova sálu ujala slova s přednáškou na téma: „Globální trendy v managementu lipidů“.

Globální trend 1: „Nejméně-nejlépe?“

V úvodu svého sdělení připomenula komplexní problematiku procesu vzniku a progresu aterosklerózy, poukázala především na roli zánětu a různých tříd lipoproteinových částic, zejména pak LDL partikulí, jež jsou v tomto procesu zásadní. Demonstrovala na celé řadě dat z klinických studií úzkou korelaci mezi jejich zvýšenými hladinami, respektive snížením jejich koncentrací a poklesem výskytu kardiovaskulárních komplikací. Neopomněla zmínit ono známé: „LDL-cholesterol – čím méně, tím lépe“. V návaznosti na tuto tezi vyvstal první diskutovaný „globální trend“, což bylo zamyšlení nad otázkou, zda se od toho paradigmatu pomalu nepřesouváme k novému, a sice: „Nejméně, nejlépe?“. Paní profesorka nejprve zopakovala běžně známé léčebné cíle pro pacienty dle kardiovaskulární rizikovosti, toho času dostupná léčiva, jimiž jich lze dosáhnout a v neposlední řadě data z klinických studií, především těch s IVUS (intravaskulárním ultrazvukem), jež umožňují sledovat aterosklerotické pláty v návaznosti na podávanou léčbu. Podrobněji pak diskutovala studie PRECISE-IVUS, IMPROVE-IT nebo GLAGOV, které ukázaly, že čím razantnějšího snížení LDL-cholesterolu je docíleno, tím je výskyt kardiovaskulárních komplikací nižší a tím je současně větší regrese aterosklerotických plátů pozorovaná při IVUS. Zajímavým bylo také shrnutí dosud publikovaných prací, na nichž se paní profesorka snažila demonstrovat, kteří pacienti mají největší profit z co nejnižších hladin

LDL-cholesterolu. Jednalo by se především o pacienty po nedávno proběhlém infarktu myokardu či po aortokoronárním bypassu, dále o ty s ischemickou chorobou dolních končetin či diabetes mellitus.

Globální trend 2: „(Non)Adherence, mezery v terapii“

Dalším diskutovaným „globálním trendem“ byla otázka adherence k léčbě, respektive dosahování léčebných cílů v reálné praxi. V úvodu paní profesorka upozornila na známý fakt, že klinické studie jsou do jisté míry ideální stavem, kdy máme pacienty i lékaře v maximální kooperaci, zařazení bývají zejména motivovaní jedinci, spíše mladší s menším počtem přidružených komorbidit.

Jako možné důvody, proč není dosahováno léčebných cílů, uvedla na jedné straně nonadherenci pacientů k léčbě, nedostatečné dávkování statinů či nevyužívání léčebných kombinací, na straně druhé nedostatečnou odpověď pacientů na podaný statin, vysokou rizikovost pacientů a v neposlední řadě statinovou intoleranci.

Tyto trendy opět dokládala zajímavými daty zejména ze dvou prací, a sice studií DYSIS a EUROASPIRE IV. Studie DYSIS probíhala v Evropě a Kanadě a celkem do ní bylo zařazeno více než 22 000 vysoce kardiovaskulárně rizikových pacientů léčených statiny. Léčebných cílů v této skupině osob dosahovalo pouze v 51,8 %, přičemž globálně byly využívány zejména nízké dávky statinů. Na výše zmíněné studii EUROASPIRE IV poukázala, jak vypadá situace u pacientů indikovaných k terapii statinem při dimisi ze zdravotnického zařízení: 37,6 % pacientů dostane vysokou dávku statinu, avšak až u 10 % je pak tato zcela vynechána nebo ve 24 % redukována; 52,7 % pacientů dostane nízkou dávku statinu, která je pak cca v 12 % případů eskalována, nicméně stále až 10 % pacientů opouští zdravotnické zařízení bez statinu, přestože je u nich indikován.

Fakt, že se stává nonadherence k léčbě novým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění, podložila prof. Tokgözoğlu daty ze studie publikované v *Journal of American College of Cardiology* v roce 2016, kdy bylo sledováno 4015 pacientů po infarktu myokardu a 12 976 pacientů s aterosklerózou a bylo zjištěno, že plně adherentních pacientů je pouze 43 %. Jako možné příčiny byly označeny polypragmazie, nežádoucí účinky hypolipidemik, nedostatečná zdravotní gramotnost, nedostatečné vysvětlení nutnosti užívání hypolipidemik, poruchy kognice či nedostatek finančních prostředků na adekvátní léčbu.

Svou roli v adherenci k léčbě sehrávají i média, kdy je zřejmá korelace mezi aktuálně publikovanými články zabývajícími se „nežádoucími účinky“ hypolipidemik a přerušováním terapie pozorované u léčených pacientů.

Globální trend 3: „Statinová (In)Tolerance“

Jako neoddiskutovatelný „globální trend“ nezapomněla paní profesorka zmínit dnes hojně skloňovaný problém statinové intolerance, která se ukazuje být nejčastějším důvodem přerušení hypolipidemické léčby, což se ve svém důsledku promítá do přežívání pacientů. Avšak jak dodala, v případě dobře zvolených postupů, které jsou uvedeny v posledních Doporučeních managementu a léčby dyslipidemií, lze docílit toho, že až 90 % původních „statinových intolerantů“ bude jinak dávkovaný či jiný statin dobře tolerovat.

Globální trend 4: „LDL-cholesterol zůstává primárním léčebným cílem“

V dalším průběhu své přednášky se snažila nastínit problematiku vyšetřování dílčích parametrů lipidogramu, nutnosti jejich stanovování a také interpretace naměřených hodnot, a to především v kontextu současných léčebných cílů. Posluchačům ukázala možná úskalí stanovení a interpretace koncentrací apolipoproteinu B a LDL-cholesterolu, kdy jak dobře známo, aterosklozujícími jsou částice obsahující právě apolipoproteinu B, což nabádá k tomu, že stanovení apolipoproteinu B místo LDL-cholesterolu by mohlo v predikci kardiovaskulárního rizika zastat jeho úlohu. Hodnota apolipoproteinu B sice

dává představu o počtu možných aterosklozujících částic, ale nevypovídá zcela o jejich aterosklozující schopnosti.

Dále se prof. Tokgözoğlu zabývala problematikou nonHDL-cholesterolu jako prediktoru kardiovaskulárního rizika, a to v návaznosti na klinické situace, při kterých dochází k diskordanci mezi predikcí rizika pomocí LDL-cholesterolu a nonHDL-cholesterolu, což je hlavně u pacientů s inzulinovou resistencí, tedy u diabetiků, obézních, ale také u těch s infekcí HIV. Současně upozornila na fakt, že dosud nebyly provedeny žádné randomizované kontrolované studie, které by dokázaly, že by dosažení cílových hodnot nonHDL-cholesterolu bylo lepší než LDL-cholesterolu, proto stále zůstává primárním léčebným cílem LDL-cholesterol a pokud je tento dosažen, sekundárními cíli jsou nonHDL-cholesterol či apolipoprotein B, které lze s výhodou využívat v situacích spojených s hypertriglyceridemií.

Globální trend 5: „Dyslipidemie jako strádavé onemocnění?“

V závěru své přednášky se prof. Tokgözoğlu zmínila ještě v krátkosti o kumulativní expozici organismu LDL-cholesterolu. Apelovala na to, že čím dříve je léčba dyslipidemie u rizikových pacientů započata, tím nižší bude jejich celoživotní expozice s logickým důsledkem zlepšeného přežití.

