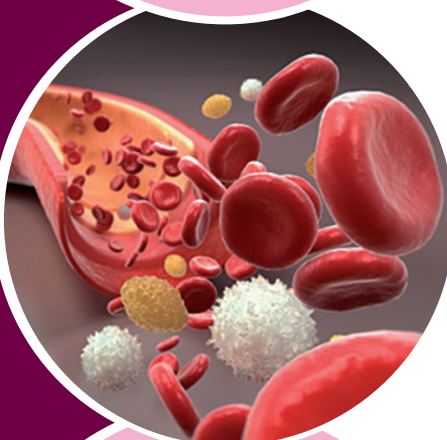


Hypertenze &

kardiovaskulární
prevence



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

02
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. prof. 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:	2
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 jakékoli formě či jakýmkoli způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, bez písemného souhlasu společnosti TAR-

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

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Editorial

- J. Widimský 78

Komentáře ke klinickým studiím

- Studie CVD-REAL 2: Výskyt kardiovaskulárních příhod při léčbě SGLT-2 inhibitory versus jiná antidiabetická léčba
J. Widimský 79
- Komentář ke studiím SPYRAL HTN-ON MED a RADIANCE-HTN SOLO
J. Rosa 82
- Následná analýza studie ACCORD: Výhody intenzivní antihypertenzní terapie u diabetiků 2. typu v kombinaci se standardní diabetickou léčbou
J. Filipovský 86

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Nová evropská guidelines diagnostiky a léčby hypertenze – stručný komentář
J. Widimský 89
- Aktualizace doporučení ESC zaměřená na duální protidestičkovou léčbu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční
P. Kala 92
- Společné stanovisko odborných společností a zdravotních pojišťoven k předepisování PCSK9-inhibitorů
R. Česka 98
- Souhrn konsensu EAS, týkajícího se kauzálního vztahu mezi lipoproteiny o nízké hustotě a aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními, zpracovaný výborem České společnosti pro aterosklerózu
V. Soška 103
- Glifloziny: současnost a budoucnost
Š. Svačina 107

Lékové profily

- Ezetimib v éře PCSK-9 inhibitorů
M. Šnejdrová, M. Vrablík 112
- Betablokáda jako přímá antiaterosklerotická strategie: postavení nebivololu
E. Tůmová, M. Vrablík 120

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Endokrinní hypertenze na ESH 2018 v Barceloně
T. Zelinka 126
- Evropský kardiologický kongres 2018
L. Špinarová, J. Špinar, J. Vítovec 128
- Nové obzory ve výzkumu a léčbě aterosklerózy: EAS 2018
P. Skořepa 132
- iARS 2018: Stále záhadné HDL částice
H. Kubátová 134
- Letní škola hypertenze ESH, Les Diablerets, Švýcarsko, 7.–13. září 2018
J. Gelžinský, J. Machura 135
- Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci v roce 2018
J. Widimský 138

**Vážené a milé kolegyně,
vážení a milí kolegové,**

co jsme pro Vás ve druhém letošním čísle našeho časopisu přichystali zajímavého?

Začátkem letošního roku vydala Česká společnost pro hypertenzi v samostatném suplementu časopisu *Hypertenze & kardiovaskulární prevence* svá nová národní doporučení v 5letém odstupu od těch předešlých. V současné době naše nová doporučení vycházejí i v časopise *Vnitřní lékařství*.

V asi půlročním odstupu na přelomu srpna a září byla publikována nová evropská doporučení diagnostiky a léčby arteriální hypertenze. Jedná se o opětně velmi komplexní text, 5x delší rozsahem než ten náš český, s mnoha literárními odkazy možná spíše charakteru „*state of the art*“. Nová evropská doporučení porovnáváme s našimi národními ve stručném komentáři. Je potěšitelné, že jsou obě guidelines v klasifikaci, diagnostice a terapeutických přístupech velmi blízká. To je pro klinickou praxi velmi důležité. Jistě se v budoucnu ještě k evropským doporučením v dalších komentářích budeme vracet.

V obsahu druhého čísla časopisu najdete rovněž prakticky orientované články – stručnou aktualizaci doporučení ESC zaměřenou na duální protidestičkovou léčbu nemocných s ischemickou chorobou srdeční či praktické předpoklady pro preskripci nové významné třídy hypolipidemik – PCSK-9 inhibitorů.

Přinášíme i některé přehledné články na aktuální témata jako je například budoucnost a současnost antidiabetické a současně antihypertenzní třídy (glifloziny).

U lékových aktualit uvádíme komentář k postavení ezetimibu v současné éře PCSK-9 inhibitorů a kardiometabolické účinky nebivololu.

Představujeme rovněž některé zajímavé studie, jako je např. CVD-REAL 2 u diabetiků s vyšším kardiovaskulárním rizikem, nová analýza studie ACCORD či projekty SPYRAL HTN-ON MED a RADIANCE-HTN SOLO u renální denervace.

Uvádíme také stručné informace o nejdůležitějších studiích, které zazněly na nedávném kongresu ESC v Mnichově. Stručně se rovněž vracíme k nedávné letní škole hypertenze. Děkujeme všem autorům za velmi dobrou spolupráci a agentuře TARGET-MD za rychlé a flexibilní zpracování textů.

Jménem redakční rady Vám přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu. Těšíme se na setkání s Vámi na XXXV. konferenci České společnosti pro hypertenzi v Českém Krumlově (18.–20. října 2018) či na 22. kongresu o ateroskleróze (ČSAT) v Olomouci (6.–8. prosince 2018).

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

III. interní klinika, centrum pro hypertenzi VFN

a 1. LF UK Praha

předseda České společnosti pro hypertenzi

šéfredaktor časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence

Studie CVD-REAL 2: Výskyt kardiovaskulárních příhod při léčbě SGLT-2 inhibitory versus jiná antidiabetická léčba (*Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study*)

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Léčba diabetes mellitus 2. typu vede ke zlepšení glykemické kontroly s následným zlepšením mikrovaskulárních parametrů, vliv na kardiovaskulární 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. Zejména glifloziny, jejichž mechanismus účinku se odvíjí od selektivní inhibice sodíkglukózového kotransportéru 2. typu (SGLT-2 inhibitory) v ledvinných tubulech, se ukazují být velmi užitečné a přínosné po stránce snížení kardiovaskulárního rizika u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (1, 2).

V minulém čísle časopisu *Hypertenze & kardiovaskulární prevence* jsme referovali o studii CVD-REAL (3). Tato studie zkoumala výskyt hospitalizace pro srdeční selhání a celkové mortality u pacientů s nově nasazenou léčbou SGLT-2 inhibitory oproti terapii jinými perorálními antidiabetiky. Studie byla realizována v šesti zemích na velmi rozsáhlém vzorku osob s různými glifloziny a kladla si otázku,

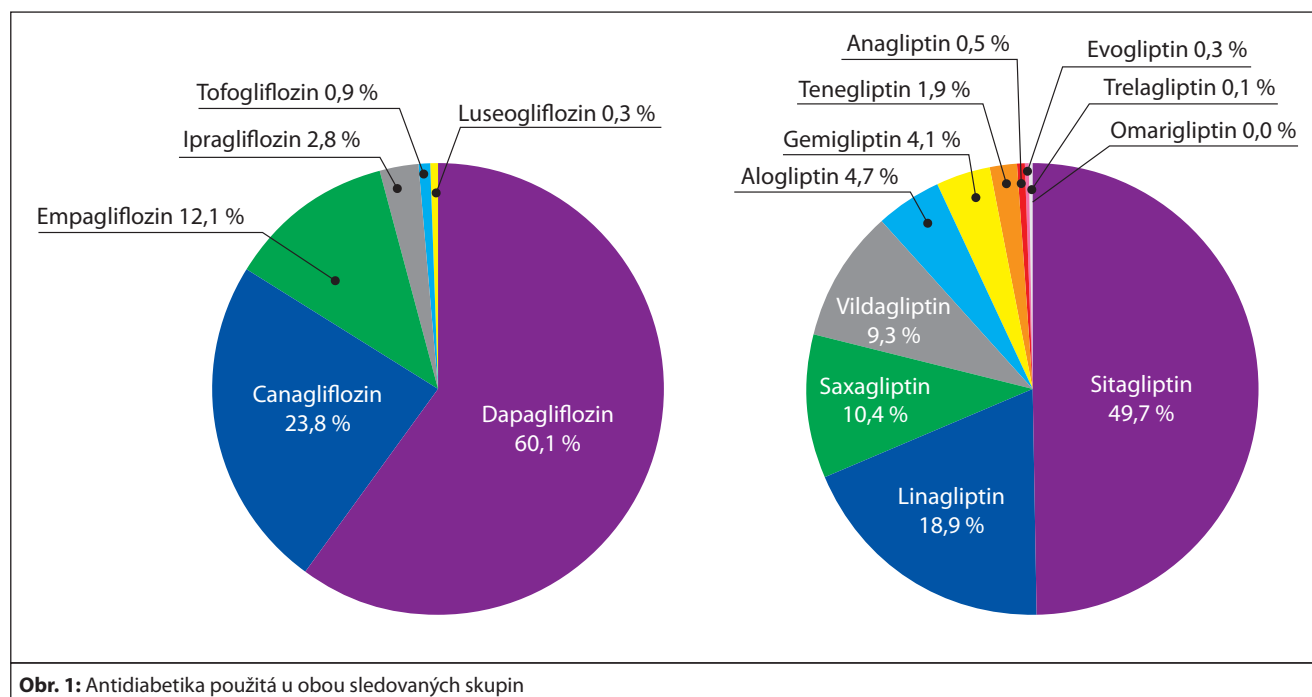
zda výsledky předchozí úspěšné studie s empagliflozinem EMPAREG-OUTCOME (1) či canagliflozinem (2) mohou korespondovat s každodenní klinickou praxí i při používání jiných SGLT-2 inhibitorů (nejčastějším používaným gliflozinem byl dapagliflozin). Nejednalo se o randomizovanou zaslepenou studii, ale o projekt, používající ke srovnání dvou skupin metodu *propensity score* (3). 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 (3).

V červnu byla publikována studie CVD-REAL 2. Pojďme si stručně tuto studii představit.

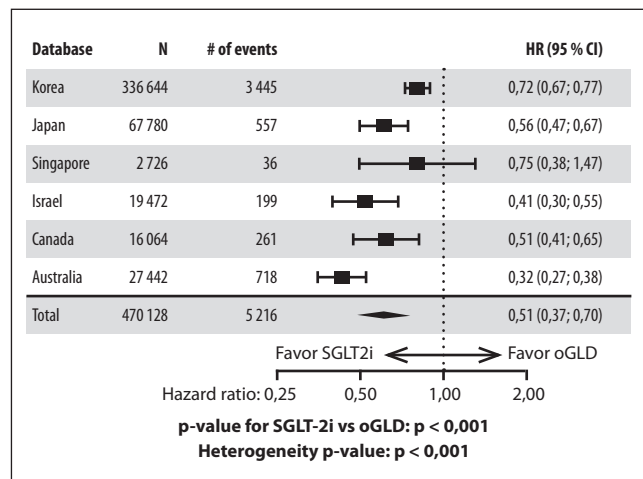
Cílem této studie bylo posouzení ovlivnění celkové mortality a kardiovaskulárního rizika/KV příhod u diabetiků, u kterých byla zahájena léčba SGLT-2 inhibitory ve srovnání s jinou antidiabetickou léčbou. Celý projekt byl realizován v šesti zemích zahrnujících oblasti Asie-Pacifiku, Středního Východu a Severní Ameriky.

Jaká byla základní metodologie?

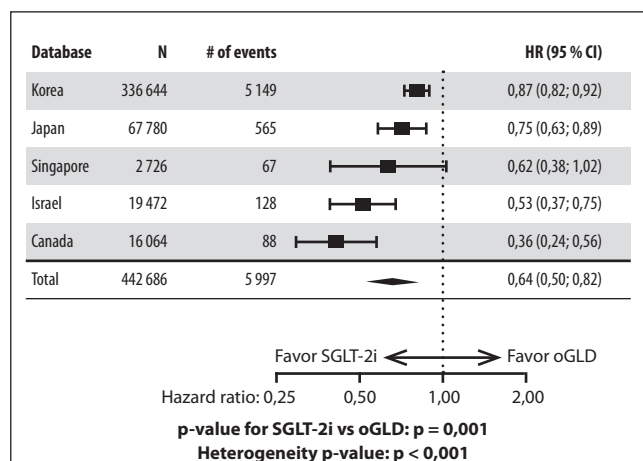
Pacienti, u kterých byla nově nasazena léčba SGLT-2 inhibitory nebo jinými antidiabetiky, byli identifikováni



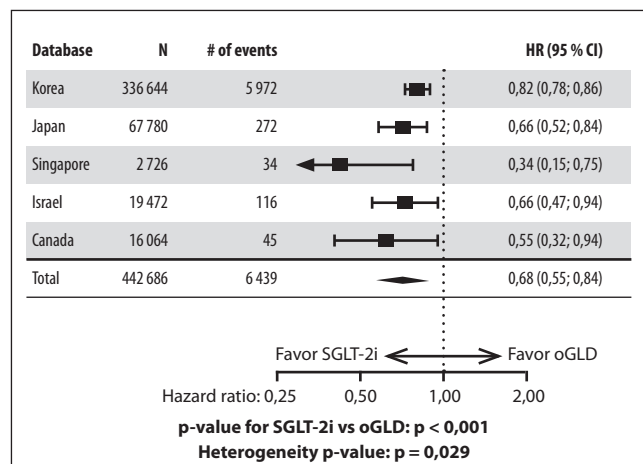
v databázích a národních registrech Jižní Koreje, Japonska, Singapuru, Izraele, Austrálie a Kanady. Studie použila pro srovnání dvou skupin metodu *propensity score* popsanou podrobně ve studii CVD-REAL (3). Mezi sledované parametry patřil výskyt mortality, hospitalizace pro srdeční selhání (SS), úmrtí na SS, výskyt infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.



Obr. 2: Celková mortalita ve studii CVD-REAL 2



Obr. 3: Hospitalizace pro srdeční selhání



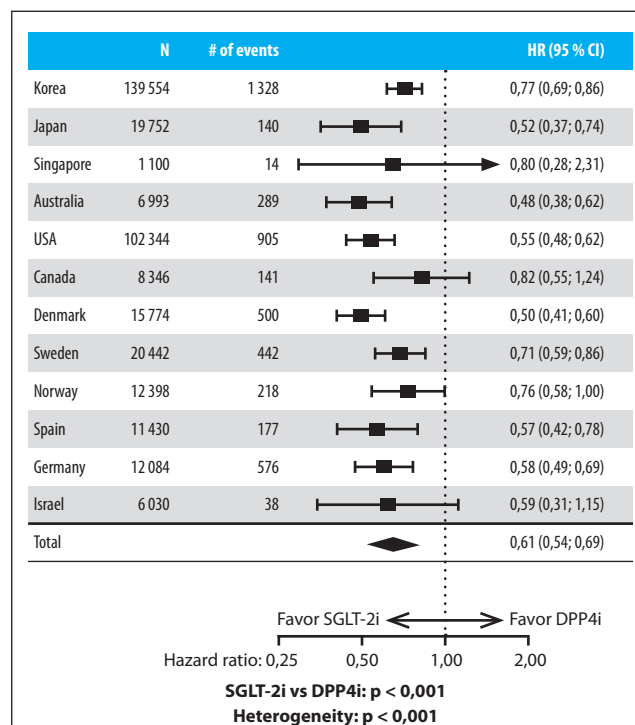
Obr. 4: Ovlivnění rizika cévních mozkových příhod ve studii CVD-REAL 2

Hlavní výsledky

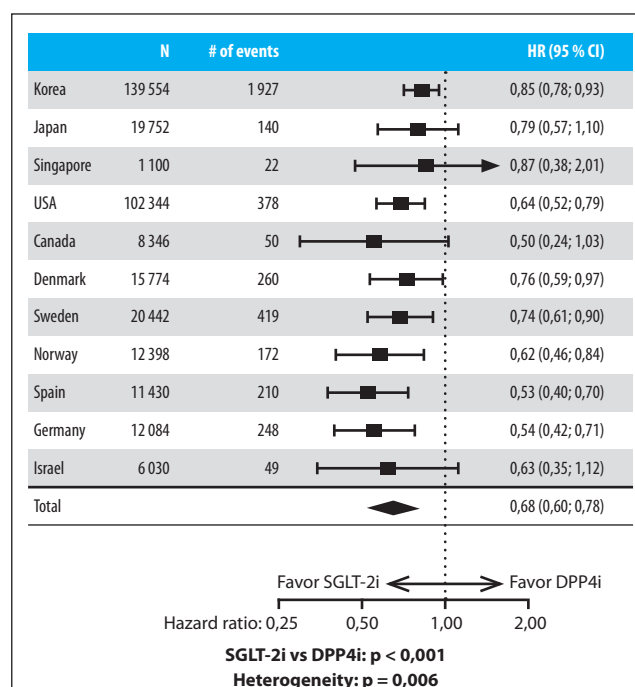
Mezi oběma skupinami nebyly na začátku studie významné rozdíly v klinické charakteristice. Přehled použitých látek je uveden na Obr. 1. Jak je patrné, nejčastější podávanou látkou byl dapagliflozin, resp. sitagliptin.

Použití SGLT-2 inhibitorů vedlo v porovnání s jinými antidiabetickými látkami k nižšímu riziku celkové mortality (HR: 0,51; 95% confidence interval [CI]: 0,37–0,70; p < 0,001) (Obr. 2).

Ve skupině SGLT-2 inhibitorů byl rovněž pozorován signifikantně nižší výskyt hospitalizace pro srdeční selhání (HR: 0,64; 95% CI: 0,50–0,82; p = 0,001) (Obr. 3), úmrtí



Obr. 5: Celková mortalita ve studii CVD-REAL 2: srovnání SGLT2 vs DPP4



Obr. 6: Ovlivnění rizika srdečního selhání: srovnání SGLT2 vs DPP4

na srdeční selhání (HR: 0,60; 95% CI: 0,47–0,76; $p < 0,001$) a rovněž i nižší riziko infarktů myokardu (HR: 0,81; 95% CI: 0,74–0,88; $p < 0,001$), a cévních mozkových příhod (HR: 0,68; 95% CI: 0,55–0,84; $p < 0,001$) (Obr. 4).

Tyto významné rozdíly byly konzistentně pozorovány ve všech zúčastněných zemích a rovněž i v různých podskupinách včetně těch s i bez současného kardiovaskulárního onemocnění.

Zajímavé jsou rovněž výsledky subanalýzy srovnávající SGLT-2 s DPP4 inhibitory v celé studii CVD-REAL (prezentace na 78. sjezdu *American Diabetes Association* v červnu 2018 v USA). Podávání SGLT-2 inhibitorů vedlo ve srovnání s DPP4 inhibitory k signifikantně nižší celkové mortalitě (Obr. 5).

Podobné výsledky byly pozorovány i po stránce ovlivnění výskytu srdečního selhání, kde opět podávání SGLT-2 inhibitorů vedlo k významnějšímu benefitu (Obr. 6).

Jaké závěry můžeme vyvodit ze studie CVD-REAL 2?

Výsledky této studie svědčí spolu s dříve prezentovaným projektem CVD-REAL pro významný klinický benefit celé skupiny SGLT-2 inhibitorů ve snížení celkové mortality i kardiovaskulárního rizika napříč různými zeměmi/kontinenty. Studie CVD-REAL/CVD-REAL 2 rovněž potvrzují výsledky předchozí metaanalýzy studií s dapagliflozinem (kardioprotektivní účinek dapagliflozinu) (5).

Ze subanalýzy celé studie CVD-REAL vyplývá významnější klinický benefit u SGLT-2 ve srovnání s DPP4 inhibitory díky signifikantně nižší celkové mortalitě a nižšímu výskytu srdečního selhání.

Zdá se tak, že u nemocných s diabetes mellitus 2. typu bychom měli SGLT-2 inhibitory častěji zařazovat do našeho farmakologického armamentária a tak potenciálně zlepšit prognózu těchto pacientů.