Globální trend 6: „Role zobrazovacích metod v managementu dyslipidemií“

Stran zobrazovacích metod, tedy duplexní sonografie karotid či kalciového koronárního skóre, připomenula, že nacházejí své uplatnění zejména v primární prevenci jako modifikátory rizika, a to jak vypočteného, tak vycházejícího z jednotlivých komorbidit pacientů.

Je zřejmé, že hlavní směry a problémy preventivní kardiologie jsou opravdu globální a platné bezpochyby z velké části i v našich podmínkách. Těší nás, že jsme o nich mohli diskutovat s představitelkou jedné z evropských společností, které v této oblasti udávají krok, a budeme rádi, když se podaří evropské leadery k podobným setkáním do Česka přivést častěji, o což bude Česká společnost pro aterosklerózu i nadále usilovat.

Hypertenzní Mikulov již poosmé

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

4.–7. října 2017 se konala již XXXIV. konference České společnosti pro hypertenzi, XXVI. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti a Blok České asociace Srdečního selhání České kardiologické společnosti.

Na konferenci zaznělo více jak 60 sdělení. Pracovní skupina preventivní kardiologie ČKS připravila dva velmi zajímavé bloky: „Srdce a ledviny“ a „Ovlivnění hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění u žen“. Česká asociace srdečního selhání ČKS připravila dvouhodinový blok s názvem „Novinky v léčbě srdečního selhání“. Ze zahraničních hostů se představil prof. Janusz Feber s přednáškou „Hypertenze u dětí“. Dále prof. Karel Pacák, který tradičně navštěvuje naše akce s přednáškou „Feochromocytom – aktuality v diagnostice a léčbě“. V sobotním dopoledním programu byl blok Slovenské hypertenzní společnosti. Konference se účastnilo také kolem 80 sester a jejich program byl rozdělen do dvou bloků v pátečním dopoledni.

Hlavním bodem programu byla „Nová doporučení diagnostiky a léčby hypertenze – 2017“. Vzhledem k tomu, že za poslední 4 roky, od vydání posledních doporučení došlo k celé řadě změn, především v léčbě, tak výbor přikročil k vydání nových doporučení.

Co nového tato doporučení přinesla: především měření krevního tlaku a to automatické měření v ordinaci, bez účasti zdravotníků. Připraveny jsou nové kapitoly a to „Léčba mladých hyperteniků, paroxysmální hypertenze, dále jsou uvedeny léky, které zvyšují krevní tlak, upravena je kapitola white coat a maskovaná hypertenze“. V léčbě je upravena kapitola věnovaná léčbě mírné hypertenze, kombinací léčby, důraz je na fixní kombinace, preference diuretik indapamidu a chlortalidonu, postavení spirolaktanu v léčbě rezistentní hypertenze, nový lék ARNI – sacubitril/valsartan u hypertenze a srdečního selhání s nízkou ejekční frakcí, u pacientů s diabetem mellitem 2. typu glifloziny, upravena je hypolipidemická léčba. V léčbě



hypertenze máme v současné době dva hlavní problémy. A to, že nedosahujeme u vysokého procenta pacientů cílových hodnot krevního tlaku a dále je to špatná adherence pacientů k léčbě. Právě adherenci je také věnována další kapitola. Pro praxi je sepsána velmi potřebná část – předoperační léčbě z hlediska antihypertenziv.

V Mikulově jsme se setkali již po osmé. Na konferenci přijelo 560 lékařů a 80 sester. Většina účastníků se vrací, protože jsou zde kouzelná místa jako Mikulovský zámek se zcela unikátní vinařskou expozicí s obřím sudem a dřevěnými kládovými lisy. Začíná zde i vinařská stezka – po trase okolo Pálavy. Centrum města bylo již v roce 1952 vyhlášeno památkovou rezervací. Je zde barokní Sloup Nejsvětější Trojice, na východní straně náměstí pak Dietrichsteinská hrobka. Z gotických staveb stojí za zmínku farní a kolegiátní kostel sv. Václava. Ve chvílích volna se mohli účastníci projít po dalších známých lokalitách Mikulova, navštívit Svatý kopeček, Kozí hrádek. Svatý kopeček se stal v 17. století významným poutním místem se svou barokní křížovou cestou, zvonící a kostelem sv. Šebestiána.

Doufám, že odborný a společenský program se líbil, ale to už musí posoudit ti, pro které jsme ho organizovali.



Jaký byl 21. kongres o ateroskleróze?

Mgr. Kristýna Čillíková

Jednadvacátý kongres o ateroskleróze se přestěhoval z vrcholků Krkonoš „dolů,“ do jednoho z nejhezčích měst České republiky, Olomouce. Změnou tradičního prostředí v nové tak byla pomyslně zahájena další etapa výročních odborných setkání České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT).

Změny se ale nevyhnuly ani odbornému programu: přibýly v něm nové sekce, např. plenární diskuze odborníků různých specializací nebo sekce zahraničních přednášejících. Příval nových informací v oboru si vynutil i posílení tradiční sekce hot lines. Novinkou byly Kongresové listy, které si svou premiéru odbyly v trochu odlehčeném novinářském stylu. V Listech pozorní čtenáři mohli poprvé vidět také modernizované logo ČSAT. Obvyklé pilíře programu, který si dlouhodobě zakládá na nezávislosti na partnerech a sponzorech, zůstaly zachovány: epidemiologie kardiovaskulárních (KV) onemocnění, terapie dyslipidemií a ovlivnění KV rizika, genetika a epigenetika či blok jiné odborné společnosti (tentokrát hostovala Česká společnost klinické biochemie).

Myslíme na pacienty

Zcela nově se u příležitosti konání kongresu uskutečnil odpolední seminář pro pacienty s dyslipidemiemi resp. familiární hypercholesterolemií. Seminář připravila patientská organizace Diagnóza FH, z.s. ve spolupráci s III. interní klinikou LF UP a FN v Olomouci a Sekcí výživy a nutriční péče, z.s. Na programu byla moderní léčba FH (MUDr. Lubica Cibíčková), správná výživa v prevenci KV chorob (Věra Boháčová, DiS.) a nakonec diskuze k předneseným tématům. Jak zástupci Diagnózy FH, tak ČSAT doufají, že patientský seminář se stane tradiční součástí kongresů o ateroskleróze a každý rok nabídne nový atraktivní program nebo workshopy o výživě. Patientská organizace na kongresu v Olomouci také představila novou edukační brožurku *Nutri To FH*, která je určena pro teenagery s FH. Vznikla díky podpoře Heart UK a na jejím obsahovém znění se podílela ČSAT a Sekce výživy a nutriční péče. Letos v lednu již vyšly tiskem další dvě brožurky cyklu, tentokrát pro menší děti s FH. Všechny tři materiály jsou volně ke stažení na www.athero.cz – Odkazy a zdroje – Ke stažení.

Volby do výboru, čestná členství a ocenění ČSAT

V listopadu byly ukončeny a vyhodnoceny volby výboru ČSAT, které se konají každých pět let. Na Kongresu o ateroskleróze tak před účastníky poprvé předstoupili nově zvolení zástupci. Ve složení výboru ČSAT nenastaly prakticky žádné změny, pouze prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc. odstoupila z funkce členky výboru a byla nahrazena kolegou doc. MUDr. Davidem Karáskem, Ph.D. Co se nezměnilo vůbec, byla příjemná a přátelská atmosféra, která kongresy ČSAT vždy provází.

První kongres konaný v Olomouci byl významný i v tom, že se po dlouhých pěti letech udílela čestná členství ČSAT. V roce 2017 tuto poctu obdržela dánská vědkyně prof. Anne Tybjaerg-Hansen, která do Olomouce přijela proslovit odbornou přednášku o lipoproteinu (a) jako rizikovém faktoru KV onemocnění, prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc., dlouholetá členka výboru ČSAT, a prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc., který svůj profesní život zasvětil výživě nemocných.

Byla vyhlášena rovněž ocenění v tradiční soutěži ČSAT o nejlepší původní práci, která se pojí s finanční odměnou. Na prvním místě se umístila MUDr. Alena Krajčoviechová (Thomayerova nemocnice, Praha), na druhém MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D. (FN v Plzni) a na třetím místě Mgr. Kateřina Blažíčková (Farmaceutická fakulta v Hradci Králové). V průběhu kongresu došlo také na ocenění nejlepších posterů. V konkurenci 41 přijatých prací bylo vybráno osm do moderované diskuze, z nichž bylo nakonec hodnoceno sedm. Komise (prof. Petr Nachtigal, doc. Tomáš Štulc, doc. Jan Piřha) na základě celkové úrovně prezentace a reakcí na položené dotazy vybrala jako nejlepší PharmDr. Evu Doležalovou, Ph.D., ing. Jaroslavu Trnovskou, Ph.D. a Mgr. Barboru Vitverovou.

A konečně, jako každý rok, výbor projektu MedPed vedený MUDr. Tomášem Freiburgerem, Ph.D., vyhodnotil vynikající pracoviště MedPed. V roce 2017 jimi byly Endokrinologická ambulance, SZZ Krnov (MUDr. Lukáš Burda), Interní ambulance, Poliklinika Jindřichův Hradec (MUDr. Stanislava Loučková) a Diabetologická a metabolická poradna, MephaCentrum, a.s., Ostrava (MUDr. Šárka Malá).

Obezita bez sarkopenie je spojena s lepší prognózou po prodělané ischemické CMP

V prvním odborném bloku, který byl věnován epidemiologii, hovořila prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. o dlouhodobé prognóze nemocných po první ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP). Uvedla například, že jako prediktory mortality byly po 69 měsících populačního sledování identifikovány věk, mužské pohlaví, funkční závažnost CMP, diabetes mellitus v anamnéze, normální hodnota BMI a střední krevní tlak při přijetí menší než 100 mm Hg. „Co lze na základě těchto výsledků doporučit? U pacientů po iCMP si vyžaduje pozornost jejich nutriční stav, zejména pak u pacientů se srdečním selháním, se závažnějším postižením při cévní mozkové příhodě nebo s recidivující příhodou,“ uvedla prof. Cífková a upozornila, že pokles hmotnosti, který je prognosticky závažným faktorem, nelze však extrapolovat na cílené hubnutí. Normální BMI byl ve sledování asociován s vyšším rizikem úmrtí po iCMP, nicméně v primární prevenci není rozhodně cílem zvyšovat hmotnost. Takzvaný paradox obezity se v klinické praxi

potvrzuje i u osob po aortokoronárním bypassu – pacienti s vyšší hmotností měli lepší prognózu. „Hodnota BMI je relativně hrubý ukazatel, u mnohých pacientů byla příčinou nižšího BMI i sarkopenie, kterou jsme nebyli schopni z dat rozeznat. Ukazuje se totiž, že řada pacientů během hospitalizace hladověí,“ varovala prof. Cífková. Závěry sledování prof. Cífkové a kol. lze tedy shrnout tak, že obézní nemocní mají lepší prognózu po prodělané iCMP. Hovoříme ale zejména o obezitě se zachováním svalové hmoty bez přítomnosti sarkopenie, která fyziologicky začíná vznikat po 30. roce věku. Prognosticky nejhorší je naopak sarkopenická obezita, při ní je úmrtnost pacientů vysoká. Pokud je tedy poměr mezi tukovou a svalovou tkání vyvážený, jedná se o protektivní stav.

Co ještě nabídnout pacientům s ICHS a prediabetem?

Pacienti s potvrzenou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) mají dle platných guidelines užívat celou řadu léků (antiagregancia, antihypertenзивa, hypolipidemika atd.). Specifickou skupinu tvoří osoby s potvrzenou ICHS a porušenou glukózovou tolerancí (prediabetem). U těchto pacientů se roční konverze prediabetu do diabetu odhaduje na 5 – 10 %. Co je v jejich případě nositelem KV rizika? Podle MUDr. Jana Bruthanse, CSc. současné studie nedávají jednoznačnou odpověď, zda je to prediabetes samotný nebo konverze do diabetu. Prevalence poruch glycidového metabolismu u osob s potvrzenou ICHS se každopádně v Česku dramaticky zvyšuje. „Analyzovali jsme epidemiologii poruch glycidového metabolismu u těchto osob. Metodika vycházela z průřezových studií EUROASPIRE I až IV a data o mortalitě a hospitalizacích jsme čerpali z ÚZIS. Primárním endpointem byla kardiovaskulární mortalita do pěti let od ambulantního vyšetření v jednotlivých kvazikohortových souborech,“ popsal MUDr. Bruthans. Zjistili například to, že léčba antidiabetiky se ve sledované populaci zvyšovala, postupně ji dostalo 30 % osob v souboru. V druhé polovině doby sledování měla diabetes diagnostikovaný prakticky polovina osob. Co se týče rizikových faktorů, 40 % pacientů mělo nadváhu nebo obezitu, 60 % zvýšený obvod pasu, 73 % mělo zvýšený krevní tlak. Analýza rizika KV úmrtí v průběhu pěti let po kontrole ukázala na výrazný vliv věku a mužského pohlaví. Významným protektivním faktorem byla revaskularizace – snižovala KV riziko o polovinu. Výrazným diskriminujícím faktorem byla zvýšená glykemie nad 5,6 mmol/l, ta zvyšovala KV riziko téměř 3x. „U pacientů s etablovanou ICHS je zřejmě klíčové diagnostikovat včas poruchy metabolismu cukrů a prediabetes. Asi tak dochází na doporučení profesora Rydění, který hovořil o potřebě provádět glukózový toleranční test již u pacientů ve stadiu hospitalizace pro akutní koronární syndrom,“ myslí si MUDr. Bruthans. Dodal, že u osob s existující ICHS a prediabetem jsou samozřejmým základem režimová opatření (dieta, pohyb, nekouřit, redukce hmotnosti). Komplexní medikamentózní léčba těchto rizikových osob by mohla být doplněna také o antidiabetika. Pro pacienty s ICHS a prediabetem se jako nejvhodnější jeví léky ovlivňující inzulinovou rezistenci a glykemii nalačno. Jako prokazatelně kardioprotektivní antidiabetikum se etabloval inhibitor SGLT-2 empagliflozin a agonista GLP-1 receptoru liraglutid – ve studii LEADER se prokázalo snížení mortality, hospitalizací pro srdeční selhání či pozitivní ovlivnění ledvinných funkcí.

Rizikový profil nekuřících žen s akutním koronárním syndromem

Doc. MUDr. Jan Piřha, CSc., staronový vědecký sekretář ČSAT, představil v Olomouci analýzu 400 žen, které prošly ambulancí preventivní kardiologie v IKEM. Práce se zaměřila na porovnání kuřáček a nekuřáček a akutním koronárním syndromem (AKS). Zahrnuty byly ženy do 75 let, kuřáček bylo 270, nekuřáček 130.

Nekuřáčky se mezi mladými ženami do 45 let s AKS vyskytovaly jen málo. Diabetes mellitus byl statisticky významně častější u nekuřáček než kuřáček, zatímco opačný stav byl zjištěn u hypertenze (skoro polovina žen kuřáček s AKS měla hypertenzi). Kuřáčky měly nepatrně nižší hmotnost než nekuřáčky, lipidogram a hodnoty CRP byly srovnatelné (horší hodnoty měly nepřekvapivě diabetičky, které také tvořily větší část postižených AKS), cca 20 % z obou skupin užívalo statiny. „Asi nejzajímavějším zjištěním naší práce bylo, že kouření má v době po hospitalizaci vliv na koncentrace triglyceridů. Zatímco u nekuřáček nedošlo v rozmezí čtyř až dvanácti hodin od přijetí k významnému vzestupu hodnot triglyceridů, u kuřáček tomu bylo naopak, u nich byl nárůst signifikantní,“ uvedl doc. Piřha a dodal, že se zřejmě jedná o patofyziologické propojení inzulinové rezistence, kouření a KV příhod.