LITERATURA

1. 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. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes.
2. Bruce Neal, Vlado Perkovic, Kenneth W. Mahaffey et al: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
3. 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.
4. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, Tangri N, Goh SY, Thuresson M, Chen H, Surmont F, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Card*. 2018 Jun 12;71(23):2628–2639. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.009. Epub 2018 Mar 11.
5. 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.

Komentář ke studiím SPYRAL HTN-ON MED a RADIANCE-HTN SOLO

MUDr. Ján Rosa, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Souhrn

Katétrová renální denervace nepředstavuje ani téměř 10 let po jejím představení rutinní metodu v léčbě arteriální hypertenze. Nejnovější studie do jisté míry naznačují lepší efektivitu víceelektrodových systémů v krátkodobém časovém horizontu, ale stále chybí důkazy, že metoda je ve snižování krevního tlaku účinná dlouhodobě, že snižuje morbiditu nebo mortalitu a že je efektivní s ohledem na náklady spojené se samotnou procedurou.

Klíčová slova: renální denervace, arteriální hypertenze

Katétrová renální denervace (RDN) byla v roce 2009 představena jako velmi nadějná forma léčby převážně těžších, rezistentních forem arteriální hypertenze. První představené studie SYMPPLICITY HTN-1 a SYMPPLICITY HTN-2 naznačovaly výrazný a trvalý pokles krevního tlaku (TK) u pacientů s rezistentní hypertenzí (RH). Během tří let se klinický TK snížil dokonce až o 32/14, resp. 33/14 mm Hg (1, 2). TK klesal pozvolna, první snížení bylo možné pozorovat 3 až 6 měsíců po zákroku. Tyto studie však byly relativně malé a při důkladnějším pohledu se naskytla celá řada metodologických nedostatků (3). Na základě těchto úvodních studií nebylo proto možné považovat RDN za metodu volby v léčbě hypertenze.

Očekávána byla proto studie SYMPPLICITY HTN-3, která byla naplánovaná k překonání některých výhrad z předchozích studií (4). Byla první prospektivní, jednostranně zaslepenou studií, ve které byl efekt RDN srovnáván proti tzv. „klamavé“ intervenci, kdy byla provedena pouze angiografie renálních tepen bez vlastní intervence. Studie zařadila celkem 535 pacientů s randomizací v poměru 2:1 ve prospěch pacientů s RDN. Probíhala v 88 centrech ve Spojených státech amerických. Výsledky prezentované koncem března 2014 byly pro velkou část odborné veřejnosti překvapivé. Skupina léčená pomocí RDN měla pokles klinického krevního tlaku o 14/7 mm Hg oproti 12/5 mm Hg ve skupině s „klamavou intervencí“. Při 24h ambulantním monitorování krevního tlaku (AMTK) došlo během 6 měsíců k poklesu o 7/4 mm Hg u skupiny s RDN proti 5/3 mm Hg u skupiny „léčené“ „klamavou intervencí“. Rozdíly v poklesu nebyly mezi skupinami významné. Později prezentované roční výsledky (k dispozici data u 460 pacientů) této studie potvrdily ty předchozí (5). Klinický TK po RDN klesal i nadále (o 19/8 mm Hg proti začátku), nicméně hodnoty při 24h AMTK se již neměnily (pokles o 8/5 mm Hg proti začátku).

Ve světle rozporuplných, spíše ale pro katétrovou RDN nepříznivých výsledků se masové rozšiřování této metody výrazně zpomalilo, až zastavilo. Českou společností pro hypertenzi byla považována i nadále za metodu experimentální (6). Začaly se diskutovat otázky technické, zejména lokalizace ablací, efektivita víceelektrodových systémů, možnost ověřit efektivitu RDN nebo otázka reiner-

vace po výkonu a otázky výběru správné populace pro RDN. Proto další očekávanou studií byly na podzim roku 2017 prezentovány výsledky studie SPYRAL HTN-OFF MED, kde byly zařazeni pacienti s lehčí formou arteriální hypertenze, bez konkomitantní antihypertenzní léčby (7). Vstupní hodnoty TK byly po vysazení antihypertenzní léčby pro klinický systolický TK ≥ 150 a < 180 mm Hg, klinický diastolický TK ≥ 90 mm Hg a 24h systolický TK ≥ 140 a < 170 mm Hg. Celkem bylo zařazeno 80 pacientů ve 21 centrech, 38 pacientů k RDN se vstupním 24h TK 153/99 mm Hg a 42 ke klamavé proceduře s 24h TK 152/99 mm Hg. RDN byla prováděna dle současných názoru i v periférii renální tepny a v jednotlivých větvích pomocí spirálního multielektrodového ablačního systému Symplicity Spyral™ proti klamavé proceduře. Ablaci bylo možné provádět v tepnách o rozměru 3 až 8 mm, průměrný počet ablací na pacienta byl 44 ± 13 , v jednotlivých větvích až 26 ± 13 , co je výrazně více než v předchozích studiích s unielektrodovým systémem (ve studii SYMPPLICITY HTN-3 to bylo $9,2 \pm 2$). První výsledky po 3 měsících zjistily pokles klinického TK o 10/5,3 mm Hg a 24 h TK o 5,5/4,8 po RDN. Ve skupině s klamavou procedurou byl tento pokles jen 2,3/0,3 mm Hg, resp. 0,5/0,4 mm Hg. Z dosavadních studií je zřejmé, že zásadní výpovědní hodnotu má zejména 24h TK (8). Můžeme diskutovat, nakolik je tento statisticky signifikantní pokles TK po RDN i klinicky významný (9). Dalším problémem je, že tato studie nejspíše již nezodpoví otázku efektivitu RDN na pokles TK u hypertoniků bez konkomitantní medikace v dlouhodobějším horizontu. K reinervaci renálního sympatiku může docházet již po 5,5 měsících (10). Ve studii SPYRAL HTN-OFF MED bylo opět možné zahájit antihypertenzní léčbu již po 3 měsících (v případě nedostatečné kontroly TK, podle předem specifikovaného protokolu). Když v jiných studiích mohla ovlivňovat výsledky non-adherence k léčbě, v této studii se objevil opačný fenomén. Bylo zjištěno, že až 10 % pacientů začalo užívat nějakou antihypertenzní léčbu. Cílem této studie bylo prokázat proveditelnost konceptu.

V současné době jsou nejaktuálnější 6měsíční výsledky studie SPYRAL HTN-ON MED, které byly prezentovány na kongresu EuroPCR v květnu 2018 s identickým multielektrodovým ablačním systémem Symplicity Spyral™ jako

v předchozí studii. Vstupní kritéria pro TK byly rovněž ve shodě se studií SPYRAL HTN-OFF MED, klinický systolický TK ≥ 150 a < 180 mm Hg, klinický diastolický TK ≥ 90 mm Hg a 24h systolický TK ≥ 140 a < 170 mm Hg. Pacienti již ale byli léčeni alespoň 1–3 kombinační antihypertenzní léčbou, a to minimálně polovinou maximální doporučené dávky. Podle dříve publikovaného protokolu mělo být diuretikum součástí léčby u všech pacientů (11). Nicméně ve výsledku bylo diuretikum součástí léčby u 58, resp. 59 % pacientů. Vstupní průměrné hodnoty 24h TK byly 152/97 mm Hg u pacientů léčených RDN, resp. 151/98 mm Hg u pacientů s klamavou procedurou (12). Tito pacienti měli průměrně jen 2,2 antihypertenziva a méně komorbidit. Jednalo se tedy o pacienty s lehčí formou hypertenze než v minulých studiích. Adherence k léčbě byla ověřována pomocí kvalitativní analýzy moče a kvantitativní analýzy plasmy, jak před zařazením, tak i během sledování. Vstupní negativní výsledky – non-compliance byla zjištěna u 35 % pacientů – ale nebyly vyřazovacím kritériem. Jedinou podmínkou bylo užití léků pod dohledem před vstupním 24h AMTK. Adherence se během sledování u jednotlivých pacientů měnila. Jsou k dispozici půlroční výsledky s poklesem klinického TK o 9,4/5,2 mm Hg a 24h TK o 9/6 mm Hg po RDN. Po klamavé proceduře klesnul klinický TK o 2,6/1,7 mm Hg a 24h TK o 1,6/1,9 mm Hg. Celkem bylo randomizováno 80 pacientů, 38 k RDN a 42 ke klamavé proceduře. Průměrný počet ablací na pacienta byl 46 ± 14 , v jednotlivých větvích až 27 ± 12 , co je opět více než v předchozích studiích s unielektrodovým systémem. Po půl roce mělo být provedeno ultrazvukové vyšetření renálních tepen, nicméně výsledky nejsou v publikaci sděleny. I přes fakt, že kontrolou je klamavá procedura, může mít na celkové výsledky vliv konkomitantní antihypertenzní medikace a přítomnost časté horší adherence k léčbě a její fluktuace během sledování. Velmi důležité bude potvrzení dlouhodobého a trvajícího efektu, nedochází-li k již zmiňované reinervaci.

V květnu 2018 byla prezentována i studie RADIANCE-HTN SOLO. Sledovala efekt endovaskulární ultrazvukové denervace pomocí systému Paradise u pacientů s lehčí formou hypertenze bez konkomitantní antihypertenzní léčby. U procedury se systémem Paradise je ultrazvuková energie aplikována po celém obvodu tepny, na rozdíl od jednotlivých bodů radiofrekvenčních elektrod. Katétr je umístěn v hlavním kmeni renální tepny před první bifurkací a celkově je aplikován menší počet ablací. Zařazovacím kritériem byl 24h TK větší nebo rovný 135/85 mm Hg a menší než 170/105 mm Hg 4 týdny po vysazení léčby u dříve kompenzovaných hypertoniků pomocí 1 až 2 antihypertenziv, nebo u nedostatečně kompenzovaných hypertoniků s 0 až 2 léky. 74 pacientů se vstupním 24h TK 143/87 mm Hg bylo randomizováno k RDN a 72 pacientů s 24h TK 144/89 mm Hg ke klamavé proceduře. Tentokrát nebylo testováno „skryté“ užívání medikace (na rozdíl od SPYRAL HTN-ON MED). Primárním cílem byly změny denního systolického TK. Po 2 měsících došlo po endovaskulární ultrazvukové RDN k poklesu denního TK o 8,5/5,4 mm Hg, 24h o 7/4,4 mm Hg, zatímco u klamavé procedury byl pokles denního TK o 2,2/1,4 mm Hg a 24h TK o 3,1/3 mm Hg (13). U 20 % pacientů ve skupině RDN bylo dosaženo cílových hodnot denního TK bez léčby, ve skupině s klamavou procedurou to byly 3 % pacientů. Nebyly zjištěny žádné závažné nežádoucí události.

V dalším průběhu sledování již bude v případě nedosažení cílových hodnot TK opět zahájena antihypertenzní léčba (podle předem specifikovaného protokolu). Po skončení druhého měsíce dostalo antihypertenzní medikaci 55 % pacientů ve skupině s RDN a 79 % pacientů ve skupině s klamavou procedurou. Opět tedy nebude možné posoudit dlouhodobý efekt bez konkomitantní antihypertenzní léčby. Ultrazvukové vyšetření renálních tepen po půl roce je k dispozici u 43 pacientů ze skupiny RDN a 41 pacientů ze skupiny s klamavou procedurou. U jednoho pacienta bylo potřeba provést implantaci stentu pro progresi ostiální stenózy renální tepny, která byla přítomná již vstupně – a byla by vyřazovacím kritériem, nicméně nebyla vstupně rozpoznána. Změny klinického a 24h TK jsou graficky znázorněny na Obr 1.

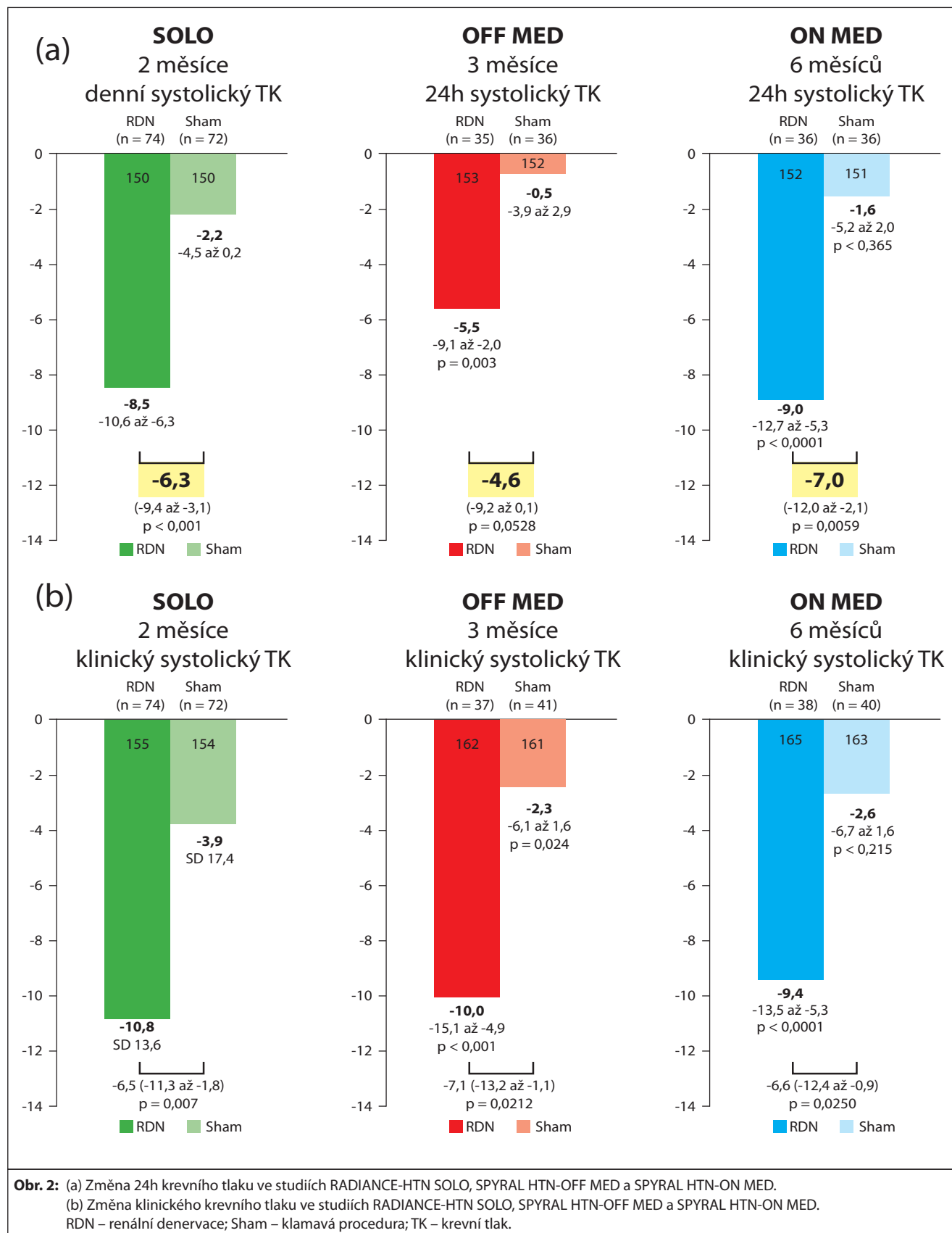
K minimalizaci placebo, respektive *Hawthornského efektu* měla v diskutovaných studiích sloužit klamavá procedura a zaslepení. K posouzení míry zaslepení (nejen na začátku, po samotném výkonu, ale i během sledování) byl použitý tzv. *Jamesův index* zaslepení, který má rozmezí 0 až 1 (14). Hodnota 1 znamená, že žádný z pacientů netuší, do které větve byl randomizován. Za minimum pro správně provedenou studii se považuje hodnota 0,5. Je potřeba si uvědomit, že žádná ze studií citovaných v tomto textu nebyla dvojité, ale vždy jen jednostranně zaslepená. Při analýze literatury se nabízí jen jedna dvojité slepá studie s renální denervací dánských kolegů, která přinesla podobné výsledky jako studie SYMPPLICITY HTN-3, kde byl index zaslepení po 6 měsících 0,8 (s poklesem 24h TK o 5/3 mm Hg po klamavé proceduře). Zatímco u studií HTN-OFF a ON MED a RADIANCE-HTN SOLO byl tento index kolem 0,6 (a s poklesem 24h TK po klamavé proceduře blíže k nule). Právě menší pokles klinického i 24h TK po klamavé proceduře ve studiích s nižším indexem zaslepení (oproti těm s vyšším indexem) by mohl svědčit pro možný vliv tohoto fenoménu na výsledky. Nabízí se totiž nižší pokles TK po klamavé proceduře za situace, když pacienti věděli, že RDN nepodstoupili. Naopak když pacienti věděli, že RDN podstoupili, mohl být pokles TK po samotné RDN výraznější.

I přesto, že studie s multielektrodovým systémem Spyral, i s endovaskulárním ultrazvukovým systémem Paradise naznačují účinnost RDN ve snižování TK, stále je přítomná nezanedbatelná část pacientů, kteří na RDN neodpovídají a nedochází u nich k poklesu TK. Ani jedna z těchto studií neověřovala účinnost RDN záhy po proceduře, například pomocí stimulace renálního sympatiku (15). Aktuální doporučení pro studie s RDN toto ověřování ale doporučují (9). Význam ověřování efektivity RDN narůstá s faktem, že i přes řadu retrospektivních analýz nejsme pořád schopni identifikovat pacienty před samotnou procedurou, kteří by mohli odpovídat na RDN (16). Ověřování efektivity RDN je tím pádem jednou z mála možností, jak maximalizovat efektivitu výkonu a počet respondérů.

Další, stále nezodpovězenou otázkou zůstává přínos katéetrové RDN ke snížení morbidity a mortality a cost-effectiveness této metody. Práce francouzských autorů naznačuje, že na záchranu jednoho života během 10 let by bylo potřeba provést katéetrovou RDN u 167 pacientů s půl ročními náklady ve výši až 1 400 000 euro (17). Poslední studie RADIANCE-HTN SOLO, SPYRAL HTN-ON MED ale i OFF MED naznačují, že renální denervace pomocí multielektrodového systému s aplikací v periférii, resp. pomocí

endovaskulárního ultrazvuku by mohla v krátkodobém období krevní tlak skutečně efektivně snižovat. Tyto studie dodaly nový optimismus do výzkumu v této oblasti. Nemůžeme však zodpovědně prohlásit, že renální denervace snižuje krevní tlak dlouhodobě, že snižuje morbiditu nebo mortalitu a že je efektivní s ohledem na náklady spojené se samotnou procedurou. RDN proto stále, ani téměř 10 let po představení katéetrové RDN, nepatří k rutinnímu

přístupu v léčbě arteriální hypertenze. Doufejme, že další studie budou poctivě naplánované, jejich součástí opět bude klamavá procedura, 24h AMTK, v případě současné antihypertenzní léčby i sledování adherence k léčbě. Podmínkou by mělo být i ověřování účinnosti denervace záhy po zákroku. Ideální by mohlo být dlouhodobé sledování u pacientů s lehčí formou hypertenze bez konkomitantní antihypertenzní léčby.