Při léčbě diabetu je klíčové vycházet z patofyziologie

V Olomouci si měl odbyť premiéru nový formát kongresové sekce, a sice plenární odborná diskuze odborníků několika specializací. Jako hlavní řečník byl pozván diabetolog, přednosta Interní kliniky 2. LF UK a FN v Motole prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., který měl za úkol seznámit plénum s aktuální terapií diabetu. Jak je u prof. Kvapila zvykem, pojal své sdělení v širší a obecnější rovině a snažil se popsat, které principy v terapii diabetu považuje za důležité a proč. V úvodu připomněl, že pacienti s diabetem tvoří velice heterogenní skupinu, proto je vždy dobré zamyslet se nad tím, kdo je pacientem, čeho má léčba dosáhnout a jak sám nemocný celou situaci vnímá. Prof. Kvapil také upozornil, že při stanovování KV rizika diabetiků nelze paušalizovat, všichni diabetici nemají automaticky velmi vysoké KV riziko. „Riziko u pacientů s diabetem je jednak dáno hyperglykemií, která v dlouhodobém horizontu může vést ke kardiomyopatiím a srdečnímu selhání, a jednak inzulinovou rezistencí, která je podkladem pro vznik dyslipidemie a rozvoj aterosklerózy,“ řekl a dodal, že diabetik 2. typu bez dosud prokázané aterosklerózy může své rizikové faktory ovlivnit pohybem, léčbou dyslipidemie, hypertenze a hyperglykemií natolik, že se jeho KV riziko sníží na úroveň osoby bez diabetu. Diabetici s vyšším rizikem se podle prof. Kvapila poznají podle toho, zda již potřebují léčbu inzulinem. Ta totiž neznamená nic jiného než to, že u nemocného již došlo k významnému poklesu sekrece inzulinu, přičemž rychlost úbytku sekrece je dána výškou glykemie – úbytek je pomalejší, pokud je pacient blíže k normálním hodnotám glykemie.

V druhé části svého sdělení se prof. Kvapil věnoval jednotlivým skupinám antidiabetik. V roce 2015 odborný svět ohromily výsledky studie EMPA-REG Outcome s empagliflozinem, která ve srovnání s placebem prokázala u populace diabetiků pokles mortality z KV příčin o 38%, celkové

mortality o 32 % a pokles rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %. Právě KV benefity připoutaly k empagliflozinu pozornost kardiologů a internistů. Analýza této prospektivní randomizované studie publikovaná v roce 2016 na kongresu EASD ukázala, že největší vliv na rozdíly v KV úmrtnosti mezi aktivně léčenou skupinou a placebovou měl rozdíl v hematokritu. Vyšší hodnoty hematokritu byly zjištěny u nemocných na empagliflozinu, jehož terapeutický účinek je založen na osmotické diuréze. „Vysvětlení může snad poskytnout jeden z grafů ze studie EMPA-REG. Demonstruje, že pacienti hospitalizovaní pro srdeční selhání, kteří měli nasazena kličková nebo jiná diuretika, neměli kardiovaskulární riziko statisticky významně zvýšené. Ti, kteří diuretika neměli a dostali empagliflozin, který navodil osmotickou diurézu, byli podobně chráněni před kardiovaskulárními komplikacemi,“ popsal prof. Kvapil. Dodal, že s výsledky studie EMPA-REG např. těsně korelují i česká „real-world“ data získaná od Všeobecné zdravotní pojišťovny: data zahrnující nemocné různých věkových skupin s nově nasazeným inzulinem odhalila, že rozdíl v mortalitě byl u nich ovlivněn tím, zda užívali hydrochlorothiazid nebo nikoli.

Určitou stinnou stránku empagliflozinu představují jeho nežádoucí účinky v podobě urogenitálních mykotických infekcí. Ty stály i za sníženou compliance v klinické studii EMPA-REG a podle prof. Kvapila ovlivňují adherenci k léčbě i v klinické praxi.

Přesto jsou glifloziny léky s potenciálem využití přímo v kardiologii. V současných odborných doporučeních už empagliflozin figuruje v léčbě srdečního selhání a jsou navrženy klinické studie testující glifloziny jako léky u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí. Podle prof. Kvapila je ale málo pravděpodobné, že by se glifloziny uplatnily paušálně. Pokud je totiž kardioprotektivní efekt gliflozinů skutečně dán osmotickou diurézou, tak je zřejmé, že tato diuréza nepůjde dostatečně navodit u pacientů, kteří jsou vstupně normoglykemickí. Jsou sice již vyvinuty i kombinace SGLT-1 a SGLT-2 inhibitorů, které jsou primárně cíleny na léčbu srdečního selhání, zřejmě ale budou účinné jen u osob s určitou výší glykemie.

Co očekávat od léčby dyslipidemií?

Na tuto zdánlivě jednoduchou otázku se snažil odpovědět doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., který byl na konci loňského roku potvrzen v roli předsedy ČSAT pro další období. Připomněl, že léčba dyslipidemií je prostředkem k dosažení jediného cíle: snížení morbidity a mortality na KV onemocnění. Nejlepším parametrem k ovlivnění stále zůstává LDL cholesterol (LDL-c). Všechny argumenty získané z genetických, epidemiologických a klinických studií o tom, že LDL-c je kauzální rizikový faktor pro aterosklerózu podmíněná KV onemocnění elegantně shrnul v dubnu 2017 publikovaný Consensus Statement EAS. Potvrzuje se, že čím déle mají lidé během života nízké hodnoty LDL-c, tím lepší mají zdravotní prognózu. „Pokud máme celoživotně sníženou koncentraci LDL cholesterolu o třetinu milimolu, máme o 20 procent snížené riziko aterosklerózu podmíněné cévní příhody. Stejně redukce rizika lze dosáhnout i farmakoterapeuticky, když snížíme koncentrace LDL cholesterolu o celý jeden milimol pomocí lékových intervencí. U našich pacientů ale dlouhodobě bojujeme s krizí důvěry

v léky a intervence v oblasti životního stylu. Optimální ale není ani důvěra řady odborníků,“ řekl doc. Vrablík. ČSAT se snaží aktivně a soustavně bořit mýty spojené s terapií statiny, především jejich nežádoucími účinky, a proto na sklonku roku 2017 vydala brožuru pro pacienty i lékaře, která přehledně popisuje a vyvrací nejčastější omyly spojené se statiny. Brožurka je opět k dispozici také elektronicky na www.athero.cz.

Úprava životního stylu je nezbytný první krok k žádoucím změnám. Kardiolog prof. Salim Yusuf (který bude mimochodem od ledna 2018 laureátem čestného doktorátu Univerzity Karlovy), se podílel na rozsáhlé prospektivní kohortové studii PURE (*Lancet*, 2017) zahrnující více než 135 000 osob ve věku 35 až 70 let. Studie sledovala vliv konzumace ovoce, zeleniny a luštěnin na KV riziko. Ukázalo se, že konzumace tří až čtyř porcí ovoce a zeleniny denně (cca 400 g) snížila celkovou a nekardiovaskulární mortalitu. V této studii se bohužel nesledovaly lipidy, není tedy doloženo, co se při této stravě dělo s koncentracemi lipidů. Lipidy se nicméně dají ovlivnit dietní změnou. Jak poznamenal doc. Vrablík, na pomezí mezi dietou a farmakoterapií se stále dynamičtěji rozvíjí oblast tzv. nutraceuticals neboli funkčních potravin. Pro jejich využití v klinické praxi dokonce vznikl konsenzus expertů podpořený řadou evropských odborných společností, k němuž se připojila i ČSAT. Jak upřesnil doc. Vrablík, jedná se v zásadě o koncentráty přirozeně se vyskytujících látek, které mají určité modifikující účinky na úrovni hepatocytů a enterocytů a které aktivně ovlivňují koncentrace lipidů. Nutraceuticals mohou být alternativou pro pacienty, kteří z nějakého důvodu odmítají nebo netolerují klasickou farmakoterapii.

Statiny, letitý pilíř terapie dyslipidemií, stále zásobují odbornou veřejnost novými a novými daty. Za všechny je možné zmínit např. analýzu dat primárně preventivní studie WOSCOPS, do které byli vybráni jedinci s fenotypem FH, celkem 2 500 osob s LDL-c vyšším než 5 mmol/l. Predikované riziko těchto osob bylo podstatně nižší než to skutečné a tito riziková nemocní nejvíce profitovali ze statinové terapie. „Analýza podává další důkaz o tom, že statiny skvěle fungují. O tom je třeba laiky i odborníky stále přesvědčovat,“ zdůraznil doc. Vrablík. Intenzivnější útok na LDL-c je v současnosti možný pomocí ezetimibu. I u osob s velmi vysokým rizikem po KV příhodě lze stále stratifikovat ty, kteří budou dále profitovat z ještě razantnějšího snížení LDL-c. Navíc ezetimib bude zřejmě nezbytnou indikací pro nemocné, u nichž se zvažuje podání nových moderních léků, inhibitorů PCSK9 (evolokumab, alirokumab). V době konání kongresu v Olomouci ještě nebylo známo, že ani třetí hodnotící zpráva SÚKL týkající se správného řízení o maximální ceně a stanovení podmínek úhrady, nepřinese kladný výsledek. Inhibitory PCSK9 tak ani v lednu 2018, více než dva roky od jejich registrace v EU, nejsou v ČR hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. S touto situací kontrastuje zpráva ze zámoří, kde americká léková agentura FDA v prosinci uvolnila evolokumab (Repatha) pro samostatné užití, a to bez předchozí terapie statiny či ezetimibem.

Zajímavou kapitolu ve farmakoterapii dyslipidemií představují CETP inhibitory. Prolnutí základního výzkumu, genetiky a klinického výzkumu reprezentuje hodnocení polymorfismů v genech pro hydroxy-methyl-glutaryl-CoA

reduktázu a CETP. Tyto polymorfismy v podstatě mimikují účinky statinů a CETP inhibitorů. Ukázalo se, že pokud má někdo vrozeně sníženou aktivitu CETP samostatně, má z toho určitý benefit z hlediska cévního rizika. Když má však kombinaci dvou genových polymorfismů mimikující farmakotetrapii statinem a CETP inhibitorem, nedochází k žádnému snížení KV rizika. Je to malá fyziologická kopie toho, co se vidá ve studiích s CETP inhibitory – zdá se, že u terapií, které snižují LDL cholesterol disproportčně k ovlivnění počtu aterogenních LDL částic (což jsou právě CETP inhibitory), se při hodnocení benefitu nelze orientovat na hodnocení LDL-c, ale je třeba dívat se na apoB jako marker počtu částic.

Mozek a cholesterol, mozek a statiny

Cholesterol je zcela klíčová látka pro mozek, bylo by tedy s podivem, kdyby jeho dodávka mozkové tkáni závisela na jeho koncentraci v krvi. Molekuly cholesterolu ostatně ani neprojdou přes hematoencefalickou bariéru. Mozek má nezávislý autonomní systém regulace syntézy a transportu cholesterolu. Cholesterol je syntetizován především v gliových buňkách (především astrocytech), odkud je transportován speciálními lipoproteiny, které obsahují apoE a jsou do určité míry podobné HDL částicím, do neuronů. Je známo, že i samotné neurony umějí syntetizovat cholesterol, nejvíce v období embryogeneze a v dětství. Syntéza cholesterolu však pokračuje i v dospělosti. Pokud je akumulace cholesterolu nezměněná, musí být cholesterol z CNS nějakým způsobem eliminován. Funguje to zjednodušeně řečeno tak, že přebytečný cholesterol syntetizovaný v mozku je měněn na metabolit 24-hydroxycholesterol, který díky svým jiným fyzikálně-chemickým vlastnostem přechází přes hematoencefalickou bariéru, dostává se do krve, tam se váže na lipoproteiny, které jsou vychytávány v játrech, a je následně vylučován žlučí z těla ven. „Ukazuje se, že koncentrace tohoto metabolitu reflektuje počet metabolicky aktivních neuronů a zvyšuje se u onemocnění, při nichž dochází k degradaci neuronů a synapsí. Jinými slovy nízká cholesterolemie správné činnosti CNS nevadí. Otázka tedy je, zda mozku vadí vysoké koncentrace cholesterolu,“ zeptal se ve svém příspěvku o vlivu cholesterolu na centrální nervový systém prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc. Ukazuje se, že periferní tkáně částečně mění cholesterol na jiný metabolit, 27-hydroxycholesterol, který také proniká přes hematoencefalickou bariéru do mozku. Tam je tento metabolit do určité míry nežádoucí, proto je měněn na hydroxycholesterolovou kyselinu, která je následně vylučována z těla. „Je zjevné, že čím je vyšší cholesterolemie v krvi, tím více metabolitů se dostává do CNS. Experimentální práce ukazují, že nadbytek cholesterolového metabolitu v mozku tlumí procesy využití glukózy, snižuje koncentrace některých paměťových proteinů a zhoršuje tak například prostorovou paměť. Navíc dochází k upregulaci systému renin-angiotenzin-aldosteron,“ pokračoval prof. Soška. Byla doložena i asociace mezi Alzheimerovou chorobou a metabolitem 27-hydroxycholesterolem. Naopak, pokud se cholesterolemie sníží a sníží se tak i flux metabolitu do mozku, může to mít pozitivní vliv na některé mozkové funkce. Loni publikovaná práce u starších osob ukázala, že pokud měly vysokou hodnotu cholesterolu v krvi, měly zhoršenou pracovní paměť a zhoršenou efektivitu neuronální pozornost-

ní sítě, hlavně v oblastech čelního laloku a hippokampu. Jak je to se statiny ve vztahu k funkci CNS? Je známo, že lipofilní statiny se mohou dostat přes hematoencefalickou bariéru, do mozku ale pronikají také hydrofilní statiny. To, co podle prof. Sošky ještě nevíme, je to, jaký je molekulární účinek statinů v CNS. Experimentálně se prokázalo, že statiny mohou lehce snižovat již tak nízkou syntézu cholesterolu v mozku v dospělosti (po statinech dochází k mírnému poklesu 24-hydroxycholesterolu) a mění se rychlost obrátu cholesterolu v organismu. Vliv statinů na některá onemocnění CNS je pozoruhodný, jak dokládá celá řada metaanalýz. Z posledních let zmiňme například tu, která sledovala závislost mezi užíváním statinů a rozvojem deprese. Pacienti průměrného věku 64 let byli sledováni po dobu čtyř let. Užívání statinů bylo podle metaanalýzy spojeno s 32 % poklesem rizika deprese. V jiné práci se ukázalo, že léčba statiny je asociována se statisticky významným 20 % poklesem rozvoje či progresu Alzheimerovy choroby. Největší terapeutický efekt nastal u těch pacientů, kteří měli homozygotní genotyp apoE 4E4. Podávání statinů rovněž snižuje riziko Parkinsonovy choroby, a to o téměř 26 % ve srovnání s těmi, kteří statiny nebrali nebo užívali placebo. Mechanismus účinku není v těchto případech bohužel zcela jasný, neboť statiny ovlivňují celou řadu intermediárních metabolitů, které mohou vstoupit do metabolismu účinku statinů nejen v mozku, ale i v jiných tkáních. Dnes chybí důkazy pro to, že by nízký cholesterol měl být rizikem pro funkci CNS a většina nových metaanalýz naopak prokazuje, že užívání statinů je spojeno s protektivními účinky na CNS.