LITERATURA

1. Esler, M.D., et al., Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*, 2014. 35(26): p. 1752-9.
2. Krum, H., et al., Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*, 2014. 383(9917): p. 622-9.
3. Ceral, J. and M. Solář, Renální denervace u rezistentní hypertenze - reálný přínos?, in *Arteriální hypertenze - současné klinické trendy*, J. Widimský, Jr., Editor. 2012, Triton: Praha. p. 103-109.
4. Bhatt, D.L., et al., A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014. 370(15): p. 1393-401.
5. Bakris, G.L., et al., 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(13): p. 1314-21.
6. Filipovský, J., V. Monhart, and J. Widimský Jr, An update of the expert consensus statement of the Czech Hypertension Society on renal denervation in resistant hypertension. *Cor et Vasa*, 2015. 57(3): p. e187-e189.
7. Townsend, R.R., 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. 390(10108): p. 2160-2170.
8. Fadl Elmula, F.E.M., et al., Sham or no sham control: that is the question in trials of renal denervation for resistant hypertension. A systematic meta-analysis. *Blood Press*, 2017: p. 1-9.
9. Mahfoud, F., et al., Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J*, 2017. 38(44): p. 3272-3281.
10. Booth, L.C., et al., Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension*, 2015. 65(2): p. 393-400.
11. Kandzari, D.E., et al., The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*, 2016. 171(1): p. 82-91.
12. Kandzari, D.E., et al., Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*, 2018. 391(10137): p. 2346-2355.
13. Azizi, M., et al., Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 2018. 391(10137): p. 2335-2345.
14. James, K.E., et al., An index for assessing blindness in a multi-centre clinical trial: disulfiram for alcohol cessation--a VA cooperative study. *Stat Med*, 1996. 15(13): p. 1421-34.
15. de Jong, M.R., et al., Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*, 2016. 68(3): p. 707-14.
16. Persu, A., et al., Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens*, 2018. 36(2): p. 221-229.
17. Bulsei, J., et al., How to perform a cost-effectiveness analysis with surrogate endpoint: renal denervation in patients with resistant hypertension (DENERHTN) trial as an example. *Blood Press*, 2018. 27(2): p. 66-72.

Následná analýza studie ACCORD: Výhody intenzivní antihypertenzní terapie u diabetiků 2. typu v kombinaci se standardní antidiabetickou léčbou

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., MUDr. Markéta Mateřánková

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) byla provedena u nemocných s cukrovkou 2. typu a vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod a její základní výsledky byly publikovány již před 10 lety (1). Hlavním cílem studie bylo testovat, jak bude ovlivněn výskyt kardiovaskulárních příhod v závislosti na intenzitě antidiabetické léčby. Do studie byli zařazeni nemocní ve věku 40–79 let, kteří měli hladinu glykovaného hemoglobinu (HbA1C) > 7,5 % dle jednotek DCCT užívaných v USA (Diabetes Control and Complications Trial); tato hodnota odpovídá zhruba 60 mmol/mol dle IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Jedinci měli zároveň buď závažnou kardiovaskulární chorobu, nebo měli nejméně dva kardiovaskulární rizikové faktory a zároveň byli ve věku nad 55 let. Nejdůležitějšími vylučovacími kritérii byla extrémní obezita (body mass index nad 45 kg/m²) a renální insuficience (kreatinin nad 133 μmol/l). Celkem bylo zařazeno 10251 jedinců, kteří byli randomizováni buď na intenzivní, nebo na standardní antidiabetickou léčbu. Standardně léčená skupina diabetiků měla stanové cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu 7,0–7,9 % dle DCCT, tj. 53–59 mmol/mol, intenzivně léčení diabetici měli cílovou hodnotu

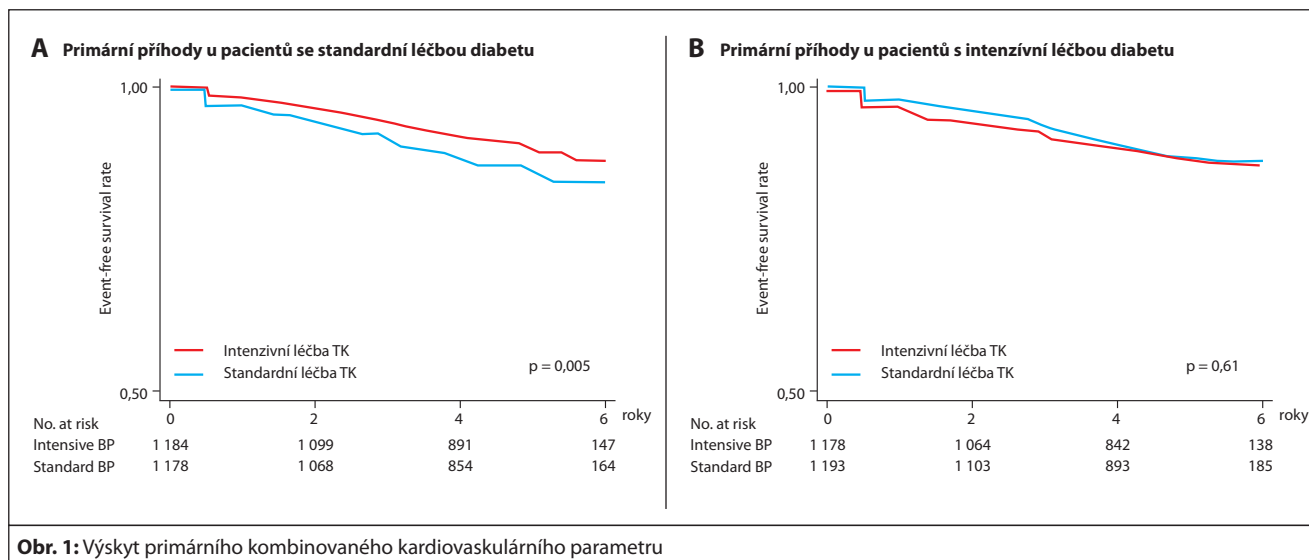
glykovaného hemoglobinu < 6,0 %, tj. pod 42 mmol/mol. V rámci studie ACCORD byly zorganizovány dvě podstudie: ACCORD BP (2), kdy zařazení jedinci (n = 4733) byli navíc randomizováni na intenzivní nebo standardní antihypertenzní léčbu, přičemž intenzivní léčba znamenala snížení systolického krevního tlaku (TK) < 120 mm Hg a standardní < 140 mm Hg; druhá podstudie byla ACCORD LIPID (3), kde nemocní (n = 5518) byli randomizováni na silnější nebo slabší hypolipidemickou léčbu. Výsledky studie ACCORD BP ukázaly, že intenzivní antihypertenzní léčba významně snížila výskyt cévních mozkových příhod (o 41 %, p = 0,01), ale rozdíl ve výskytu kombinovaného kardiovaskulárního cíle ani v kardiovaskulární mortalitě nebyl oproti standardní léčbě významný. Protože nežádoucí účinky, zejména hypotenze a zhoršování ledvinových funkcí, byly častější v intenzivně léčené skupině, jsou data většinou interpretována v tom smyslu, že intenzivní antihypertenzní léčba nepřinesla nemocným s cukrovkou žádný prospěch. V dubnu letošního roku byla publikována následná analýza dat studie ACCORD BP (4), která zpracovala kombinovaný vliv antidiabetické a antihypertenzní léčby. Vstupní parametry se významně nelišily ve čtyřech základních skupinách

Tabulka 1: Výskyt kardiovaskulárních příhod v závislosti na intenzitě léčby diabetu a hypertenze

	Standardní kontrola glykémie			Intenzivní kontrola glykémie		
	Standardní TK	Intenzivní TK	p	Standardní TK	Intenzivní TK	p
	n = 1178	n = 1184		n = 1193	n = 1178	
Primární kardiovaskulární parametr						
Počet příhod*	29,7	21,1		23,2	24,9	
Poměr rizik	1	0,71 (0,56–0,90)	0,005	1	1,06 (0,83–1,36)	NS
Koronární příhody						
Počet příhod	26,9	23,6		20,7	21,7	
Poměr rizik	1	0,88 (0,69–1,11)	NS	1	1,06 (0,81–1,37)	NS
Mozkové příhody						
Počet příhod	6,3	3,0		4,2	3,3	
Poměr rizik	1	0,49 (0,27–0,87)	0,01	1	0,77 (0,42–1,43)	NS
Celková mortalita						
Počet příhod	12,2	10,0		10,8	14,8	
Poměr rizik	1	0,82 (0,58–1,16)	NS	1	1,38 (0,99–1,92)	0,05

Primární KV parametr: úmrtí z KV příčiny, nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP a srdeční selhání

*Počet příhod na 1 000 osob a rok



Obr. 1: Výskyt primárního kombinovaného kardiovaskulárního parametru

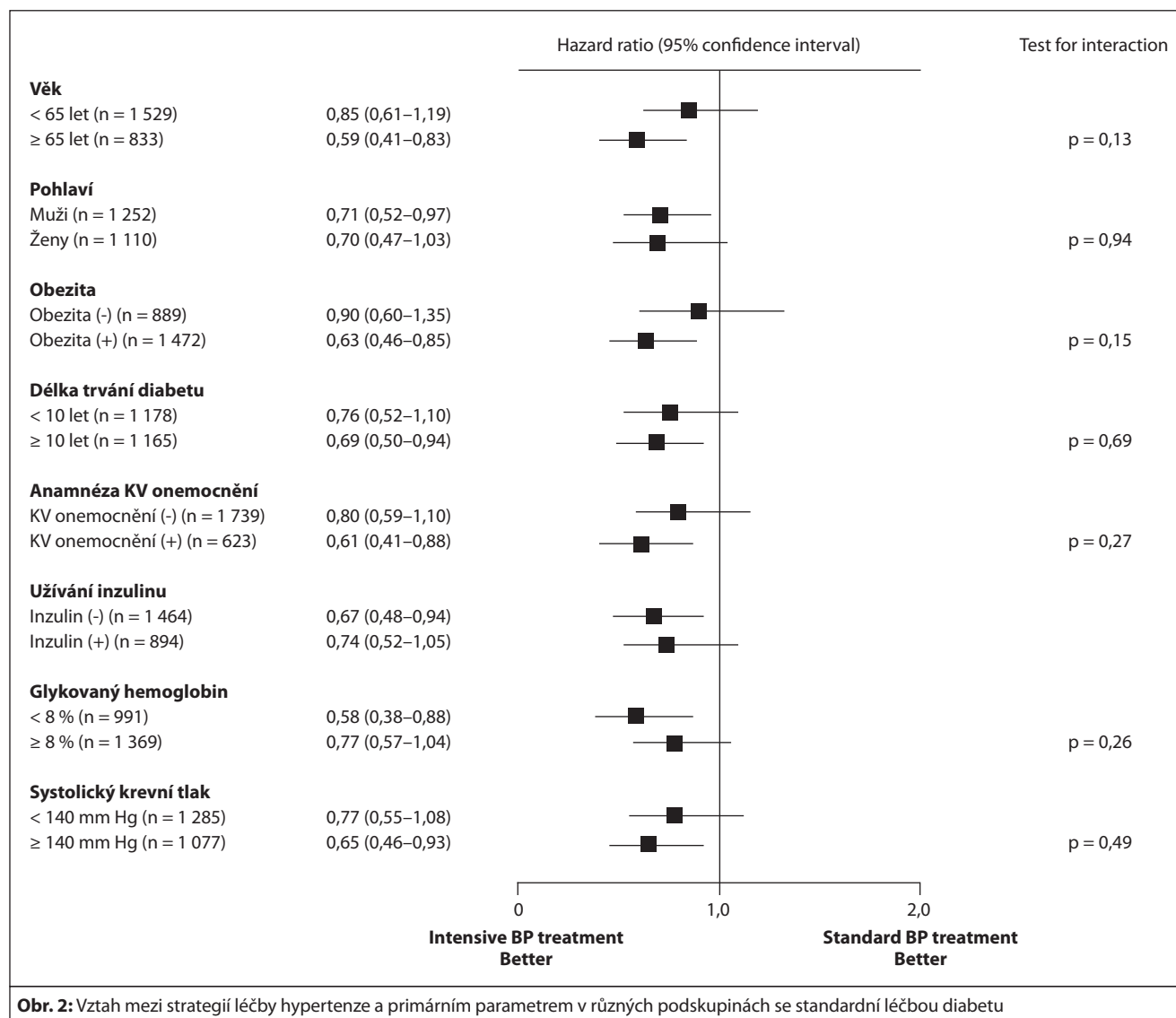
(standardní kontrola glykémie + standardní snížení TK, standardní kontrola glykémie + intenzivní snížení TK, intenzivní kontrola glykémie + standardní snížení TK, intenzivní kontrola glykémie + intenzivní snížení TK). Průměrný věk byl 62 let, 47 % tvořily ženy, vstupní TK byl 139/76 mm Hg, výskyt ischemické choroby srdeční se pohyboval kolem 22 % a cévní mozkové příhody kolem 6 %. Vstupní HbA1C byl 8,3 %, tj. 67 mmol/mol. Průměrná doba sledování subjektů byla 4,5 roku. Po jednom roce léčby se systolický TK snížil na hodnotu kolem 134 u obou skupin se standardní antihypertenzní léčbou, přičemž intenzita antidiabetické léčby nehrála významnou roli, a na hodnotu 120 mm Hg při intenzivní antihypertenzní léčbě, opět bez vlivu síly antidiabetické léčby. Primární kardiovaskulární parametr byl definován jako úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda a srdeční selhání. Ten se vyskytl u 528 pacientů.

Tabulka 1 ukazuje výskyt kardiovaskulárních příhod a mortalitu v jednotlivých skupinách. Výskyt primárního parametru byl významně nižší u standardně léčených diabetiků s intenzivní léčbou arteriální hypertenze, kde výskyt primární příhody byl u 21,1/1000 osob za 1 rok oproti stejné léčené skupině diabetiků, kteří však neměli intenzivní léčbu arteriální hypertenze, kde byl počet primárních příhod u 29,7/1000 osob za 1 rok ($p = 0,005$). Strategie léčby arteriální hypertenze nebyla rozhodující ve výskytu primárních kardiovaskulárních příhod u intenzivně léčených diabetiků. Dále bylo signifikantně významně nižší riziko cévní mozkové příhody u standardně léčených diabetiků s intenzivní léčbou arteriální hypertenze oproti stejné skupině diabetiků se standardní léčbou arteriální hypertenze ($p = 0,01$). Naproti tomu celková mortalita byla nejvyšší u jedinců s intenzivní léčbou jak antidiabetickou, tak antihypertenzní, a rozdíl oproti skupině se intenzivní antidiabetickou a standardní antihypertenzní léčbou byl na hranici statistické významnosti.

Obr. 1 ukazuje Kaplan-Meierovy křivky znázorňující výskyt primárního parametru u jednotlivých skupin se standardní antidiabetickou léčbou. Při další analýze podle podskupin nebyly zjištěny významné interakce mezi strategií léčby hypertenze s věkem, pohlavím, obezitou, délkou trvání diabe-

tes mellitus, anamnézou kardiovaskulárních onemocnění, užíváním inzulínu, hladinou glykovaného hemoglobinu nebo hodnotou systolického krevního tlaku (Obr. 2).

Intenzivní léčba arteriální hypertenze v kombinaci se standardní léčbou diabetu u vysoce rizikových diabetiků 2. typu tedy vede dle této analýzy ke snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění, zahrnujících také srdeční selhání. Jeden z důvodů, proč intenzivní léčba diabetu se ve studii ACCORD ukázala jako nevhodná, je riziko těžké hypoglykémie: vyskytla se 3x častěji oproti standardně léčeným diabetikům. Hypoglykémie je spojena se zvýšeným rizikem mortality, neboť vede k aktivaci sympatoadrenálního systému a má za následek akutní významné zvýšení krevního tlaku. Tyto náhlé hemodynamické změny rovněž zvyšují riziko vzniku akutní kardiovaskulární příhody. Dalším nepříznivým faktorem u intenzivně léčených diabetiků ve studii ACCORD byl nárůst hmotnosti, kdy v průběhu sledování přibralo 10 kg a více 27 % jedinců. Vliv razantní antidiabetické léčby je pravděpodobně závislý na použitých lécích. Ve studii ACCORD byly podávány především klasické léky (metformin, deriváty sulfonylurey, glinidy a thiazolidindiony). Moderní léky, které se mezitím objevily na trhu, mající podstatně nižší výskyt hypoglykémie a další prospěšné vlastnosti (např. snižování hmotnosti), mohou vést k tomu, že také silnější antidiabetická léčba se snížením na nižší hodnoty glykovaného hemoglobinu bude prospěšná. Prezentovaná následná analýza studie ACCORD BP přispívá ke změně náhledu na cílový TK u diabetiků 2. typu. Zatímco předchozí doporučení ESC/ESH pro diagnostiku a léčbu hypertenze (4) považovala za cílový TK hodnotu $< 140/85$ mm Hg, nejnovější doporučení (5) uvádějí optimální hodnotu systolického TK v rozmezí 120–129/70–79 mm Hg u osob do 65 let (ve vyšším věku pak v rozmezí 130–139/70–79 mm Hg). Rovněž nejnovější americká doporučení snížila cílovou hodnotu na $< 130/80$ mm Hg, a to bez ohledu na věk (6). V českých doporučeních, a to jak ve starší, tak nejnovější verzi (7), uvádíme hodnotu kolem 130/80 mm Hg. Konečné rozhodnutí o cílovém TK se musí opírat kromě dat z velkých studií také o klinické vyhodnocení stavu konkrétního nemocného a snášenlivosti léčby.



LITERATURA

- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–2559.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575–1585.
- The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563–1574.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357
- Williams B, Mancia G et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 00: 1–98
- Whelton PK, Carey RM et al. 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: Executive Summary. *JACC* 2018; 71: 2199–2269.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, Cífková R, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Mlíková Seidlerová J, Souček M, Špínar J, Tesař V, Vítovec J, Zelinka T. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a KV prevence* 2018; Suppl 1:1–19.

Nová evropská guidelines diagnostiky a léčby hypertenze: stručný komentář

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

V letošním roce byla vydána nová doporučení diagnostiky a léčby arteriální hypertenze, na kterých participovala jak Evropské kardiologická společnost, tak i Evropská společnost pro hypertenzi – 2018 ESC/ESH *Guidelines for the management of arterial hypertension*. Autorský kolektiv – *The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)* – se skládal z 27 odborníků. Tato nová doporučení byla poprvé představena na kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi v Barceloně v červnu letošního roku a následně prezentována na kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi v Mnichově koncem srpna. Plná verze těchto doporučení vyšla ve stejné době a je k dispozici v časopise *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98, [oi:10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339) a měla by být rovněž brzy dostupná i v časopise *Journal of Hypertension*. Je trochu překvapivé, že v době sepisování tohoto editoria v polovině září, tomu tak ještě není.

Nová evropská doporučení přinášejí opět velmi komplexní a rozsáhlý materiál věnovaný problematice diagnostiky a terapie arteriální hypertenze v rozsahu 98 stránek. Celý dokument má celkem 629 citací a je tedy velkým zdrojem literárních dat. Na rozdíl od předchozích evropských guidelines jsou ta nová nepochybně komplexnější a zahrnují i některá důležitá klinická témata, která v předchozích doporučeních zůstala opominuta. Kromě tohoto obsáhlého dokumentu je k dispozici i kapesní verze guidelines čítající „jen“ 56 stránek. Potěšitelný je přehled provedených změn oproti předchozím evropským guidelines z roku 2013.

Naše čtenáře však bude hlavně zajímat, zda jsou nová evropská doporučení odlišná od českých, vydaných začátkem letošního roku v časopise *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*.

Domnívám se, že v hlavních rysech jsou oba dokumenty dosti podobné, jakkoliv je obtížné srovnávat stručný a prakticky orientovaný materiál českých doporučení s 20stránkovým rozsahem a 63 citacemi s extenzivním, 5x delším evropským dokumentem spíše typu „state of the art.“ Pojdme se podívat na hlavní rysy nových evropských doporučení.

Definice a diagnostika arteriální hypertenze je totožná s českými, v kontrastu s americkými doporučeními z loňského roku. Stejně jako v českých doporučeních, je i v evropských kladen důraz i na měření krevního tlaku mimo zdravotnická zařízení (domácí měření TK, 24hodinové monitorování TK, automatické měření TK v ordinaci bez přítomnosti personálu). Tyto způsoby měření jsou doporučovány spolu s měřením v ordinaci i pro diagnostiku vysokého krevního tlaku.

Stanovování celkového kardiovaskulárního rizika je opět

obdobné, založené na projektu SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation system*). Je uvedena navíc celá řada konkrétních faktorů, potenciálně ovlivňujících celkové kardiovaskulární riziko.