Bohatá nadílka hot-lines

Jak už bylo řečeno výše, rok 2017 byl neobyčejně štědrý na důležité klinické studie, které mají potenciál významně ovlivnit klinickou praxi nebo posouvají vědomosti zase o notný kus dál. V Olomouci byly např. shrnuty a okomentovány výsledky REVEAL s anacetrapibem, CANTOS s canakinumabem, studie s inhibitory PCSK9 (na jaře 2017 vyšly výsledky studie FOURIER s evolokumabem), nové studie o léčbě novými perorálními antikoagulanty (NOAK), studie ORION s inclisiranem nebo registr PLANET. Studie **REVEAL** s anacetrapibem neměla od začátku na různých ustláno, protože výsledky ostatních zástupců skupiny tzv. trapibů nedopadly dobře a vývoj léků byl ukončen. „Společnost MSD studií REVEAL prorazila hlavou zeď a dospěla k jakž-takž pozitivním výsledkům,“ předznamenal doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D., který o této studii, zahrnující pacienty s sekundární prevencí, v Olomouci referoval. Ve studii REVEAL bylo hodnoceno 30 449 pacientů ve věku 50 let a více, po prodělaném infarktu myokardu nebo iktu (CMP). Pacienti byli rekrutováni z více než 400 zdravotnických zařízení v USA, Kanadě, UK, Německu, Itálii, Skandinávii nebo Číně. Pacientům byla podávána intenzivní léčba atorvastatinem a byli randomizováni buď k přidání placeba nebo anacetrapibu v dávce 100 mg denně. Průměrná délka sledování činila čtyři roky. Primárním cílem byl výskyt velkých KV příhod (infarkt myokardu, koronární revaskularizace nebo KV mortalita). Výsledky ukázaly, že přidání anacetrapibu k intenzivní léčbě statiny vedlo k 9 % snížení incidence primárního cíle ve srovnání s placebem (poměr rizika (RR), 0,91; 95 % confidence interval (CI), 0,85–0,97;

$p=0,004$). Další analýzy dat ukázaly, že anacetrapib signifikantně snižuje složený cíl kardiovaskulárního úmrtí nebo infarktu myokardu stejně jako koronární revaskularizace. Vliv léčby na ischemické CMP nebyl signifikantní. Přidání anacetrapibu ke statinu mělo rovněž jen malý vliv na snížení rizika rozvoje diabetu. Anacetrapib v kombinaci se statinem snižoval LDL cholesterol nejméně o 20 % a zdvojnásobil koncentrace HDL cholesterolu. Léčba anacetrapibem byla ve studii dobře snášena, nevedla ke zvýšení úmrtnosti, nádorových onemocnění a dalších závažných onemocnění. U některých pacientů došlo k mírnému zvýšení krevního tlaku a mírnému snížení renálních funkcí. Lze shrnout, že léčba anacetrapibem nad rámec terapie statiny u pacientů s vysokým KV rizikem v sekundární prevenci, vedla k významnému 9 % snížení koronárních i dalších KV příhod. Tento efekt nebyl vyvážen žádnými závažnými nežádoucími účinky. „Profesor Chapman na kongresu AHA namítal, že zvýšení HDL cholesterolu nad dva milimoly na litr již ani z epidemiologických hledisek nemusí být až tak žádoucí. Je na místě uvažovat, zda by anacetrapib neměl být podáván převážně pacientům s nižším vstupním HDL cholesterolem. Předpokládám, že autoři studie REVEAL udělají subanalýzu efektu podle vstupních hodnot HDL, což by mohlo přinést zajímavé poznatky. Redukce LDL cholesterolu anacetrapibem je také otazná. V krvi zůstávají po léčbě zvláštní delipidované částice zvané LDL typu čtyři, o jejichž aterosenním vlivu se mnoho neví“, shrnul aktuální pochyby a nejasnosti doc. Štulc. Další osud anacetrapibu je nicméně takový, že společnost MSD jej vůbec nehodlá uvést na trh. O studii **CANTOS** v Olomouci hovořila její národní koordinátorka, prof. Renata Cífková. Jde o studii třetí fáze klinického testování monoklonální protilátky canakinumabu, která cílí na interleukin 1beta, klíčový cytokin zánětlivé kaskády u nemocných po prodělaném akutním infarktu myokardu (AIM), tedy v sekundární prevenci aterosklerózy. Až doposud byl canakinumab určen výhradně pro léčbu autoimunitních onemocnění, zejména pro rekurentní febrilní syndromy – především tzv. periodické syndromy asociované s kryopyrinem (*CAPS, Cryopyrin Associated Periodic Syndromes*) a další vzácná autoimunitní onemocnění. Snaha použít canakinumab v léčbě aterosklerózy byla mnohými zpočátku nazírána jako celkem utopický projekt s minimem šancí na úspěch. Až dosud léčba cílila v sekundární prevenci buď na etiologické faktory aterosklerózy (ovlivnění lipidového spektra, hypertenze, kouření, diabetu) nebo na děje přímo spojené s formováním trombotických komplikujících dějů (antiagregancia). Ovlivnění přímo zánětu je tak zcela revolučním konceptem, který sice v preklinických studiích fungoval, ale jako mnohé další, naději na klinický úspěch mu předpovídal málokdo. Studie **CANTOS** (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) byla dvojíte zaslepená a placebem kontrovaná. Zařadila 10 061 nemocných po prodělaném IM s hodnotami hs-CRP ≥ 2 mg/l, léčenými statiny a inhibitory ACE nebo sartany, beta-blokátory a nízkou dávkou ASA. Pacientům bylo průměrně 61 let, 40 % u nich mělo diabetes, cca 20 % kouřilo. Studie sledovala podávání různých dávek canakinumabu (50, 150 nebo 300 mg). Primárním cílem bylo ovlivnění složeného cílového ukazatele zahrnujícího recidivu nefatálního AIM, nefatální mozkové cévní příhody (CMP) a kardiovaskulární úmrtí. Sekundární cíle (MACE+) k tomu zahrnovaly výskyt nestabilní anginy pectoris a nut-

nost revaskularizace, dobu do vzniku diabetu a mortalitu ze všech příčin. Sledována byla nádorová onemocnění a záněty.