Cílové hodnoty klinického krevního tlaku (TK) jsou podobné jako v českých doporučeních (viz *Tabulka 1*):

Tabulka 1: Cílové hodnoty TK v nových evropských doporučeních	
Specifikace	cílový TK
cílové hodnoty TK u všech pacientů	pod 140/90 mm Hg
cílové hodnoty TK v případě dobré tolerance léčby	130/80 mm Hg nebo níže
cílové hodnoty STK u osob pod 65 let	120–129 mm Hg
cílové hodnoty STK u starších osob (≥ 65 let)	130–139 mm Hg
cílové hodnoty DTK	pod 80 mm Hg

Je doporučováno nejprve snížení TK pod 140/90 mm Hg, poté v případě dobré tolerance léčby je doporučováno snížit TK na hodnoty kolem 130/80 nebo eventuálně i nižší. U osob pod 65 roků je vhodné snížit STK do pásma 120–129 mm Hg. U starších pacientů ve věku 65–80 roků je doporučováno snížení STK do pásma 130–139 mm Hg. U osob nad 80 let má být nově cílová hodnota systolického krevního tlaku v pásmu 130–139 oproti dříve doporučovanému rozmezí 140–150 mm Hg. Toto stanovisko vychází zejména ze studie SPRINT, jedná se však o sporný bod díky automatickému měření TK v této studii, kde jak známo, měřený TK bývá významně nižší oproti tomu klinickému použitému ve všech ostatních hlavních studiích. U nemocných ve vyšším věku bývá tolerance nižších hodnot TK horší. Nepochybně bez ohledu na doporučení je nutné volit individuální přístup. Navíc je celá diskuse o přesných hodnotách cílového TK trochu akademická, neboť v současné době TK pod 140/90 mm Hg dosahuje jen necelá polovina osob. Cílové hodnoty TK při dalších způsobech měření krevního tlaku (domácí měření, AMTK, automatické měření v ordinaci) nejsou uvedeny, což je díky velkému rozšíření těchto metod z praktického hlediska méně instruktivní.

Pro farmakologickou léčbu hypertenze v monoterapii i v kombinační léčbě doporučují evropská guidelines stejně jako česká 5 základních skupin antihypertenziv (ACE-inhibitory, sartany, blokátory kalciových kanálů, diuretika, beta-blokátory). Beta-blokátory tedy zůstávají rovnocennou a důležitou základní skupinou antihypertenziv. Ostatní skupiny (alfa-blokátory, centrálně působící látky, blokátory mineralokortikoidních receptorů) jsou vhodné jen pro těžší formy hypertenze. Jedinou výjimku z tohoto pravidla bude použití methyldopy u hypertenze v těhoten-

ství. V léčbě hypertenze je podobně jako v českých doporučeních akcentována kombinální léčba, zejména použití fixních dvojkombinací. Kombinaci dvou antihypertenziv (preferenčně v nízkých dávkách) můžeme podat při zahajování léčby vysokého krevního tlaku nejen u středně těžké a těžké hypertenze, ale i u mírné hypertenze. Výběr doporučovaných dvojkombinací je obdobný, v trojkombinální léčbě je upřednostňováno použití kombinace RAS-blokátor, blokátor kalciového kanálu a diuretikum. U čtyřkombinací v případě těžší/rezistentní hypertenze se více diskutuje častější použití spironolaktonu. Základní strategie farmakologické léčby hypertenze je tak prakticky identická s českými doporučeními. Možná více prostoru by si zasloužily i další skupiny antihypertenziv, jako jsou alfa-blokátory či centrálně působící látky. S ohledem na velký rozsah textu je překvapivá absence zmínky o konkrétních antihypertenzních látkách s jejich dávkováním.

Nová evropská doporučení nově zařadila některé kapitoly, např. kdy pomýšlet na sekundární hypertenzi a jak provádět její screening, hypertenzní krize, hypertenze a erektilní

dysfunkce, hypertenze a CHOPN, hypertenze a nádorová léčba, antikoagulační léčba u hypertenze atd. Nově je rovněž zařazena kapitola o hypertenzi u onemocnění aorty/chlopenních vad. Výčet všech doplňků však přesahuje rámec tohoto textu. Pozornost je rovněž věnována adherenci k léčbě a možným intervencím, které by mohly *compliance* zlepšit. V literárních odkazech u této stati vcelku překvapivě chybí některé, *de facto* prioritní, české práce věnované této problematice.

Co říci závěrem: nová evropská guidelines poskytují velmi rozsáhlý a komplexní materiál typu *state of the art* zahrnující diagnostiku a terapii hypertenze s velkým množstvím literárních citací. Tato nová doporučení budou tedy nepochybně velkým zdrojem informací pro odborníky pracující v problematice arteriální hypertenze. Je otázka, nakolik jsou či budou tato guidelines přínosná pro naši každodenní klinickou práci díky svému rozsahu. Je prakticky důležité zdůraznit, že definice, diagnostika i terapeutické přístupy v evropských doporučeních jsou velmi blízké našim nedávno vydaným českým guidelines.

LITERATURA

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E,

Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. No abstract available.

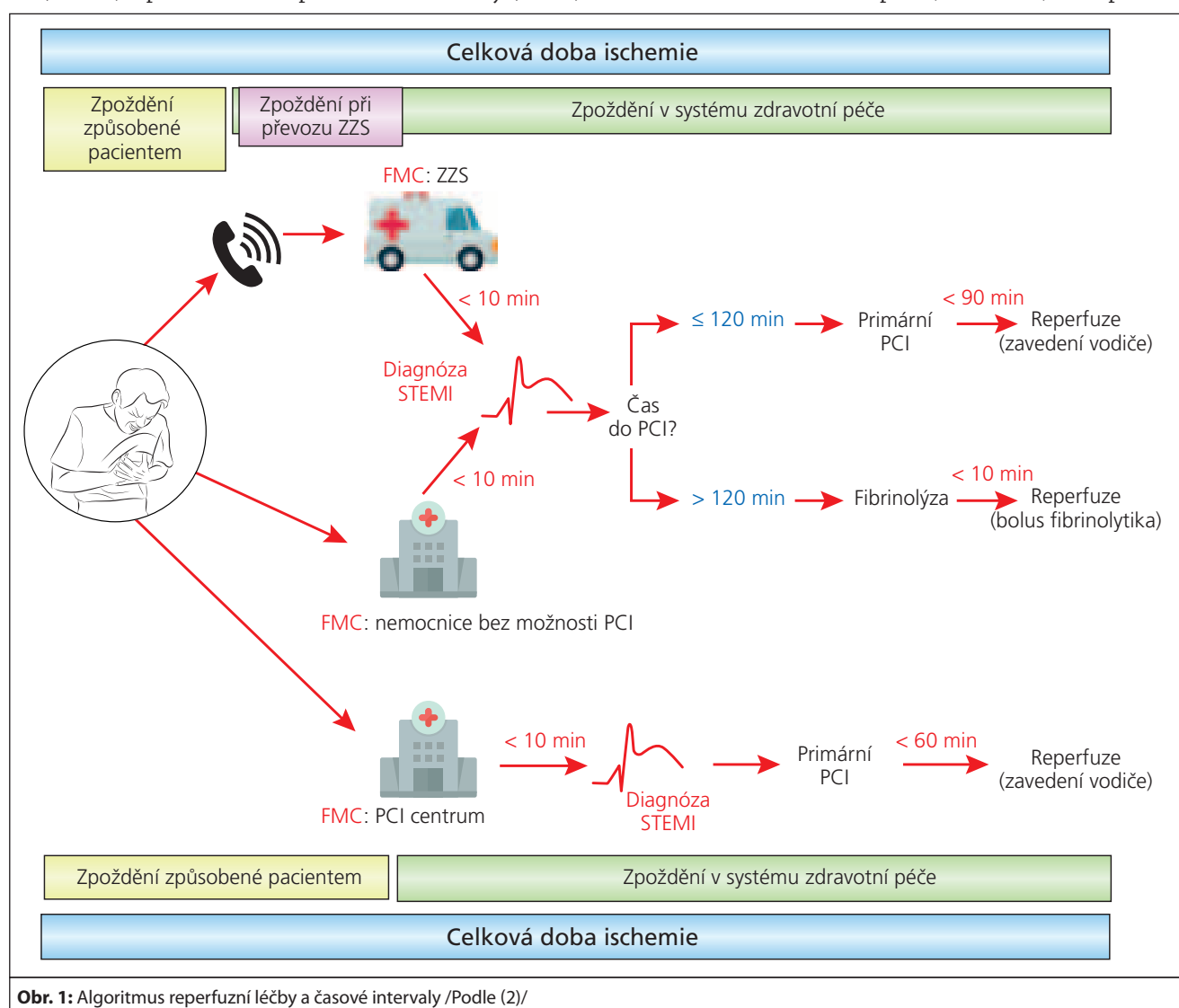
Nová ESC guidelines pro STEMI a DAPT: od teorie ke klinické praxi

doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, FSCAI

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Česká republika patří dlouhodobě k zemím, které mají jeden z nejlepších systémů péče o pacienty s akutním infarktem myokardu. V roce 2017 uběhlo 40 let od první angioplastiky provedené v České republice. V současné době mají kardiologové k dispozici více technologií, větší škálu přidružené a adjuvantní farmakoterapie a také více nástrojů na podporu srdečního oběhu. Celkově můžeme sledovat trend ke zjednodušení péče a zkrácení doby hospitalizace a následné péče. Kardiologové jsou velmi efektivní od chvíle, kdy se pacient dostane na katetrizační sál. Naopak největší rezervy panují v přednemocniční fázi a někdy na straně pacientů, než si přivolají odbornou pomoc. Rád bych zde shrnul poznatky z nových evropských doporučených postupů pro léčbu akutního infarktu myokardu s elevací segmentu ST (STEMI) z pohledu duální protidestickové léčby (DAPT)

(1–3). Primární PCI jako reperfuzní strategie je indikována u všech nemocných se STEMI po dobu do 12 hodin od rozvoje příznaků s třídou doporučení IA; přetrvává-li rozšiřování ischemie, hemodynamická nestabilita nebo život ohrožující arytmie, i déle. Primární PCI by měla být zvážena i později, až do 48 hodin od vzniku symptomů, ovšem se silou doporučení IIa. U nemocných, kteří přijdou ještě později, je třeba postupovat individuálně. Primární PCI by měla být provedena do 120 minut od diagnózy STEMI. Pokud je předpokládána prodleva od stanovení diagnózy STEMI do reperfuze formou PCI > 120 minut, je nutno zahájit okamžitou fibrinolýzu. Maximální časový interval od diagnózy STEMI do zavedení vodiče u pacientů přijatých do nemocnice s PCI centrem by měl být ≤ 60 minut (Obr. 1). Procedurální farmakoterapie (Tabulka 1) u pacientů



Obr. 1: Algoritmus reperfuzní léčby a časové intervaly /Podle (2)/

s indikací k primární PCI by měla obsahovat DAPT – pacienti by měli dostat kombinaci kyseliny acetylsalicylové (ASA) a inhibitoru P2Y₁₂ spolu s parenterálně podávaným antikoagulanciem. Obecně platí, že přednostně by měla být léčba zahájena co nejrychleji. V procedurální farmakoterapii u pacientů s indikací k PCI máme k dispozici několik léků, které můžeme použít – podle současných doporučení je vhodné použití vysoce účinného inhibitoru P2Y₁₂. Tikagrelor či prasugrel mají významně rychlejší nástup účinku a větší efektivitu než klopido-grel, z toho důvodu jsou léky první volby (Tabulka 2). Protidestičková terapie je tedy založena na podání vysoce účinného inhibitoru P2Y₁₂. Inhibitory destiček GP IIb/IIIa by měly být brány v úvahu jako záchranná strategie v případě vzniku „no-reflow“ fenoménu nebo trombotických komplikací. Nově je doporučeno také zvážit podání kangreloru u pacientů, jimž nebyly podány inhibitory receptoru P2Y₁₂. V rámci antikoagulační terapie trvá doporučení rutinního podání nefrakcionovaného heparinu (UFH). V zemích, kde je dostupný bivalirudin, je doporučeno jeho podání u pacientů s vysokým rizikem krvácivých komplikací. Nemocniční antitrombotická medikace obsahuje navíc abciximab, eptifibatid a tirofiban.

Nasycovací dávka ASA je stanovena na 150–300 mg p. o. (udržovací dávka je 75–100 mg denně). Klopido-grel má nasycovací dávku 600 mg p. o. (udržovací dávka 75 mg/den), nasycovací dávka prasugrelu činí 60 mg p. o. (následně udržovací dávka 10 mg/den) – u tohoto léku je třeba dávat pozor na kontraindikace (CMP) nebo redukcí dávky, např. u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 60 kg. U pacientů starších 75 let prasugrel obecně není doporučován, pokud je však jeho podání považováno za nezbytné, je nutno podávat dávku 5 mg/den. Pro tikagrelor je nasycovací dávka 180 mg p. o. a následně léčbu udržujeme na 90 mg 2x denně. V dlouhodobé léčbě pacientů po infarktu myokardu s elevací úseku ST se uplatňuje ASA v nízkých dávkách (75–100 mg). Po dobu 12 měsíců po PCI (pokud nejsou přítomny kontra indikace, jako např. nadměrné riziko krvácení) se doporučuje podávat DAPT zahrnující ASA + tikagrelor nebo prasugrel (v druhé volbě případně klopido-grel). U pacientů s vysokým rizikem krvácení se doporučuje v kombinaci s DAPT podávat inhibitory protonové pumpy (PPI), a to po celou dobu léčby DAPT. U pacientů s indikací k perorální antikoagulaci je vhodné podávání perorálních antikoagulancií navíc k protidestičkové léčbě – není ale

Tabulka 1: Periprocedurální a postprocedurální antitrombotická léčba u pacientů s indikací k primární PCI /Podle (2)/

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů	Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Protidestičková léčba			Antikoagulační léčba		
Podání vysoce účinného inhibitoru P2Y ₁₂ (prasugrel nebo tikagrelor), příp. klopido-grelu, pokud nejsou výše uvedené léky k dispozici nebo jsou kontraindikovány, je doporučeno před PCI (nebo nejpozději během PCI) a dále po dobu 12 měsíců v případě, že nejsou kontraindikace, např. velmi vysoké riziko krvácení.	I	A	Přidání antikoagulace k protidestičkové léčbě je doporučeno u všech pacientů během primární PCI.	I	C
Co nejčasnější podání kyseliny acetylsalicylové (p. o. nebo i. v. pokud nejsou schopni polykat) je doporučeno u všech pacientů, u kterých není přítomna kontraindikace.	I	B	Doporučuje se rutinně podávat UFH.	I	C
Inhibitory destiček GP IIb/IIIa by měly být zváženy jako záchranná strategie v případě vzniku no-reflow fenoménu nebo trombotických komplikací.	IIa	C	Podání bivalirudinu v průběhu primární PCI je doporučeno u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií.	I	C
Podání kangreloru lze zvážit u pacientů, jimž nebyly podány inhibitory receptoru P2Y ₁₂ .	IIb	A	Je třeba zvážit rutinní používání enoxaparínu i. v.	IIa	A
			Je třeba zvážit rutinní používání bivalirudinu.	IIa	A
			Fondaparinux není doporučen pro primární PCI.	III	B

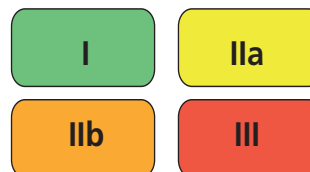
Vysvětlivky
GP – glykoprotein; PCI – perkutánní koronární intervence;
UFH – nefrakcionovaný heparin

Tabulka 2: Inhibitory P2Y₁₂ – farmakokinetika a farmakodynamika /Podle (5)/

Lék	Způsob podání	Aktivace (závislá na CYP)	Vazba na receptor	Nástup účinku	Odeznění účinku	Nasycovací dávka	Udržovací dávka
Klopido-grel	p. o.	Senzitivní k inhibici	Ireverzibilní	2–8 h	7–10 dnů	600 mg	1x 75 mg
Prasugrel	p. o.	Rezistentní k inhibici	Ireverzibilní	0,5–4 h	7–10 dnů	60 mg	1x 10 mg (5 mg)
Tikagrelor	p. o.	Není potřeba	Reverzibilní	0,5–2 h	3–5 dnů	180 mg	2x 90 mg

Tabulka 3: Co je v doporučených postupech ESC pro rok 2017 nového? /Podle (2)/

ZMĚNY DOPORUČENÍ		NOVÁ DOPORUČENÍ 2017	
2012	2017		
Radiální přístup ^a	MATRIX	- Pokud je při maximální tolerované dávce statinu LDL > 1,8 mmol/l, přidat další hypolipidemikum IMPROVE-IT, FOURIER - Kompletní revaskularizace během primární PCI u nemocných se STEMI a šokem Odborné stanovisko	
DES mají přednost před BMS	EXAMINATION, COMFORTABLE-AMI, NORSTENT	- Kangrelor, pokud nebyl podán inhibitor P2Y₁₂ CHAMPION - Přejít na účinný inhibitor P2Y₁₂ 48 h po fibrinolýze Odborné stanovisko - Prodloužit užívání tikagreloru u vysoce rizikových nemocných až na 36 měsíců PEGASUS-TIMI 54 - Podávání kombinovaných tablet („polypil“) zlepšuje adherenci k léčbě FOCUS	
Kompletní revaskularizace ^b	PRAMI, DANAMI-3-PRIMULTI, CVLPRIT, Compare-Acute	Rutinní odložení implantace stentu DANAMI-3-DEFER	
Aspirace trombu ^c	TOTAL, TASTE		
Bivalirudin	MATRIX, HEAT-PPCI		
Enoxaparin	ATOLL, metaanalýza		
Časné propuštění z nemocnice ^d	Malé a observační studie		
Kyslík při SAO ₂ < 95 %	AVOID, DETO2X	Kyslík při SAO ₂ < 90 %	
Dávka i. v. tenekteplázy stejná pro všechny pacienty	STREAM	Poloviční dávka tenekteplázy u pacientů ≥ 75 let	



NOVÉ/PŘEHODNOCENÉ KONCEPTY V DOPORUČENÍCH 2017

MINOCA a indikátory kvality

- Nové kapitoly zabývající se těmito tématy

Výběr strategie a definice časových intervalů

- Jasná definice prvního kontaktu se zdravotnickým personálem
- Definice „času 0“ pro volbu reperfuze strategie (čas začíná běžet v okamžiku diagnózy STEMI)
- Preference PCI před fibrinolýzou, pokud očekávaný interval od diagnózy STEMI do zavedení vodiče je ≤ 120 min
- Maximální povolené zdržení od diagnózy STEMI do podání bolusu fibrinolýzy je stanoveno na 10 min
- Časový interval dveře-balonek byl z doporučení vynechán

Časové limity pro rutinní otevření IRA^e

- 0–12 h (třída I); 12–48 h (třída IIa); > 48 h (třída III)

EKG při přijetí

- Blokády levého i pravého Tawarova raménka jsou rovnocenné pro doporučení urgentní koronarografie, pokud jsou příznaky ischemie

Časový interval do koronarografie po fibrinolýze

- Koronarografie 2–24 h po úspěšné fibrinolýze

Pacient užívající antikoagulační léčbu

- Je uveden postup pro akutní i chronickou léčbu

Vysvětlivky

BMS – kovový stent; DES – lékový stent; EKG – elektrokardiogram; IRA – infarktová tepna; LDL – lipoproteiny nízké denzity; PCI – perkutánní koronární intervence; SaO₂ – saturace hemoglobinu kyslíkem v arteriální krvi; STEMI – infarkt myokardu s elevacemi úseku ST.

^a Pouze pro lékaře mající zkušenost s radiálním přístupem.

^b Před propuštěním z nemocnice (buď okamžitá, nebo postupná).

^c rutinní aspirace trombu (záchranná strategie v určitých případech).

^d V doporučeních 2012 časné propuštění zvážit po 72 h, v doporučeních 2017 časné propuštění zvážit 48–72 h po přijetí.

^e Pokud jsou přítomny známky hemodynamické nestability, IRA by měla být otevřena bez ohledu na dobu od začátku příznaků.

jasně definováno, jak dlouho. Zásadními změnami v nových doporučeních pro STEMI jsou použití radiálního přístupu či využití lékových stentů. Kompletní revaskularizaci můžeme zvážit již během PCI nebo za hospitalizace, na druhou stranu aspirace trombu již není rutinně doporučována. Nově jsou více doporučovány bivalirudin a enoxaparin. V cílené aktualizaci doporučení ESC pro rok 2017 (DAPT konsensus) došlo ke změně několika postupů, např. ohledně předléčení inhibitory P2Y₁₂ před plánovanou PCI, akceptováno je nyní liberální podávání PPI s cílem snížit riziko krvácení do gastrointestinálního traktu. Podle nových doporučení by výskyt závažného krvácení během DAPT měl vést k přehodnocení jejího typu a délky trvání. Rozhodování ohledně její délky by mělo být dynamické a mělo by být průběžně revidováno. Po 21 letech výzkumu se DAPT posunula od lokální (tedy se stenty související) k systémové léčebné strategii (schopné zajistit prevenci trombotického tepenného uzávěru), jež zajišťuje celkovou ochranu pacienta. Doporučení pro výběr a načasování podávání inhibitorů receptorů P2Y₁₂ je následující: U pacientů s AKS je vedle ASA doporučován tikagrelor v nasycovací dávce, a to nezávisle na vstupní léčebné strategii, což se týká i pacientů předléčených klopido-grelem (ten by měl být po zahájení léčby tikagrelem vysazen). U pacientů s AKS podstupujících PCI je vedle ASA doporučován prasugrel v nasycovací dávce, a to u těch s non-STE AKS, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory P2Y₁₂, nebo pacientů se zpočátku konzervativně léčeným STEMI, je-li potvrzena indikace PCI. U pacientů s non-STE AKS podstupujících invazivní léčbu by měla být zvážena

aplikace tikagreloru v nasycovací dávce, případně klopido-grelu, co nejdříve po potvrzení diagnózy. Přidání klopido-grelu k ASA je doporučeno u pacientů se stabilní ICHS. Podrobně popsán je v guidelines přehled doporučení ohledně délky trvání DAPT po PCI, po CABG nebo u pacientů s AKS léčených pouze farmakoterapií. Pro délku trvání DAPT u pacientů s AKS léčených PCI je velmi důležité, jak velké riziko krvácivých komplikací pacient má. Nejčastěji používanými skórovacími systémy jsou PRECISE-DAPT (*PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy*) v akutní fázi a DAPT (po uplynutí 12 měsíců k rozhodnutí o případném pokračování léčby). U pacientů s AKS podstupujících implantaci koronárního stentu je doporučována DAPT kombinací inhibitoru P2Y₁₂ s ASA po dobu 12 měsíců. Při vysokém riziku krvácení je vhodné zvážit vysazení inhibitoru P2Y₁₂ po 6 měsících. Pokud je pacient léčen perorálními antikoagulanty, je doporučeno zhodnocení rizika ischemie a krvácení za pomoci validovaných prediktorů (CHA₂DS₂-VASc, ABC, HAS-BLED). Trojitá léčba by se měla podávat po dobu co nejkratší, po PCI by místo terapie trojkombinací měla být zvážena léčba duální (perorálním antikoagulantem a klopido-grelem). Zváženo by také mělo být podání nových perorálních antikoagulantů místo antagonistů vitamínu A (VKA) (warfarin). Při léčbě VKA by cílové hodnoty INR měly být blíže dolní hranici doporučeného cílového rozmezí. Pro kombinaci s OAC je z inhibitorů P2Y₁₂ lékem volby klopido-grel.

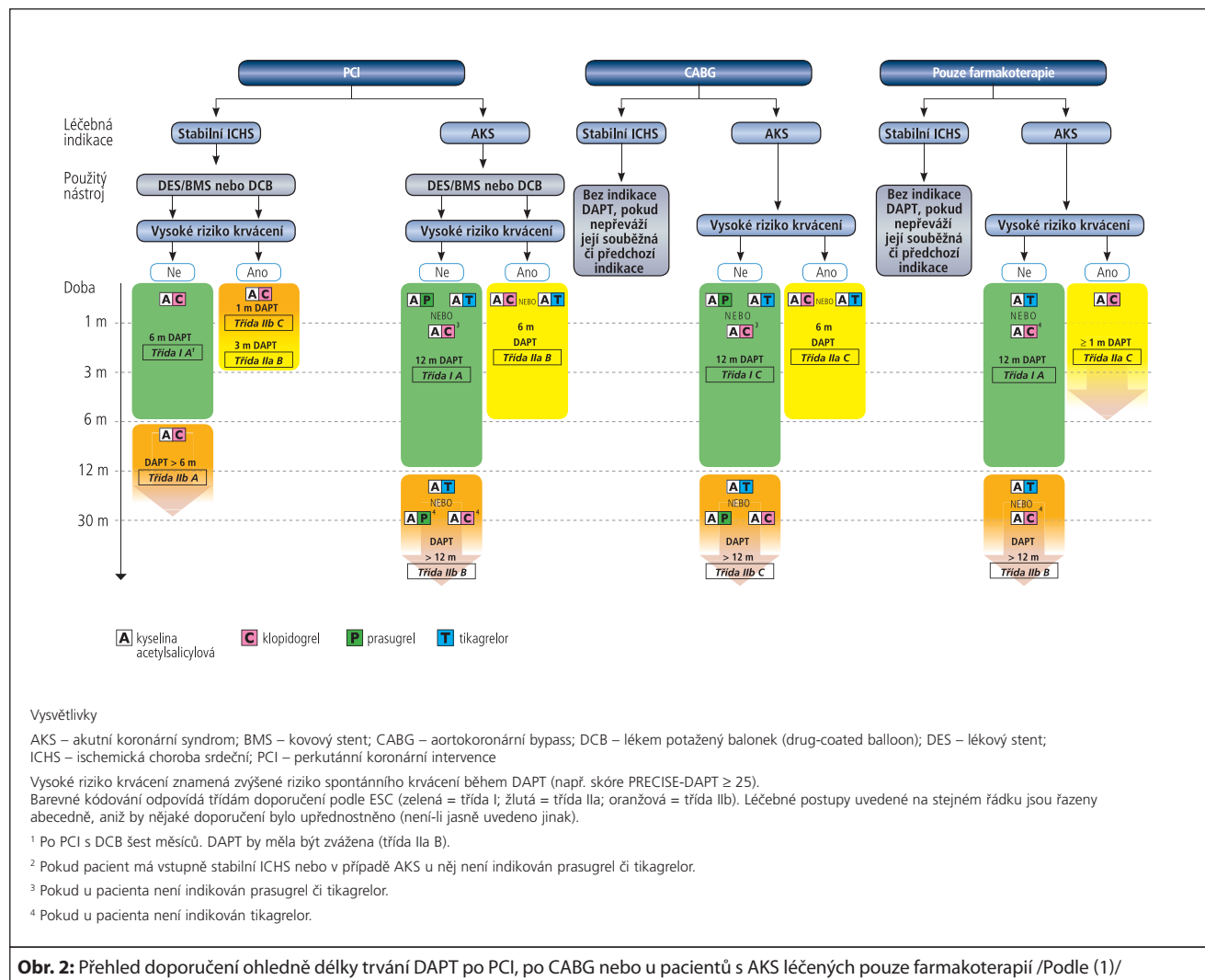
Převzato z: *Farmakoterapie Review* 2018;8(8):4–6.

Tabulka 4: Co je v cílené aktualizaci doporučení ESC pro rok 2017 zaměřené na DAPT nového? /Podle (1)/

ZMĚNĚNÁ DOPORUČENÍ	NOVÁ DOPORUČENÍ	Nové/revidované koncepty
Předtím → 2017 - Předléčení inhibitory P2Y₁₂ před plánovanou PCI - Liberální podávání PPI s cílem snížit riziko krvácení do GIT - Elektivní operace vyžadující vysazení inhibitoru P2Y₁₂ až po jednom měsíci - Vysazení tikagreloru tři dny před elektivní operací - Duální léčba jako alternativa trojitě léčby, je-li riziko krvácení vyšší než riziko ischemie - Zvážení vysazení protidestičkových léčiv po 12 měsících, jestliže pacient užívá OAC - Rutinní testování funkce trombocytů s cílem upravit terapii	- Výskyt závažného krvácení během DAPT by měl vést k přehodnocení jejího typu a délky trvání - Rozhodování ohledně délky DAPT by mělo být dynamické a mělo by být průběžně revidováno - Vysazení inhibitoru P2Y₁₂ po šesti měsících v návaznosti na stenting u AKS při skóre PRECISE-DAPT ≥ 25 - Šest měsíců trvající DAPT u pacientů se stabilní ICHS, po implantaci balonku potaženého léčivem - Časně podání tikagreloru/klopido-grelu u non-STE AKS, s invazivním přístupem - Tikagrelor v dávce 60 mg dvakrát denně upřednostňován před jinými inhibitory P2Y₁₂, má-li DAPT pokračovat déle než 12 měsíců po IM	Nové/revidované koncepty Kovové stenty a trvání DAPT Převádění z jednoho inhibitoru P2Y₁₂ na druhý Skóre pro hodnocení rizika, usnadňující vedení DAPT – Skóre PRECISE-DAPT – Skóre DAPT Specifické profily – Definice komplexní PCI – Nepříznivý profil pro PCI a APT – Úvahy týkající se pohlaví a specifických populací Délka trvání DAPT bez stentingu – Farmakoterapie – CABG či kardiokirurgická operace Antikoagulace a DAPT – Akutní a chronické situace – Dávkovací režim

Vysvětlivky

AKS – akutní koronární syndrom; APT – protidestičková léčba; CABG – aortokoronární bypass; DAPT – duální antikoagulační léčba; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; non-STE – bez elevací úseku ST; OAC – perorální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy



Obr. 2: Přehled doporučení ohledně délky trvání DAPT po PCI, po CABG nebo u pacientů s AKS léčených pouze farmakoterapií /Podle (1)/

LITERATURA

- Moťovská Z, Varvažovský I, Ošťádal P. Aktualizace doporučení ESC z roku 2017 zaměřená na duální protidestičkovou léčbu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, vytvořená ve spolupráci s EACTS. Souhrn dokumentu připravený ČKS. *Cor Vasa* 2017;59:e592–e612.
- Kala P, Mates M, Želízko M, et al. Doporučené postupy ESC 2017 pro léčbu akutního infarktu myokardu u pacientů s elevací úseku ST. Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2017;59:e613–44.
- Valgimigli M, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;Aug 26:1–48.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119–77.
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. New directions in antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:433–45.

Společné stanovisko odborných společností a zdravotních pojišťoven k předepisování PCSK9-inhibitorů

**prof. MUDr. Richard Česka, CSc.¹, prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA²,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.³**

¹Česká internistická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně

²Česká kardiologická společnost

³Česká společnost pro aterosklerózu

Předložený materiál není ani odborným doporučením pro léčbu, není ani souhrnem našich současných znalostí o moderní léčbě hypercholesterolémie. Je do velké míry zjednodušeným pohledem, a třeba i návodem, na možnost využití PCSK9-inhibitorů v realitě současného českého zdravotního systému a úhradových limitů. Měl by sloužit jako podklad pro rozhodování o indikaci léčby pro lékaře z center a současně by měl pomoci revizním lékařům ve snadné a jednoznačné kontrolní činnosti.

Rozšířený souhrn

Nová skupina léků, tzv. PCSK9-inhibitory představuje biologickou léčbu hypercholesterolémie. Tyto léky jsou podávány injekční formou, subkutánně a to 1x za dva nebo za čtyři týdny. PCSK9-i NEJSOU náhradou za stávající hypolipidemika, představují jen rozšíření terapeutické palety pro nejtěžší nemocné a pro nemocné, kteří nemohou standardní léčbu užívat a nedosahují příslušných cílových hodnot.

Indikace jsou v zásadě dvě:

- Hypercholesterolémie a smíšená dyslipidemie
- Sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění

Statinová intolerance není samostatnou indikací léčby. Vzhledem k tomu, že ale její přítomnost hraje někdy v rozhodování o léčbě zásadní roli, bude v odstavci o podmínkách úhrady rovněž probírána.

Podmínky úhrady: Velmi zjednodušeně: Léčba bude probíhat ve vybraných centrech. Seznam center je přílohou tohoto článku. Naleznete jej na webových stránkách www.interna-cz.eu, dále www.kardio-cz.cz a www.athero.cz.

Indikační koncentrace LDL-c, od které lze předepisovat PCSK9-i s úhradou z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je následující:

- Familiární hypercholesterolémie 4,0 mmol/l
- Sekundární prevence KVO 3,0 mmol/l

POZOR! Toto je hladina LDL-C při maximální (tolerované) vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg + ezetimib.

V případě prokázané intolerance obou uvedených statinů musí být pacient léčen maximální tolerovanou dávkou statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem (ezetimibem).

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Statinová intolerance sama o sobě nepředstavuje indikaci léčby PCSK9-i! Vždy musí být splněna úhradová kritéria.

Samozřejmě platí, že v mimořádných případech lze požádat o schválení léčby revizního lékaře.

Úvod

V současné době přichází i na český trh zcela nová skupina léků, které představují skutečně zcela nový směr v léčbě hypercholesterolémie. Jsou to léky, který ovlivňují enzym PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin 9). V této chvíli jsou to monoklonální protilátky proti tomuto klíčovému enzymu, který ovlivňuje funkci LDL-receptoru. Hovoříme o biologické léčbě hypercholesterolémie, která je také první u nás dostupnou léčbou nikoliv perorální, ale

podávanou v injekční formě v této indikaci. Injekce jsou podávány 1x za dva nebo čtyři týdny subkutánně.

V současné době jsou dostupné dva přípravky PCSK9-i, evolocumab (Repatha, Amgen) a alirocumab (Praluent, Sanofi). Oba tyto přípravky mají v současné době dostatek důkazů o jejich účinnosti i bezpečnosti. Oba přípravky mají dokumentaci nejen hypolipidemických účinků, ale také data z rozsáhlých, kontrolovaných klinických studií

prokazující příznivé ovlivnění rizika aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Z výše popsaného vycházejí i indikace pro léčbu těmito přípravky. Ty budou stručně popsány v textu následujícím.

Ekonomické aspekty

Léčba PCSK9-inhibitory je nákladnější než současná léčba hypercholesterolémie, která po generifikaci ezetimibu představuje měsíční nákladovost ve stokorunách, ročně potom v řádu tisíců korun. Přesto bychom si měli připomenout, že léčba PCSK9-i se počítá v tisících měsíčně a desetitisících ročně. Tuto, z hlediska centrové léčby relativně příznivou cenu, je ovšem třeba vidět v souvislosti s počtem k léčbě indikovaných pacientů, který je samozřejmě výrazně vyšší, než je tomu například v oblasti vzácných onemocnění a jejich léčby.

Indikace

Jakkoliv jsou indikace z hlediska medicínského důležité, shrneme je v nejjednodušší možné verzi. Vycházíme z podrobnějšího popisu indikací v SPC, podpořeného výsledky klinických studií.

Indikací jsou:

- Hypercholesterolémie (primární hypercholesterolémie (heterozygotní familiární a nefamiliární) a smíšená dyslipidemie.
- Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo periferní arteriální onemocnění, stav po arteriální revaskularizaci).

Samozřejmě, že cílem léčby je snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-c. PCSK9-i se užívají v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich. Lze je užívat samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Tolik k indikacím.

Preskripční limitace – podmínky úhrady

Z hlediska praxe a také z hlediska cílů této publikace je daleko významnější popis podmínek úhrady.

Velmi zjednodušeně: Léčba bude probíhat ve vybraných centrech. Seznam center je přílohou tohoto článku. (uveden je původní seznam center):

1. Seznam VZP
2. Navržených ČIS, ČKS a ČSAT
3. Zástupci SZP vzali seznam odborných společností na vědomí a nyní jednotliví členové Svazu individuálně uzavírají příslušné smlouvy.
4. Na stránkách odborných společností: www.interna-cz.eu, www.athero.cz, www.kardio-cz.cz jsou uvedeny oba seznamy, tedy VZP i seznam připravený odbornými společnostmi.

Základní indikace ke schválení úhrady

Indikační koncentrace LDL-c, od které lze předepisovat PCSK9-i s úhradou z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je následující:

- Familiární hypercholesterolémie 4,0 mmol/l
- Sekundární prevence KVO 3,0 mmol/l

POZOR! Toto je hladina LDL-c při maximální (tolerované) vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg + ezetimib.

V případě prokázané intolerance obou uvedených statinů musí být pacient léčen maximální tolerovanou dávkou jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem (ezetimibem). V případě úplné statinové intolerance má být nemocný léčen hypolipidemikem (ezetimibem) v monoterapii pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů (intolerance, hladina LDL-c před léčbou o více než 50 % vyšší než cílová hodnota pro příslušnou kategorii kardiovaskulárního rizika).

U všech nemocných předkládaných ke schválení je třeba, aby pacient **splnil podmínky** k úhradě. **TY NELZE PROLOMIT!**

Je opravdu zbytečné diskutovat o tom, že by si to nemocný zasloužil... s čímž by mnohdy všichni souhlasili, ale úhradové podmínky platí. To je poznámka především pro kolegy, kteří budou pacienty odesílat do center pro preskripci.

Samozřejmě platí, že v mimořádných případech lze požádat o schválení léčby revizního lékaře, který může extrémně složitou situaci nemocného vyřešit ve spolupráci s ošetřujícím lékařem a také centrem, které má nejvíce zkušeností s léčbou.

K výše uvedenému slůvku maximální **tolerovaná** hypolipidemická léčba. Ta jistě může být i 0 mg statinu! Jako maximální tolerovanou hypolipidemickou léčbu je třeba akceptovat (často velmi účinné) atypické dávkovací režimy, např. 5 mg rosuvastatinu obden a ezetimib denně apod. Statinová intolerance musí být prokázána alespoň jako intolerance dvou statinů a přesně dokumentovaná. Podrobněji viz níže.

Familiární hypercholesterolémie (FH)

Diagnóza FH musí být jednoznačná a pacient musí splňovat kritéria pro toto onemocnění. Většina nemocných bude v databázi center projektu MedPed, splnění diagnostických kritérií jistě zhodnotí indikující lékař, nicméně finální zhodnocení, zda nemocný splňuje obecně akceptovaná kritéria FH (Dutch Lipid Clinics, MedPed), posoudí předepisující centrum, které musí dostat od indikujícího (ošetřujícího) lékaře podklady. V ideálním případě skóre podle jednoho ze výše uvedených skórovacích systémů.

Pro potvrzení diagnózy FH není třeba molekulárně genetická diagnostika, jakkoli genetické potvrzení diagnózy přináší výhody a bude se provádět v rámci komplexní péče o tyto nemocné (především z hlediska diagnostiky onemocnění v rodinách).

Sekundární prevence aterosklerotických KVO

PCSK9-i jsou indikovány v sekundární prevenci KVO. KVO rozumíme postižení koronárních tepen (stav po IM, chronické formy ICHS, stav po revaskularizaci), cerebrovaskulární příhody (resp. stav po ischemické CMP včetně TIA) a postižení periferních tepen (ICHDK, stenozující postižení tepen aortálního oblouku, aterosklerotická stenóza renální arterie, stavy po revaskularizaci periferních tepen).

Diagnóza KVO musí být jednoznačná a dokumentovaná ve zdravotnické dokumentaci pacienta. Optimální je situace, kdy je k dispozici výsledek angiografie nebo čerstvá lékařská zpráva o hospitalizaci z důvodu KVO. Pokud je v doku-

mentaci odkaz na KVO v minulosti, musí být zdokumentován jednoznačně, např. kopií z jiného zdravotnického zařízení, aby nezakládal pochybnost o eventuální účelovosti „vytvoření diagnózy“. Je-li ale např. hospitalizace pro IM nebo pozitivní ergometrie a scintigrafie myokardu zmiňována v lékařské zprávě třeba již několik let nazpět, je třeba diagnózu přiznat.