Ukázalo se, že hodnoty CRP klesly významně již po podání nejnižší dávky canakinumabu, více ale fungovaly dávky vyšší (účinná látka vůbec neovlivnila koncentrace lipidů). Dávka canakinumabu 150 mg snížila hsCRP o téměř 40 % a vedla k 15 % snížení primárního sledovaného cíle. Parametr MACE + byl snížen o 17 %. Ve studii byl pozorován nárůst infekcí, příznivě ale bylo ovlivněno riziko nádorů a zánětlivých kloubních onemocnění (canakinumab v dávce 300 mg snížil mortalitu na všechny nádory o 51 % a např. incidenci bronchogenního karcinomu o 67 % a incidenci všechny fatálních plicních nádorů o 77 %). Jak doplnila prof. Cífková, v listopadu byla v USA na AHA zveřejněna subanalýza, v níž byli pacienti rozděleni podle odpovědi na vstupní dávku canakinumabu, tedy na podání první dávky. Ti, kteří bez ohledu na výši vstupní dávky dosáhli hodnot hsCRP pod 2 mg/l, profitovali z léčby významně – došlo u nich k 25 % snížení rizika MACE (u ostatních bylo toto snížení statisticky nevýznamné) a k významnému snížení KV a celkové mortality. Studie **CANTOS** potvrdila zánětlivou teorii aterosklerózy. Canakinumab v dávkách 150 a 300 mg významně ovlivnil primární a sekundární sledované parametry, a to i bez současného ovlivnění lipidogramu. Nejlepších výsledků dosáhli pacienti, u kterých po první vstupní dávce poklesl hsCRP pod dva miligramy na litr. Při léčbě canakinumabem bude zapotřebí pečlivě monitorovat riziko vzniku závažných infekčních komplikací, které se ve studii **CANTOS** objevilo.

Prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc. nemohl ve svém přehledu novinek v oblasti inhibice PCSK9 nezmínit studii **FOURIER**, na kterou se na jaře 2017 netrpělivě čekalo. Studie ukázala, že přibližně dvouletá léčba evolokumabem vede k signifikantně nižšímu výskytu KV příhod. Snížení LDL-c bylo podle očekávání robustní (až 60 %), což se následně promítlo do snížení mortality a dalších sledovaných primárních a sekundárních cílů. Podobná studie, s alirokumabem, pojmenovaná **ODYSSEY Outcomes**, má již uzavřené výsledky a pracuje se na jejich analýze, aby mohly být představeny v březnu 2018. Jedna ze subanalýz studie **FOURIER** (*Lancet*, 2017) také ukázala, že velice nízké koncentrace LDL-c (pod 1 mmol/l) nemají nepříznivý vliv na kognitivní funkce pacientů

Evolokumab byl loni hodnocen i v menších studiích, jedna z nich zahrnula pacienty s heFH, kteří patří mezi hlavní kandidáty na léčbu inhibitory PCSK9. Účinnost léčby byla u pacientů vynikající a žádný z nich léčbu nepřerušil kvůli nežádoucím účinkům. LDL cholesterolemie byla snížena průměrně o 54 % a významně byl snížen i Lp(a), o více než 24 %.

Na kongresu AHA 2017 byly představeny výsledky studie, která sledovala pacienty s ICHDK léčené evolokumabem. Ve srovnání s pacienty bez evolokumabu tyto nemocní z léčby inhibitory PCSK9 významně profitovali. Riziko se snižovalo úměrně velikosti poklesu koncentrace LDL-c. Jiná subanalýza hodnotila pacienty po IM, kteří byli rozděleni podle toho, zda měli akutní IM nebo IM prodělaný před více než dvěma lety, zda šlo o první nebo opakovaný IM a hodnotilo se i to, kolik cév bylo infarktem postiženo. Ukázalo se, že nemocní čerstvě po IM, byli po opakovaných přího-

dách a měli postiženo více cév, na to byli vždy lépe, pokud užívali evolokumab vs. ti, kteří jej neměli.

Nový mechanismus inhibice PCSK9 představuje inclisiran, látka ze skupiny tzv. silencing RNA (siRNA). Ta inhibuje syntézu PCSK9 již na molekulárně biologické úrovni, a sice interferencí s RNA. Blokuje tak syntézu molekuly PCSK9, která je odpovědná za destrukci LDL receptorů. Jejich pokles pak vede ke snížené clearance LDL částic a tedy ke zvýšené hladině cholesterolu v krvi. Dosavadním výzkumem bylo zjištěno, že aplikace inclisiranu spolehlivě zamezuje syntéze PCSK9 na dobu přibližně šest měsíců. Stejnou dobu trvá i snížení koncentrace LDL cholesterolu. Účinek inclisiranu je dependentní na aplikované dávce (aplikací 300 mg inclisiranu lze dosáhnout přibližně 50 % redukce LDL cholesterolu po výše uvedené době). Látka zatím vykazuje minimum nežádoucích účinků, jak na loňském kongresu ACC prozradily výsledky **ORION-1**, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studie u 497 pacientů s vysokým KV rizikem, z nichž část už prodělala nějakou ischemickou příhodu.

Předseda České kardiologické společnosti prof. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D. v Olomouci přednesl výsledky nejdůležitějších nových studií s NOAC. Studie **REDUAL PCI** s přímým inhibitorem trombinu dabigatranem (Pradaxa) a studie **PIONEER** s inhibitorem faktoru Xa rivaroxabanem (Xarelto).

Studie REDUAL PCI zkoumala kombinaci 110 nebo 150 mg dabigatranu 2x denně a P2Y12 inhibitoru (většinou klopidoogrelu nebo méně ticagreloru) v porovnání s warfarinem v kombinaci s oběma antiagragancii současně. Dávka 110 mg byla standardně volena jako léčba pro starší nemocné. Kombinace 110 mg dabigatranu a klopidoogrelu byla bezpečnější než triple therapy (snížení velkého a klinicky významného krvácení o 48 %), 150 mg mělo nižší riziko o 28 %. Léčba založená na dabigatranu pak nebyla spojena s nižší účinností celkově ani v jednotlivých trombotických komplikacích, krom naznačeného, leč statisticky nevýznamného trendu k vyššímu počtu infarktů u dávky 110 mg. Studie PIONEER s rivaroxabanem měla jiné uspořádání. Zkoumala rovněž tři větve, které sestávaly z dabigatranu v redukováné dávce 15 mg jednou denně (10 mg u renálně kompromitovaných nemocných s clearance kreatininu 30–50 ml/min) s P2Y12 inhibitorem, dávce dabigatranu 2,5 mg s DAPT a z kontrolní skupiny léčené klasicky warfarinem s DAPT. Většina nemocných (přes 90 %) byla léčena clopidogrelem, jen minimum mělo ticagrelor nebo prasugrel. Krvácivé závažné komplikace byly méně četné v obou větvích s rivaroxabanem a účinnost všech větví byla přitom srovnatelná. Výjimkou byla léčba v 6 měsících, kdy větev s 2,5 mg rivaroxabanu měla více iktů. Pokud budeme vycházet z použitých dávek obou zmíněných antikoagluancií (u rivaroxabanu představuje 15 mg u nemocných již redukovanou dávku, 10 mg pak je dávka u běžné fibrilace síní nepoužívaná), pak je zjevné, že proti standardní trojitě terapii je tato léčba spojena s významně nižší četností krvácivých komplikací bez zásadního snížení účinnosti na úkor tromboembolic-

kých příhod. Nicméně je třeba připustit, že pokud jde o četnost trombotických komplikací, všechny studie byly ze statistického hlediska poddimenzované.