Naopak v současné době nelze (z hlediska úhradových požadavků) považovat za prokázané KVO rozšíření intimomediální tloušťky (IMT) při vyšetření karotid, stejně jako nález snížení poměru krevních tlaků kotník-paže (ankle-brachial index, ABI). Jakkoliv je problematika preklinické aterosklerózy zajímavá a významná, nebudou při definici KVO z hlediska úhrady tyto výsledky považovány za „sekundární prevenci“.

Má-li nemocný aterosklerotické změny v koronárním řečišti, eventuálně na karotidách (pláty) případně na periferním řečišti a není indikován k revaskularizaci, nahlížíme na něj jako na sekundární prevenci. Za splnění indikačního kritéria nejvyššího cévního rizika by měl být považován nález stenozujícího aterosklerotického postižení kteréhokoli povodí, jež nebylo indikováno k revaskularizaci, ale k maximální konzervativní léčbě.“

Statinová intolerance

V první řadě je třeba uvést, že **statinová intolerance** (jako jednotka) **není primární indikací léčby PCSK9-i**. Statinová intolerance vstupuje do hry teprve u nemocných, kteří mají FH nebo KVO) a přitom nemohou užívat maximální dávky atorvastatinu nebo rosuvastatinu, a proto mají vyšší koncentrace LDL-c a splní tak stanovené podmínky úhrady z tohoto hlediska. Statinová intolerance (kompletní ani parciální) nepředstavuje indikaci k léčbě jen proto, že nemocný nedosahuje cílových hodnot dle guidelines!

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení stejného nebo jiného statinu.

Statinová intolerance je kompletní a parciální (inkompletní). Zejména inkompletní statinová intolerance může vnášet jistou nejasnost. Ostatně i s názorem uvedeným v úhradových podmínkách je možno z odborného hlediska (nikoliv s představou nárůstu počtu pacientů) polemizovat. Jedná se o větu: *V případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib*. Tato věta by platila při kompletní statinové intoleranci (pacient nesnese žádnou dávku atorva ani rosuvastatinu). U parciální statinové intolerance je často lépe, když pacient užívá např. 20 mg rosuvastatinu + ezetimib, než 80 mg fluvastatinu s ezetimibem. V praxi doporučujeme v praxi nahradit slůvko *jiného* slovem *jakéhokoliv* statinu.

Možné nejasnosti a případné zdroje nedorozumění

Některé formulace mohou být zdrojem nedorozumění a chtěli bychom v maximální shodě vyjít vstříc pacientům, plátcům i předepisujícím lékařům.

- **Jakou hodnotu budeme brát jako rozhodnou pro posouzení splnění úhradového kritéria?**

Ideální samozřejmě je, když můžeme vycházet z aktuální

hodnoty. Zejména u nemocných, kteří mají dlouhodobě hodnoty nad stanoveným úhradovým limitem je možné akceptovat hodnotu starou 3, maximálně však 6 měsíců před nasazením léčby.

- **Kolik hodnot LDL-c nad požadovaným úhradovým limitem bude třeba pro přiznání úhrady PCSK9-i dokumentovat?**

V zásadě stačí jedna hodnota. V praxi ale budeme indikaci zvažovat především u pacientů, kteří se dlouhodobě při zavedené hypolipidemické léčbě pohybují nad úrovní stanovenou pro úhradu PCSK9-i.

- **Jak u pacientů s hraniční hodnotou?**

2,98 je prostě méně než 3,00. Na druhé straně je třeba právě u nemocných na hranici vycházet nikoliv z jedné aktuální hodnoty, ale z průměru a trendů hodnot. (Měl-li pacient v posledních dvou letech opakovaně LDL-c nad 3,0 a jednou 2,98, měl by splňovat kritérium. V takovém případě bychom měli vycházet z výsledku ze 3 posledních měření.

- **Jak s pacienty, kteří ukončili klinickou studii?**

Pokud pacient ukončil klinickou studii a byl v aktivně léčené větvi, lze efekt léčby považovat za prokázaný (pokud takový byl) a za vstupní hodnotu potom považujeme hodnotu před zařazením do studie. (Tato otázka je relevantní, neboť v ČR bylo v klinických studiích léčené PCSK9-i významné množství nemocných). Na druhou stranu nutno připomenout, že účast v klinické studii není automatickou indikací pro úhradu PCSK9-i a i tito pacienti musí splnit úhradová kritéria.

- **Jakou definici FH budeme preferovat?**

Všechny definice jsou platné a mezinárodně uznávané. Je zodpovědností indikujícího, tedy ošetřujícího lékaře, aby poskytl potřebné informace. V ČR používáme běžné diagnostická kritéria MedPed a DLCN, která jsou dostupná na www.athero.cz. Při odeslání pacienta do centra k preskripci PCSK9-i má být uvedeno, podle kterého systému byla diagnóza heterozygotní familiární hypercholesterolémie stanovena. Pouze pacienti s pravděpodobnou nebo jistou diagnózou FH na základě DLNC kritérií budou považováni za vhodné kandidáty; kategorie možná FH dle DLNC nebude považována za naplnění úhradové podmínky.

- **Jak bude prakticky definována přítomnost KVO?**

Definici KVO jsme probírali výše. Je potřeba si uvědomit, že léčbu skutečně potřebují (a také z ní nejvíce profitují) nemocní v nejvyšším riziku. Je opět zodpovědností odesílajícího lékaře, aby vybral pacienty správně a nejrizikovější.

- **Jak u kombinace FH a KVO?**

Jistě nechceme diskriminovat nemocné s FH. Proto, má-li nemocný s FH také KVO, splňuje úhradové podmínky, pokud má LDL-c vyšší než 3,0 mmol/l, tedy tak jak odpovídá podmínkám sekundární prevence.

- **Kdy kontrolovat?**

I v úhradových podmínkách jsou uvedeny doby (12 týdnů, resp 3 měsíce) kdy má být efekt léčby zhodnocen. První kontrola je jasná. Další kontroly doporučujeme za další 3, další kontroly z odborného hlediska lze indikovat v intervalu 6 měsíců.

- **Jaká bude úloha revizního lékaře?**

Ve většině případů by kontrola měla být poměrně snadná (věcně) a náročná z hlediska časového a objemu práce. Revizní lékař by měl mít možnost v opravdu

výjimečných případech po konzultaci s odborníky mimo dané centrum povolit léčbu mimo úhradové podmínky, to je však na konkrétních podmínkách pojišťoven. Odborné společnosti pro tento případ nabízejí konzultační součinnost.

- **Lze předepsat PCSK9-i samoplátci?**

Nezapomínejme na fakt, že každý lékař (bez ohledu na odbornost) má právo předepsat schválený a registrovaný lék jako hrazený pacientem. Je samozřejmě třeba dodržet indikaci léčiva, což je v případě PCSK9-i snadné. Úhradové podmínky v takovém případě nejsou závazné. Jistě i u nás existuje skupina pacientů, kteří jsou ochotni zaplatit za PCSK9-i několikatisícovou sumu měsíčně. V těchto případech je vždy vhodná konzultace s odborníkem z příslušného centra.

- **Kde je možné konzultovat otázky léčby PCSK9-i?**

V případě potřeby je možné se obrátit např. na odborníky Centra preventivní kardiologie 1. LF UK a VFN v Praze, nejlépe prostřednictvím e-mailové adresy.

- **Bude speciální režim pro hlášení nežádoucích účinků?**

Léčba PCSK9-i je inovativní a přestože její tolerance v klinických studiích byla vynikající a výskyt nežádoucích účinků u aktivně léčených nebyl vyšší než v placebových větvích, musíme shromažďovat informace a zkušenosti včetně těch negativních. Výrobci připravují produktové registry, kam budou pacienti zařazováni a budou zaznamenány i nežádoucí účinky léčby. Platí ale povinnost hlášení nežádoucích účinků prostřednictvím portálu SUKL:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

a v tomto ohledu se nebudou PCSK9-i lišit od ostatních léčiv.

- **Za jak dlouho hodnotit efekt maximální terapie statinem u pacientů, kteří k ní budou nově indikováni?**

Jistě budou i pacienti patřící do kategorií splňujících podmínky úhrady (manifestní KVO či FH), u nichž bude nově zahajována terapie hypolipidemiky. Typickým příkladem může být pacient po akutním koronárním syndromu opouštějící koronární jednotku se správně indikovanou maximální dávkou statinu. V takové situaci je třeba neodkládat hodnocení vhodnosti pacienta pro indikaci léčiva ze skupiny PCSK9-i, rychlost dosažení kontroly dyslipidemie spolurozhoduje o prognóze. Proto za racionální lze považovat odstup od zahájení léčby v délce 8 týdnů, kdy se hladiny lipidů ustálí. Bude-li koncentrace LDL-c po tomto období stále více než 50 % nad stanovenou cílovou hodnotou pro kategorii velmi vysokého rizika, není třeba zahajovat léčbu ezetimibem, ale přímo lze pacienta odeslat ke zvážení indikace léčby PCSK9-i. Přesahuje-li hladina LDL-c po dvou měsících léčby maximální dávkou účinného statinu cílovou hodnotu o méně než polovinu, je nutno přidat ezetimib a výsledný efekt terapie opět hodnotit

po 2 měsících. Podobný postup lze volit u všech pacientů, u nichž bude nově zahajována léčba.

- **Bude muset pacient docházet do centra k aplikacím PCSK9-i?**

Pacienti o aplikaci budou muset být edukováni a jistě bude vhodné, aby první aplikace byla provedena v centru. S ohledem na jednoduchost podávání, velmi dobrý bezpečnostní profil a uniformní dávkování není nutné, aby pacient k aplikacím docházel do centra, po řádném proškolení může aplikace provádět sám. Výkon edukace se vykazuje v rámci první preskripce.

- **Musí každý pacient před zahájením podávání terapie PCSK9-i užívat spolu se statinem ezetimib?**

Nemusí. Jak uvádí rozhodnutí SUKL, nepodání ezetimibu musí být medicínsky zdůvodněno jeho intolerancí nebo kontraindikací. Další situací, kdy ezetimib není považován za povinný, je hladina LDL-c při zavedené terapii maximální dávkou statinu o více než 50 % vyšší než je stanovená cílová hodnota pro kategorii rizika, v níž se pacient nachází. S ohledem na stanovené úhradové podmínky však tato podmínka musí být naplněna vždy: pro kategorii vysokého rizika u pacientů s FH s cílovou hodnotou LDL-c < 2,5 mmol/l představuje 1,5násobek 3,75 mmol/l, pro osoby s manifestním KVO a stanoveným LDL-c cílem < 1,8 mmol/l je hodnota 1,5násobku na úrovni 2,75 mmol/l. Obě tyto hodnoty jsou pod úrovní schválenou jako minimální pro přiznání úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V praxi se domníváme, že ezetimib bude použit u většiny pacientů v rámci postupné titrace léčby. U pacientů po akutním koronárním syndromu bude vhodné urychlit periodu k dosažení co nejvýraznějšího snížení LDL-c a PCSK9-i u osob s těžkou hypercholesterolemií (všichni splňující úhradové kritérium LDL-c > 3,0 mmol/l při maximální dávce účinného statinu) indikovat bez nutnosti zařazení ezetimibu do medikace.

Závěr

Předložené sdělení zdaleka nemůže popsat všechny situace, které při předepisování PCSK9-i nastanou. Pokud se objeví nějaké nové problémy, pokusíme se je znovu pojmenovat a společným úsilím plátců a odborných společností vyřešit. V každém případě je výbornou zprávou, že se na český trh PCSK9-i dostávají, navíc za poměrně vstřícných podmínek ze všech stran. Pouze zátěž center může být neúměrná a v některých případech složitě zvládnutelná. To však prokáže čas. V současné době tedy máme tyto léky k dispozici a i když nejsme schopni léčit zdaleka všechny nemocné podle platných guidelines, máme tuto možnost alespoň pro nejrizikovější z nich, což je velmi pozitivní.

Text bude současně uveřejněn v časopisech *Vnitřní lékařství*, *Cor et Vasa* a *Atheroreview*.

Návrh center pro léčbu inhibitory PCSK9
Konsensus České internistické společnosti ČLS JEP, České kardiologické společnosti
a České společnosti pro aterosklerózu s vyznačením center schválených VZP ČR

1. Centra vysoce specializované komplexní kardiiovaskulární péče pro dospělé	Síť VZP
Fakultní nemocnice v Motole, Praha	Ano
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze	Ano
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha	Ano
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha	Ano
Nemocnice Na Homolce, Praha	Ano
Fakultní nemocnice Plzeň	Ano
Nemocnice České Budějovice, a.s.	Ano
Fakultní nemocnice Olomouc	Ano
Nemocnice Podlesí, a.s., Třinec	Ne
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně ve spolupráci s Centrem kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno a Fakultní nemocnicí Brno	Ano Ne Ano
Fakultní nemocnice Hradec Králové ve spolupráci s Nemocnicí Pardubického kraje, Pardubice, a Kardiologickým centrem Agel, Pardubice	Ano Ne Ne
Fakultní nemocnice Ostrava ve spolupráci s Městskou nemocnicí Ostrava, p. o.	Ano Ne
2. Centra vysoce specializované kardiiovaskulární péče	
Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.	Ano
Krajská nemocnice Liberec, a.s.	Ano
Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín	Ano
Karlovarská krajská nemocnice, a.s., Karlovy Vary	Ne
Nemocnice Jihlava, p. o., ve spolupráci s Kardiocentrem Vysočina CZ, a.s., Týn nad Vltavou	Ano Ne
3. Další centra (více než 150 pacientů FH v centrech MedPed mimo výše uvedená centra)	
Thomayerova nemocnice, Praha	Ne
Oblastní nemocnice Trutnov, a.s.	Ne
Lipidová poradna Uherské Hradiště	Ne
Lékařský dům Ormiga, Zlín	Ne
Nemocnice Vyškov, p.o. – oddělení klinické biochemie	Ne
Oblastní nemocnice Jičín, a.s. – oddělení klinické biochemie	Ne

FH – familiární hypercholesterolemie.

LITERATURA

- Landmesser, U., Chapman, M.J., Michel Farnier, M. et al.: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk, *European Heart Journal* (2016) 0, 1–11 doi:10.1093/eurheartj/ehw480.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.: ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; pii: ehv272.
- B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries, H.N. Ginsberg, L. Masana, O.S. Descamps, et al.: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society, *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 3478–3490a.
- A.V. Khera, H.H. Won, G.M. Peloso, K.S. Lawson, T.M. Bartz, X. Deng, et al.: Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia, *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 2578–2589.
- A.J. Vallejo-Vaz, S.R. Kondapally Seshasai, D. Cole, G.K. Hovingh, J.J. Kastelein, P. Mata, et al.: Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms, *Atherosclerosis*, 243 (2015), pp. 257–259.
- G.F. Watts, S. Gidding, A.S. Wierzbicki, P.P. Toth, R. Alonso, W.V. Brown, et al.: Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation, *J Clin Lipidol*, 8 (2014), pp. 148–172.
- Češka, R. et al.: Familiární hypercholesterolémie, Triton, Praha, 2015.

Souhrn konsensu EAS, týkajícího se kauzálního vztahu mezi lipoproteiny o nízké hustotě a aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními, zpracovaný výborem České společnosti pro aterosklerózu

**prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.,
prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc., prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.,
doc. MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D., doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.,
doc. MUDr. Jan Piřha, CSc., prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.,
doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D., doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**

Úvod

V srpnu 2017 bylo publikováno stanovisko Evropské společnosti pro aterosklerózu s názvem „*Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel*“ (1). Stanovisko shrnuje důkazy z již dříve publikovaných genetických, epidemiologických a klinických studií o tom, že vztah mezi koncentrací lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) a aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními (ASKVO) je jednoznačně prokázán jako vztah kauzální, a tedy že zvýšená koncentrace LDL je příčinou ASKVO.

Tento souhrn není překladem originálního textu ani jej nenahrazuje. Jeho součástí nejsou ani tabulky a schémata z originální publikace, na které však v případě potřeby odkazujeme. Informace ve výše uvedené původní práci považujeme za velmi důležité pro klinickou praxi v oblasti prevence ASKVO a zájemcům o detailnější informace doporučujeme k prostudování text původní práce. Nižší uvedený text vybírá z originální práce podstatné informace a ev. je komentuje.

Použité zkratky a pojmy

ASKVO: aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

LDL: low density lipoproteins

(lipoproteiny o nízké hustotě)

LDL-c: LDL-cholesterol

(množství cholesterolu obsaženého v LDL)

VLDL: very low density lipoproteins

(lipoproteiny o velmi nízké hustotě)

IDL: intermediate density lipoproteins

(lipoproteiny o střední hustotě)

non HDL-cholesterol: parametr vypočtený jako rozdíl celkový cholesterol – HDL-cholesterol

apoB: apolipoprotein B

(bílkovina na povrchu VLDL, IDL, LDL)

Lp(a): lipoprotein(a)

ICHS: ischemická choroba srdeční

FH: familiární hypercholesterolémie

PCSK9: proprotein konvertáza subtilisin/kexin like typ 9 (bílkovina, která snižuje počet LDL-receptorů na povrchu jaterních buněk)

CETP: cholesterol ester transfer protein

V praxi jsou někdy zaměňovány pojmy cholesterol, LDL, a LDL-cholesterol, což může vést k nesprávnému porozumění této problematice. Cholesterol je v krvi transportován v lipoproteinech, nesoucích mimo jiné i bílkovinu apoB. Asi 90 % těchto lipoproteinů tvoří u většiny osob částice LDL. Protože měření koncentrace částic LDL v krvi je velmi obtížné, usuzujeme na jejich množství z toho, kolik je v nich obsaženo cholesterolu: to je změřený nebo vypočtený LDL-c. Protože vypočtená koncentrace LDL-c většinou velmi dobře koreluje s množstvím LDL, byl vypočtený LDL-c ve většině klinických studií cílem pro posuzování rizika ASKVO. Korelace mezi LDL a LDL-c se ale zhoršuje např. u osob s metabolickým syndromem, diabetem či hypertriglyceridemií: koncentrace LDL-c za těchto situací nemusí korelovat s množstvím LDL (a tedy s rizikem ASKVO), protože v krvi těchto osob jsou přítomny atypické (velmi malé) LDL, obsahující méně cholesterolu. V těchto případech může být lepším ukazatelem rizika ASKVO koncentrace apoB, protože jedna částice LDL nese vždy jednu molekulu apoB.

Patofyziologie aterosklerózy

Základním krokem v rozvoji aterosklerózy je vstup lipoproteinů o velikosti pod 70 nm, nesoucích apoB, do intimy arterií. Kromě LDL mohou do intimy vstupovat (a také z ní vystupovat) VLDL, IDL a Lp(a). Za fyziologickou koncentrací LDL-c lze nyní považovat hodnoty 0,5–1,0 mmol/l; takové koncentrace mají novorozenci a také většina savců. Při vyšších koncentracích se zvyšuje pravděpodobnost, že LDL budou v intimě arteriální stěny zadržovány a nastartují tam proces aterosklerózy.

Důkazy z vrozených poruch metabolismu lipidů

Typickým příkladem je familiární hypercholesterolémie (FH). Ta je způsobena nejčastěji mutací v genu pro LDL-receptor, což vede ke snížení počtu/funkce LDL-receptorů. Méně často je příčinou FH mutace v genu pro apoB, což vede k poklesu vazebnosti LDL na LDL-receptory. Vzácně je příčinou FH mutace v genu pro PCSK9, která zvyšuje aktivitu PCSK9 a tím snižuje počet LDL-receptorů. Důsledkem je ve všech případech vysoká hladina LDL-c (u heterozygotů 4,5–12 mmol/l) a předčasná

ASKVO, především ICHS. U vzácné homozygotní formy FH bývá LDL-c typicky nad 13 mmol/l s manifestací ASKVO obvykle již v dětském věku. Děti heterozygotů FH mají 50% pravděpodobnost, že FH zdědí. Skutečnost, že děti s FH mají (ve srovnání se svými zdravými sourozenci) významně zvýšený LDL-c a současně i významně zvýšené riziko předčasných ASKVO, je silným důkazem toho, že LDL jsou příčinou ASKVO.