Výsledky česko-slovenského registru PLANET

Projekt **PLANET** (*Non-interventional, retrospective, open-label, multicentre disease registry appraising LDL-C treatment targets attainment in patients with familial hypercholesterolemia as recommended by ESC guidelines 2011 in The real life in the Czech Republic and Slovakia*) si vytyčil za cíl vyhodnotit dosahování terapeutického cíle LDL-c dle doporučení ESC/EAS z roku 2011 v běžné klinické praxi v České a Slovenské republice. Toto vyhodnocení bylo provedeno u 1755 pacientů, kteří jsou vedeni v databázi projektu MedPed v ČR a SR zaměřeného na časnou detekci a léčbu osob s FH a dalšími dědičně podmíněnými dyslipidemiemi. Sekundárním cílem projektu bylo popsat výchozí koncentrace LDL-c (datum vstupu pacienta do programu MedPed) a koncentrace LDL-c na léčbě (datum V1 vizity) – to se podařilo u 1790 nemocných. Průměrný věk pacientů při vstupu do PLANET byl 54,6 roku, BMI 27,2, TK 128,5/77,9 mm Hg, žen bylo 59 %. Jak ukázal MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D., vedoucí projektu MedPed ČR, do projektu MedPed osoby vstupovaly s průměrným LDL-c 5,4 mmol/l. V mediánu tří let byli zařazováni do PLANET, kam se dostávali s průměrnými hodnotami 3,52 mmol/l. Rozbor dat ukázal, že cílových hodnot LDL-c dosáhlo jen 15,4 % nemocných (v podskupině s přísnějším cílem 1,8 mmol/l to bylo jen 10 % nemocných). Ač se jedná o osoby s potřebou výrazného snížení LDL-C, bylo 49 % na monoterapii a jen 43 % na kombinované léčbě (do kombinace převažoval ezetimib, cca 5 % mělo fibrát), 8 % bylo nově diagnostikovaných a zatím bez léčby. Jak se dalo předpokládat, 98 % pacientů užívalo statiny (nejvíce atorvastatin a rosuvastatin). Celkem 22 % sledovaných za poslední rok změnilo hypolipidemickou léčbu, statinovou intoleranci mělo v osobní anamnéze cca 17 % osob. Přibližně 17 % pacientů v PLANET již za sebou mělo nejméně jednu KV příhodu (13,5 % z těch, kteří dosahovali cílových hodnot a 17,5 % z těch, kteří nedosahovali cílových hodnot), ostatní byli v primární prevenci. Téměř u 28 % jedinců se v rodině vyskytla nejméně jedna smrtelná KV příhoda. Genetický test se podařilo provést u cca 66 % osob, přičemž u 29 % byla potvrzena mutace LDL-R a u 15 % mutace apo-B. Pacienti s FH patří mezi významně ohrožené jedince, protože v důsledku genetické mutace je u nich akcelerován rozvoj aterosklerózy a riziko KV příhod je tudíž mnohonásobně zvýšené oproti běžné populaci. Je také potvrzeno, že KV příhody mají u osob s FH horší průběh a častěji končí fatálně. Klíčové je proto odhalit FH včas a hned ji začít adekvátně léčit. Projekt PLANET potvrdil alarmující skutečnost, která je známa i z jiných zdrojů: 80 % osob s FH nedosahuje cílových hodnot LDL-c, byť jsou léčeni na specializovaných pracovištích. Je tedy více než zřejmé, že specialisté potřebují co nejdříve disponovat novými moderními hypolipidemiky, které mají potenciál zvrátit neblahou situaci nemocných s FH.

Významné životní jubileum

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.



Prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc. absolvoval Lékařskou fakultu v Plzni a v r. 1985 promoval na Univerzitě Karlově v Praze. Již od studentských let měl zájem o vědeckou práci, a tak se účastnil studentské vědecké odborné činnosti pod vedením prof. Jaroslava Šimona. Po promoci nastoupil na II. interní

kliniku FN v Plzni jako sekundární lékař a později jako odborný asistent LF v Plzni. Postupně složil 1. a 2. atestaci z vnitřního lékařství i atestaci z kardiologie.

V letech 1990–1992 dlouhodobě stážoval v Paříži v INSERM (Národní institut zdraví a lékařského výzkumu) a v nemocnici Broussais se zaměřením na arteriální hypertenzi a kardiovaskulární epidemiologii; stáže se staly určujícím faktorem pro jeho další odborný rozvoj. V roce 1997 ukončil externí postgraduální studium na 1. LF UK v Praze. V roce 1998 byl habilitován na Lékařské fakultě v Plzni a v roce 2008 byl jmenován profesorem Univerzity Karlovy v oboru vnitřního lékařství.

Od roku 2001 je přednostou II. interní kliniky LF UK a FN v Plzni. Pod jeho vedením se rozvíjela a rozvíjí odborná úroveň klinické práce, výuka českých i zahraničních studentů a vzdělávání mladých lékařů, kteří jsou připravováni jak na interní kmen, tak na odborné atestace především z kardiologie, diabetologie a endokrinologie, interního lékařství aj. Díky jeho bohaté vědecké činnosti, ale také díky osobním vlastnostem prof. Filipovského, ke kterým patří mimo jiné tolerance, vstřícnost a znamenitý učitelský přístup, motivuje a zapojuje do výzkumu celou řadu mladých lékařů, kteří obhájili pod jeho vedením Ph.D., habilitovali se a někteří již také byli jmenováni profesory. Na Lékařské fakultě v Plzni byl od roku 1997 do roku 2017 členem Akademického senátu a posledních 7 let byl jeho předsedou. Pracuje také jako člen oborové rady LF v Plzni pro vnitřní nemoci.

Jan Filipovský pracuje vědecky především v oblasti arteriální hypertenze. Ve svých výzkumných úkolech se zaměřil na správné měření krevního tlaku, na hypertenzi ve stáří a na genetickou stránku hypertenze i její farmakoterapii. Jako první v České republice zavedl měření tuhosti centrálního tepenného řečiště, které využil ve zkoumání vlastností velkých tepen a jejich role v hypertenzi a prognóze

pacientů. Účastnil se několika mezinárodních projektů, např. Syst-Eur: *Systolic Hypertension in Europe*, EPOGH: *European Project on Genes in Hypertension*, dále projektu referenčních hodnot parametrů tepenných vlastností. Již 15 let je jedním z řídících pracovníků české multicentrické studie MONICA, která monitoruje kardiovaskulární trendy a determinanty v obecné české populaci. Profesor Filipovský je autorem nebo spoluautorem 90 plných článků v časopisech s „faktorem impaktu“ a řady dalších publikací. Podle databáze *Web of Science* mají jeho práce přes 3 500 citací (bez autocitací) a jeho h-index dosahuje hodnoty 19. Prof. Filipovský je aktivní v řadě odborných společností. Je dlouholetým členem České společnosti pro hypertenzi a dlouholetým členem výboru. V letech 2011–2017 zastával funkci předsedy společnosti a v současnosti pracuje jako její místopředseda. Je zakládajícím členem a dlouholetým členem výboru evropské společnosti ARTERY: *Association for Research into Arterial Structure and Physiology*. Je také krajským konzultantem výboru České internistické společnosti.

V letech 2006–2010 pracoval v redakční radě časopisu *Journal of Hypertension*. Od roku 2006 pracuje v redakční radě časopisu *Vascular Health and Risk Management*, *Kidney and Blood Pressure Research* a časopisu *Artery Research*. Je zástupcem šéfredaktora časopisu *ČSH Hypertenze & kardiovaskulární prevence*.

Jan Filipovský se narodil 4. července 1958. Je ženatý a jeho manželka Helena je praktická lékařka. Mají dvě dcery: starší Tereza dokončila studia medicíny a pracuje na Psychiatrické klinice v Plzni, kde se věnuje zejména skupinové psychotherapii, mladší Eva dokončuje studium na Přírodovědecké fakultě UK v oborech molekulární biologie a fyziologie a jejím zaměřením je hlavně neurofyziologie a studium biorytmů. Hlavní zálibou je cestování; s rodinou procestoval většinu evropských zemí. Koníčkem, kterému věnuje dost času, je interpretace klasické hudby, hraje na housle a je již 44 let členem Plzeňského orchestrálního sdružení. Další zálibou jsou cizí jazyky, zejména francouzština, dále turistika a lyžování.

Milý Honzo, za celý kolektiv II. interní kliniky Ti přejeme k Tvému jubileu především hodně zdraví a mnoho energie do dalších let. Ať se Ti stále daří v Tvém úspěšném pracovním i osobním životě.

*Za výbor České společnosti pro hypertenzi
Hana Rosolová*