Důkazy z prospektivních epidemiologických studií

Konzistentní výsledky několika velkých metaanalýz prospektivních observačních epidemiologických studií jasně prokazují, že existuje kontinuální asociace mezi mírou expozice LDL-c v plazmě a rizikem ASKVO. Do metaanalýzy *Emerging Risk Factors Collaboration* byla zahrnuta data z 68 prospektivních studií celkem od 302 430 osob bez předchozích ASKVO (sledováno 2,79 milionů osob-roků). Vypočtené koncentrace LDL-c i non-HDL cholesterolu byly sdruženy se zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo úmrtí na ICHS, závislost byla log-lineární (2). Podobné výsledky přinesla i metaanalýza *Prospective Studies Collaboration*, zahrnující data z 61 prospektivních studií celkem od 892 337 osob bez ASKVO v době zahájení (sledování 12 milionů osob-roků) (3). Byla prokázána silná, log-lineární asociace mezi hladinou celkového cholesterolu a rizikem úmrtí na ICHS. U 153 798 osob, u kterých byla k dispozici hodnota HDL-cholesterolu, byl vypočten i non HDL-cholesterol: u něho byl prokázán stejný silný vztah mezi jeho hladinou a rizikem úmrtí na ICHS, jako u LDL-c.

Výsledky metaanalýz epidemiologických studií tak jednoznačně prokázaly asociaci mezi LDL-c a ASKVO. Definitivní průkaz toho, že zvýšené LDL jsou příčinou ASKVO (tedy že nemůže jít o inverzní asociaci) mohly ale dát pouze studie randomizované. Studie mohou být randomizovány buď na základě intervence snižující LDL-c, nebo Mendelovsky (studující efekt různých variant genů na sledovaný znak).

Důkazy z Mendelovsky randomizovaných studií

Hladinu LDL-c ovlivňuje řada variant mnoha genů. Podstatou Mendelovské randomizace je skutečnost, že některou z variant každého genu získáváme při početí náhodným způsobem. Tedy nosičství té alely genu, která snižuje LDL-c, je analogií toho, jak jsou pacienti v intervenčních studiích náhodně přiřazeni k aktivní léčbě snižující LDL-c. A naopak nosičství jiné alely, která LDL-c nesnižuje, odpovídá v intervenční studii přiřazení pacienta k „obvyklé léčbě“ či placebo. A je-li studovaná varianta genu sdružena výhradně se snížením hladiny LDL-c a nikoliv s jinými účinky, pak porovnání rizika ASKVO u osob s touto alelou a bez ní prokáže kauzální vztah mezi snížením LDL-c a rizikem ASKVO.

Mendelovsky randomizované studie skutečně jednoznačně prokázaly, že varianty více než 50 různých genů, které jsou sdruženy s nižší hladinou LDL-c (avšak nemají vliv na jiné rizikové faktory KVO), jsou sdruženy také s adekvátně sníženým rizikem ICHS. Tyto výsledky jsou nespochybnitelným důkazem kauzálního vztahu mezi LDL a rizikem ICHS. Studie prokázaly kontinuální závislost mezi absolutní změnou LDL-c a celoživotním rizikem ICHS. Přitom každá ze zkoumaných genetických variant měla – po přepočtu na jednotku snížení LDL-c – stejný efekt na riziko ICHS.

Metaanalýza těchto studií, zahrnující 300 000 osob a 80 000 případů ICHS, přinesla jasný důkaz pro to, že vztah mezi LDL-c a ASKVO je vztahem kauzálním; přitom vliv snížení LDL-c na riziko ASKVO nezávisí na tom, jakým mechanismem ten který gen LDL-c snižuje (4). V originálu komentované práce může čtenář nalézt i graf, znázorňující změnu rizika v závislosti na snížení LDL-c jednak vlivem různých alel příslušných genů, jednak (pro porovnání) při farmakologické intervenci různými hypolipidemiky.

Důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií

Tyto studie přinesly nejpřesvědčivější důkazy o kauzálním vztahu mezi terapií snižující LDL-c a snížením rizika ASKVO. Při jejich interpretaci je ale vždy nutné zohlednit to, jaký byl design studie (tedy také to, na jakou skupinu populace lze výsledky studie vztáhnout).

Metaanalýza 26 statinových studií (170 000 účastníků) jasně prokázala, že léčba statiny je sdružena s proporcionálním snížením relativního rizika velkých KV příhod o 22 % na 1 mmol/l snížení LDL-c během mediánu trvání léčby 5 let (5). Toto snížení rizika je nezávislé na výchozí hladině LDL-c, je podobné u osob v primární prevenci i u osob s již existujícím ASKVO na počátku terapie a je konzistentní u všech studovaných podskupin pacientů. Snížení rizika KV příhod bylo proporcionální dávce statinu (tedy velikosti snížení LDL-c). Snížení LDL-c pod asi 1,8 mmol/l pak vedlo ke zpomalení až zástavě progresu AS. Na snížení rizika měl velmi podobný vliv jak pokles LDL-c, tak i pokles apoB: vyplývá z toho, že LDL-c je za většiny okolností uspokojivou náhradou měření počtu LDL částic.

Obdobný kauzální vztah mezi snížením LDL-c a poklesem rizika ASKVO prokázaly také intervenční studie s dalšími hypolipidemiky: sekvestranty žlučových kyselin (*Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*), ezetimibem (studie IMPROVE-IT, SHARP) a nejnověji i studie s biologickou léčbou – PCSK9-inhibitory (evolocumab – studie FOURIER, alirocumab – studie ODDYSSEY OUTCOMES). Stejný vliv na pokles rizika ASKVO mělo i snížení LDL-c metodou ileálního bypassu (studie POSCH). Ve všech těchto studiích byl pokles rizika proporcionální poklesu LDL-c, podobně jako ve statinových studiích. Podrobnější informace ke všem výše uvedeným studiím jsou v originální práci. Tam lze nalézt také obrázek a graf, dokumentující závislost mezi velikostí poklesu LDL-c různými mechanismy (variantní alely, intervenční studie, prospektivní studie) a snížením rizika ICHS.

Výše uvedené intervenční studie a jejich metaanalýzy potvrdily zjištění z Mendelovsky randomizovaných studií, tedy že přínos ze snížení LDL-c nezávisí na mechanismu, jakým je LDL-c snížen. Výjimku mohou tvořit pouze některá farmaka, která sice snižují LDL-c, ale mají takové nežádoucí účinky, které riziko ASKVO jiným mechanismem zvyšují. Benefit snížení LDL-c tím může být znehodnocen. Příkladem jsou např. estrogeny, nověji pak léky ze skupiny inhibitorů CETP (torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib, anacetrapib). Jejich dominantním farmakologickým účinkem není snížení LDL-c, ale zvýšení HDL-c. V klinické studii s torcetrapibem (ILLUMINATE) se riziko ASKVO zvýšilo, protože nežádoucím účinkem tohoto léku byl vzestup krevního tlaku. Další dva CETP inhibitory (dalcetrapib a evacetrapib) neměly na riziko KVO žádný vliv (studie dal-OUTCOMES a studie ACCELERATE).

Úspěšná byla až nejnovější studie s anacetrapibem, jehož přidání k atorvastatinu u osob v sekundární prevenci vedlo ke snížení rizika koronárních příhod o 9 % (studie REVEAL). Z výsledků této studie ale vyplývá, že snížení koronárních příhod bylo dáno především poklesem LDL-c, non HDL-c a apoB (snížení o cca 18 %), nikoliv vzestupem HDL-cholesterolu.

Kritéria pro kauzalitu mezi LDL-c a ASKVO

Vztah mezi koncentrací LDL-c a ASKVO splňuje všechna kritéria pro kauzalitu (podrobnosti k jednotlivým kritériím kauzality jsou v tabulce v originální práci). Všechny typy výše jmenovaných klinických studií prokazují konzistentní (a kauzální) log-lineární asociaci mezi rozsahem expozice LDL-c a následným rizikem ASKVO; riziko ASKVO narůstá také s délkou trvání této expozice. Důkazy pro to, že LDL způsobuje ASKVO, a že snížení LDL riziko ASKVO snižuje, jsou nezpochybnitelné.

Důkazy pro to, že účinek expozice LDL na ASKVO je kumulativní

Mendelovsky randomizované studie mimo jiné prokázaly, že dlouhodobá (celoživotní) expozice snížené hladině LDL-c je sdružena s přibližně třikrát větším snížením rizika ASKVO na jednotku poklesu LDL-c, než kratší expozice snížené hladině LDL-c dosažená léčbou ve statinových studiích (u osob zařazovaných do intervenčních studií byl proces rozvoje AS nastartován již před zahájením intervence). Kauzální vliv LDL na riziko ASKVO je tedy dán nejen absolutní koncentrací LDL, ale také dobou expozice vůči LDL. Je-li tedy vztah mezi LDL a rizikem ASKVO nejen kauzální, ale i kumulativní, znamená to následující: časnější zahájení terapie ke snížení LDL-c, než je nyní doporučováno, může znamenat větší snížení celoživotního rizika ASKVO, než jakého bylo dosaženo v kratších randomizovaných klinických studiích. Aproximací z velikosti poklesu rizika ASKVO v závislosti na době trvání snížení LDL-c lze dospět k následující závislosti: zatímco 5 let trvající intervence snižující LDL-c o 1 mmol/l snižuje riziko ASKVO o 20–25 %, léčba trvající 40 let sníží toto riziko o 50–55 %.

Vliv jiných rizikových faktorů na kauzální účinek LDL na riziko ASKVO

Se zvýšeným rizikem ASKVO je asociována i řada dalších rizikových faktorů, včetně zvýšeného systolického krevního tlaku, diabetu a kouření. Mendelovsky randomizované studie prokázaly, že snížení LDL-c má na snížení rizika ASKVO velmi konzistentní a proporcionální vliv, a to napříč přítomností ostatních rizikových faktorů. Jinými slovy snížení LDL-c o stejnou konkrétní hodnotu je sdruženo se stejným snížením relativního rizika ASKVO bez ohledu na

to, zda jsou nebo nejsou přítomny další rizikové faktory. Protože však osoby s dalšími rizikovými faktory mají větší výchozí absolutní riziko ASKVO, stejný pokles relativního rizika u nich znamená větší pokles rizika absolutního než u osob s nižším výchozím rizikem. Důležitým krokem před nasazením LDL-c snižující léčby je proto identifikace osob, které budou ze snížení LDL-c profitovat nejvíce (v současné době kategorizace do 4 skupin rizika: velmi vysoké, vysoké, střední, nízké - viz odborná doporučení) (6). Ke kategorizaci rizika může v blízké budoucnosti přispět i genetické skórování, cílené na reakci cévní stěny na přítomnost LDL. Na výchozím riziku se totiž (kromě již zmíněných aditivních RF) podílejí i geny, které ovlivňují vlastnosti arteriální intimy z hlediska její schopnosti zadržovat LDL, ovlivnit rychlost rozvoje zánětu v cévní stěně či oxidativní modifikaci LDL. To vše ve svém důsledku ovlivňuje rychlost tvorby AS plátu a jeho náchylnosti k ruptuře, takže i u osob se stejnou hladinou LDL-c může být odlišná rychlost rozvoje aterosklerózy a tím i ASKVO. Z hlediska posuzování rizika ASKVO jsou tedy důležité nejen alelické varianty genů ovlivňující hladinu LDL, ale také alelické varianty genů, kódujících komponenty arteriální stěny. Tato hypotéza je v souladu s výsledky metaanalýz statinových studií které prokázaly, že pacienti v nejvyšším tercilu rizika, posuzovaného podle uvedeného genetického skórování, měli větší pokles rizika ASKVO na 1 mmol snížení LDL-c než pacienti v nejnižším tercilu (7). Identifikace genetických a dalších faktorů, které zvyšují pravděpodobnost retence LDL v intimě arteriální stěny, nám tak může pomoci v nalezení osob nejvíce citlivých ke škodlivému účinku LDL, které mohou z terapie snižující LDL-c nejvíce profitovat.

Doporučení pro terapii

Terapeutický přístup k léčbě pacientů s dyslipidemií by měl vycházet z následujících skutečností:

- a) LDL-c má na riziko ASKVO účinek jak kauzální, tak i kumulativní
- b) poklesu mortality a morbidit na ASKVO dosáhneme snížením LDL-c takovými mechanismy, které zvyšují (až již přímo, nebo nepřímo) počet jaterních LDL-receptorů: statiny, PCSK9-inhibitory, ezetimib, žlučové sequestranty, ileální bypass.
- c) snížení LDL-c o 1 mmol/l vede ke konstantnímu poklesu relativního rizika velkých ASKVO o 22 %
- d) Absolutní hodnota poklesu rizika ASKVO při úspěšné terapii je dána výchozí hodnotou rizika ASKVO, počáteční hladinou LDL-c před léčbou, absolutní velikostí poklesu LDL-c při léčbě a dobou trvání hypolipidemické terapie.

Text bude uveřejněn také v časopise *Vnitřní lékařství*.

LITERATURA

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017.
2. Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Sarwar N et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
3. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-1839.
4. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease A Mendelian Randomization Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 2631-2639.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207-274.
7. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015; 385: 2264-2271.

Glifloziny: současnost a budoucnost

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

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

Souhrn

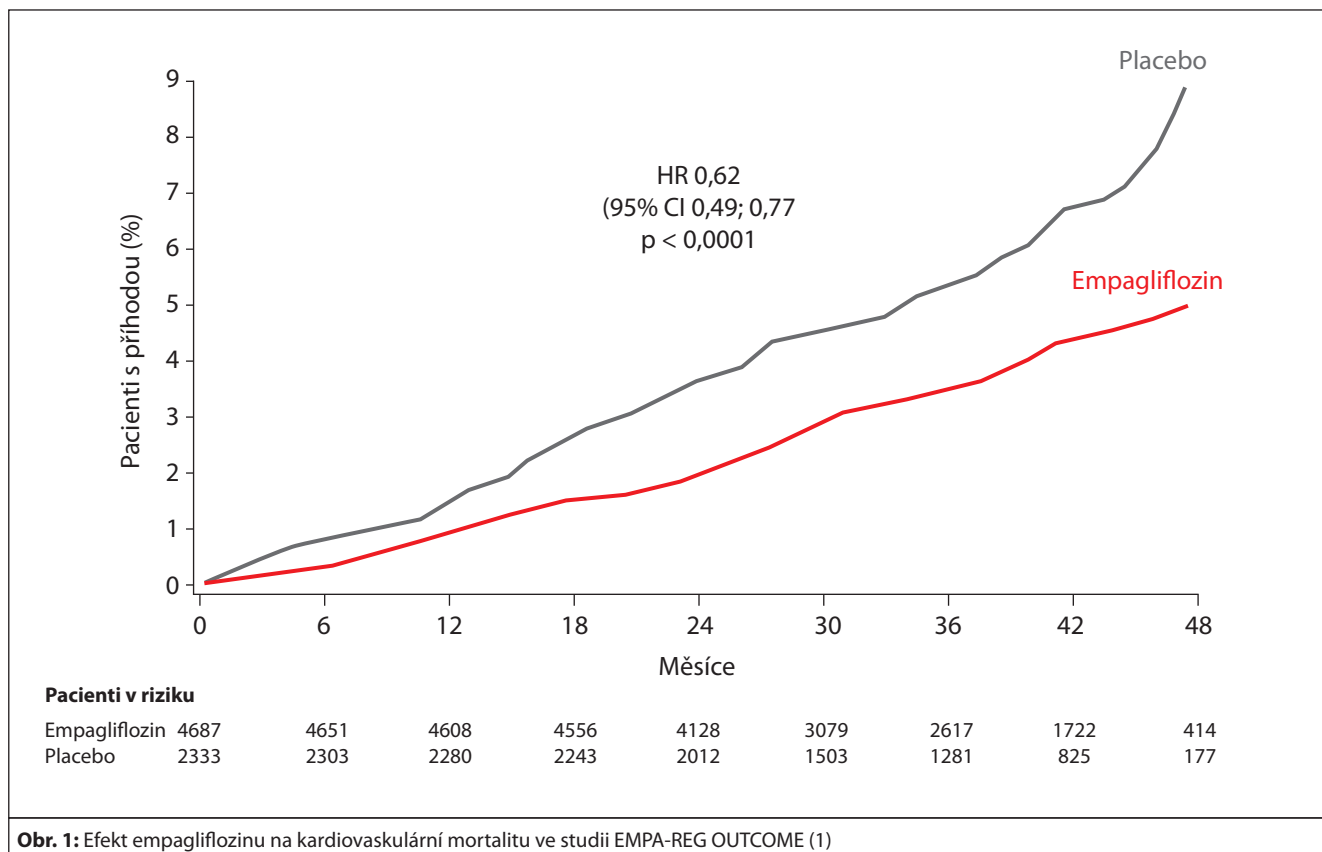
Glifloziny jsou jednou z nejperspektivnějších skupin antidiabetik. K jejich úspěšnosti přispívají především výsledky kardiovaskulárních studií, kde zejména empagliflozin ukázal významný efekt na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, srdečního selhání a renálních komplikací diabetu. Částečně podobné výsledky ukázal canagliflozin, ale za významného zvýšení rizika amputací dolních končetin. Těmto výsledkům odpovídá vývoj celkového celosvětového trhu s glifloziny. Absolutně vzestup o desítky procent ročně. V podílu na trhu se logicky dostává na první místo empagliflozin. Budoucnost použití gliflozinů je také u nediabetiků se srdečním selháním, u nediabetiků s onemocněním ledvin a u diabetiků 1. typu. Zda tomu tak bude, ukáží probíhající studie zaměřené na jiné pacienty než diabetiky 2. typu.

Klíčová slova: glifloziny, antidiabetika, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, kardiovaskulární benefity

Úvod

Diabetologie zaznamenala v posledních letech velmi rychlý vývoj. Každý rok se dozvídáme nové informace nejen o antidiabetikách, ale i o možných patofyziologických mechanismech, které souvisejí buď přímo s diabetem, nebo s jeho komplikacemi. V současnosti se tento patofyziologický výzkum orientuje především směrem ke kardiovaskulárním (KV) komplikacím. Mohou za to výsledky kardiovaskulárních bezpečnostních studií s glifloziny, které byly v posledních 3 letech publikovány. Nejdéle známe data empagliflozinu, dále pak canagliflozinu a ještě čekáme na výsledky dapagliflozinu a sotagliflozinu. Výsledky těchto studií (tedy hlavně výsledky

empagliflozinu) již také velmi rychle ovlivnily současný přístup k léčbě diabetu 2. typu směrem od prostého snížení glykemie ke komplexnímu přístupu, tj. snížení glykemie spolu se snížením KV morbidity a mortality a mimo diabetologické doporučené postupy po celém světě, ovlivnily také doporučení Evropské kardiologické společnosti. Nový přístup je třeba okamžitě aplikovat do praxe, protože pokud bychom tak nečinili, mohli bychom naše pacienty zcela zbytečně vystavit riziku předčasného úmrtí následkem kardiovaskulárních příhod, které jsou u pacientů s diabetem 2. typu stále nejčastější příčinou úmrtí.



Obr. 1: Efekt empagliflozinu na kardiovaskulární mortalitu ve studii EMPA-REG OUTCOME (1)

Vliv gliфлоzinů na kardiovaskulární a renální příhody

Empagliflozin a studie EMPA-REG OUTCOME

Výsledky kardiovaskulární studie empagliflozinu byly prezentovány na kongresu EASD ve Stockholmu v roce 2015. Empagliflozin prokázal u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým KV rizikem mimo KV bezpečnosti i významný KV benefit snížením rizika složeného KV cíle 3P-MACE (KV smrt, nefatální IM a nefatální CMP) o 14 % (1). V rámci MACE došlo především ke snížení rizika KV mortality o celých 38 % /Obr. 1 (1)/, což byl (a vlastně stále je) výsledek, který žádný jiný lék neprokázal. Současně se snížením KV mortality bylo pozorováno i významné snížení rizika celkové mortality o 32 % a významné snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %. V roce 2016 byly zveřejněny také renální výsledky empagliflozinu ze stejné studie, které ukázaly, že empagliflozin není jen KV protektivní lék, ale také renoprotektivní lék. U pacientů, kterým byl ke standardní léčbě přidán empagliflozin, došlo ve srovnání s placebem ke snížení rizika různých renálních příhod v rozmezí 38–55 %, opět signifikantně (2). Navíc u pacientů léčených empagliflozinem došlo během studie k minimálnímu snížení hodnoty glomerulární filtrace na rozdíl od pacientů léčených standardní léčbou. Tyto výsledky byly dosaženy na populaci pacientů s diabetem, kteří odpovídají pacientům léčených v ambulancích diabetologů i kardiologů, jak ukázal nedávno provedený průzkum v ambulancích diabetologů a kardiologů v ČR (3). Ve studii EMPA-REG OUTCOME tvořili nejčtenější skupinu diabetici s některou z forem ischemické choroby srdeční (1). Průzkum v ambulancích ukázal, že i diabetologové a kardiologové mají ve svých ambulancích největší zastoupení diabetiků s ischemickou chorobou srdeční, výsledky studie lze tedy velmi dobře aplikovat na pacienty v běžné praxi. V řeči čísel to znamená, že léčba diabetika 2. typu ve vysokém KV riziku empagliflozinem po dobu 3 let dokáže prodloužit život 1 z 39 pacientů

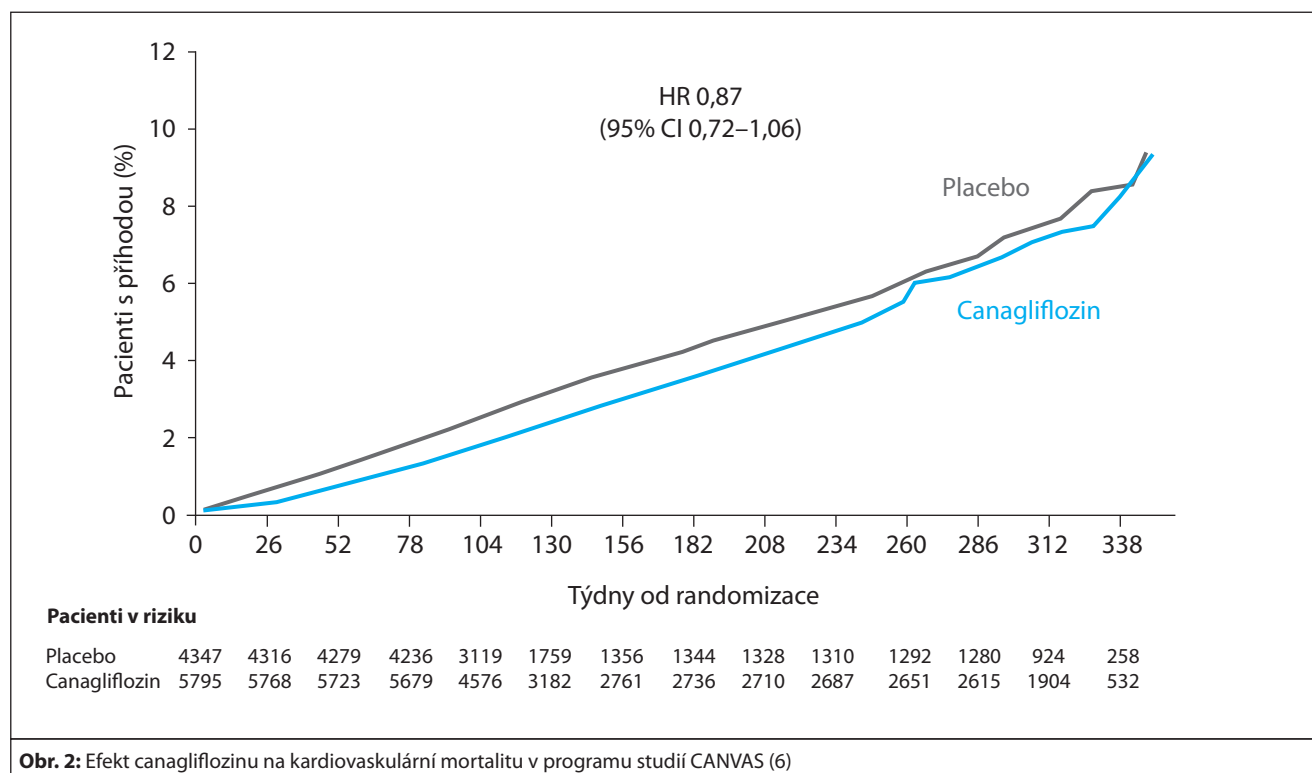
(1), který by jinak při standardní léčbě zemřel. Pro ilustraci – léčba ramipilem po dobu 5 let ochrání před předčasným úmrtím 1 z 56 pacientů [4] a při léčbě simvastatinem je to 1 ze 30 pacientů při léčbě trvající 5,4 roku [5].

Canagliflozin a program CANVAS

Výsledky kardiovaskulární studie canagliflozinu byly publikovány v roce 2017. Ještě před prezentací KV výsledků programu CANVAS vydala americká FDA tzv. boxed warning (tj. varování, které je nutné uvádět v příbalové informaci léku) o významném zvýšení rizika amputací na dolních končetinách při léčbě canagliflozinem.

Program CANVAS zahrnoval dvě studie, studii CANVAS a CANVAS-R. Studie CANVAS byla čistě KV bezpečnostní studií, u které ale bylo v průběžné analýze zjištěno numericky vyšší riziko KV příhod, a protože byla tato *interim* analýza zveřejněna, bylo autoritami požadováno zahájení druhé studie, tedy studie CANVAS-R, která byla primárně renální, ale měla i kardiovaskulární cíl. Stanovení KV bezpečnosti canagliflozinu proběhlo na základě sloučení kardiovaskulárních příhod z těchto dvou studií.

Kardiovaskulární efekt canagliflozinu byl také hodnocen pomocí 3P-MACE (KV smrt, nefatální IM a nefatální CMP). Canagliflozin prokázal KV bezpečnost a snížení rizika 3P-MACE o 14 %. Nedošlo však k významnému ovlivnění žádné ze složek 3P-MACE včetně KV mortality (HR 0,87; 95% CI, 0,72–1,06) (6) (Obr. 2). Zároveň nedošlo ani k významnému snížení celkové mortality (HR 0,87; 95% CI, 0,74–1,01) (6). Analýza podskupin pacientů s KV onemocněním i bez přítomného KV onemocnění ukázala, že KV i celková mortalita nebyla významně ovlivněna u pacientů bez manifestního KV onemocnění, ale ani u pacientů s již manifestním KV onemocněním (7). Menší rizikovost populace v programu CANVAS tudíž neovlivnila neutrální efekt canagliflozinu na KV mortalitu a celkovou mortalitu. Nejtvrďší cíle, tedy KV a celková mortalita



Obr. 2: Efekt canagliflozinu na kardiovaskulární mortalitu v programu studií CANVAS (6)

nebyly při léčbě canagliflozinem významně ovlivněny na rozdíl od empagliflozinu, kde došlo k významnému snížení o 38 %, resp. o 32 %.

U canagliflozinu byl také hodnocen efekt na srdeční selhání, resp. riziko hospitalizací pro srdeční selhání. Snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání bylo u canagliflozinu srovnatelné s empagliflozinem. Podobně i u renálních cílů, které však byly u canagliflozinu a empagliflozinu trochu rozdílné, došlo k srovnatelnému poklesu rizika jejich vzniku.

Dlouhodobá bezpečnost gliflozinů

Empagliflozin

Ve studii EMPA-REG OUTCOME byl na velkém počtu pacientů, kteří byli sledováni déle než 3 roky, potvrzen bezpečnostní profil empagliflozinu známý již z registračních studií. Bezpečnost empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME byla srovnatelná s placebem (resp. došlo k významně nižšímu výskytu nežádoucích příhod (1) a mimo již známého mírně zvýšeného výskytu genitálních infekcí (cca o 5 % ve srovnání s placebem) nebyl pozorován žádný nový bezpečnostní signál. Souhrnná bezpečnostní analýza všech studií, které byly s empagliflozinem provedeny, prokázala srovnatelný výskyt všech nežádoucích příhod s výjimkou již zmíněných genitálních infekcí. Výskyt zlomenin, tromboembolických příhod, amputací dolních končetin a diabetických ketoacidóz byl srovnatelný [8].

Canagliflozin

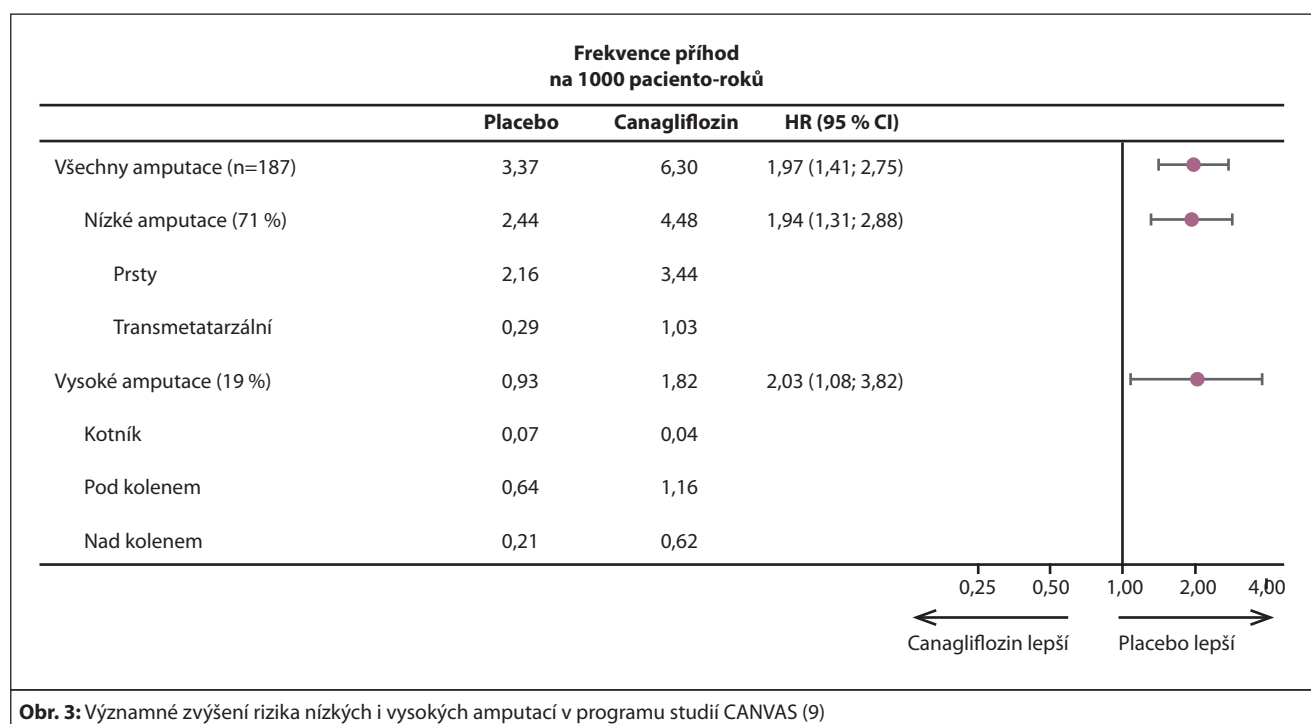
Program CANVAS také poskytl důležité informace k bezpečnosti canagliflozinu. Celkový výskyt nežádoucích příhod byl srovnatelný s placebem a i zde bylo vyšší riziko genitálních infekcí. Došlo však také k významnému zvýšení rizika zlomenin (HR = 1,26; 95% CI, 1,04–1,52), osmotické diurézy (HR = 1,44; 95% CI, 1,09–1,90) a volumové deplece (HR = 2,80; 95% CI, 2,06–3,81). Nejvíce, téměř dvojnásobně, byl zvýšen výskyt amputací (HR = 1,97; 95% CI, 1,41–2,75) (6), a to jak nízkých, tak i vysokých (Obr. 3).

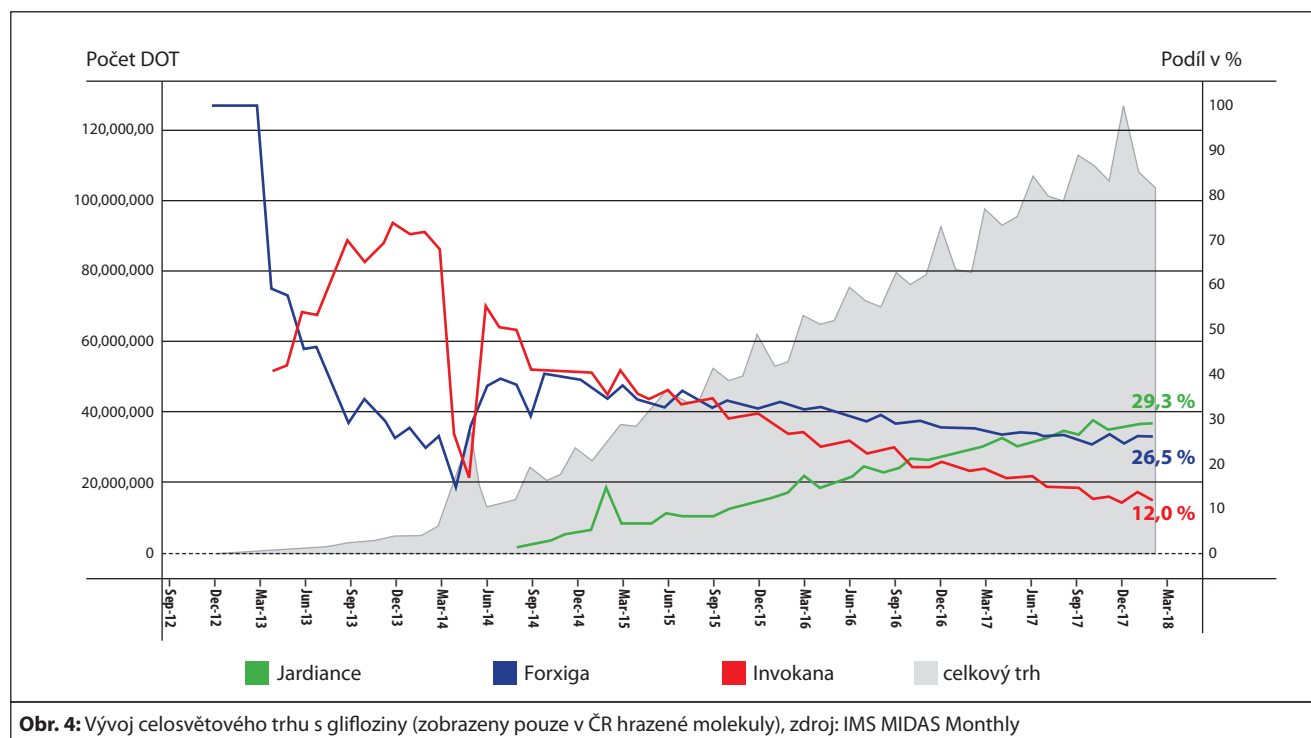
Významně zvýšený výskyt amputací byl pozorován v obou, na sobě nezávislých studiích programu CANVAS s odlišnými populacemi pacientů, což téměř vylučuje skutečnost, že by se jednalo o náhodný jev.

Současný pohled na glifloziny

Glifloziny se již staly jednou z možností volby v terapeutickém algoritmu po metforminu. Jejich používání celosvětově roste a i v ČR je vidět nárůst, i když ne tak výrazný, jako v jiných částech vyspělého světa. Aktuálně je nejvíce používán empagliflozin (Jardiance), dále pak dapagliflozin (Forxiga) a canagliflozin (Invokana). Jak je vidět na Obr. 4, dapagliflozin a canagliflozin ztrácejí na úkor většího používání empagliflozinu (9), což dává z pohledu prokázaných benefitů empagliflozinu při současném potvrzeném bezpečnostním profilu smysl.

Bohužel se v současnosti setkáváme ze strany některých kolegů lékařů s bagatelizací tohoto rizika ve snaze obhájit používání canagliflozinu u pacientů s diabetem. Zaznívají například argumenty typu malého absolutního počtu případů amputací v programu CANVAS. Je však třeba si uvědomit 2× vyšší riziko při větším počtu léčených pacientů znamená pořád stejné dvojnásobné zvýšení rizika amputací, tedy výrazně vyšší absolutní počet pacientů ohrožených amputací při užívání canagliflozinu. Je zřejmé, že každá amputace zcela zásadním způsobem ovlivní další život nejen postižené osoby, ale i osob v jejím okolí. Práce, které se zabývaly hodnocením kvality života osob před amputací a po amputaci, ukázaly, že pacienti vidí zcela zásadní rozdíl v kvalitě života před a po amputaci dolní končetiny a to nejen z hlediska svých pracovních či volnočasových aktivit, ale i základních denních činností (10, 11). Zdravotní péče o pacienty po amputaci je velmi komplexní a nákladná (rehabilitace, protetické pomůcky, psychická podpora atd.) a jen v zanedbatelném množství případů vede k minimalizaci rozdílů v kvalitě života před a po amputaci končetiny. Je tedy správné a obhajitelné volit lék, u kterého bylo prokázáno dvojnásobné zvýšení rizika amputací dolních





končetin, když máme k dispozici lék ze stejné skupiny, který nejenže nezvyšuje riziko amputací, ale navíc má jasně prokázaný KV benefit? Výše uvedený graf s celosvětovým vývojem používání gliflozinů nám dává jasnou odpověď.

Budoucnost gliflozinů

Kardiovaskulární benefit u diabetiků

Jak již bylo zmíněno výše, dva ze tří u nás dostupných gliflozinů již mají dokončené KV bezpečnostní studie a ačkoli v primárním sledovaném cíli (3P-MACE) dopadly srovnatelně, dílčí výsledky se liší. Empagliflozin snížil KV i celkovou mortalitu spolu s rizikem hospitalizací pro srdeční selhání a rizikem renálních příhod, zatímco canagliflozin významně neovlivnil KV ani celkovou mortalitu, snížil však riziko hospitalizace pro srdeční selhání a riziko renálních příhod. Na konci září 2018 vyšla tisková zpráva, ve které bylo uvedeno, že dapagliflozin (tedy třetí zástupce skupiny gliflozinů v ČR) splnil ve studii DECLARE-TIMI 58 primární cíl studie a prokázal KV bezpečnost, tedy srovnatelný efekt ve srovnání s placebem na složený KV cíl (3P-MACE). (19) Mnohokrát zmiňovaný *class* efekt gliflozinů se stále týká jen efektu na glykemii, hmotnost a krevní tlak, kde všichni 3 zástupci prokázali účinné a srovnatelné snížení zmíněných parametrů. Rozdíly byly zcela patrné při hodnocení efektu na KV či celkovou mortalitu, kde KV studie 2 zástupců ukázaly v tomto směru odlišné výsledky (empagliflozin snížil riziko mortality, canagliflozin mortalitu neovlivnil) a stejně tak v bezpečnostním profilu (canagliflozin dvojnásobně zvýšil riziko amputací, empagliflozin neměl na riziko amputací žádný efekt). Podrobnější data ke KV výsledkům dapagliflozinu v době přípravy tohoto článku nebyla známa, avšak byla potvrzena bezpečnost (19), tj. ani u dapagliflozinu (stejně jako dříve u empagliflozinu) nebylo pozorováno zvýšení rizika amputací dolních končetin, na rozdíl od již zmíněného zvýšení rizika u canagliflozinu.

Kardiovaskulární benefit u nediabetiků

Na základě výsledků KV bezpečnostních studií u diabetiků jsou nyní v běhu studie hodnotící efekt empagliflozinu a také dapagliflozinu na srdeční selhání a mortalitu u pacientů se srdečním selháním, a to s diabetem i bez diabetu.

Empagliflozin je hodnocen v programu s názvem EMPEROR, který zařazuje pacienty s chronickým srdečním selháním se zachovalou nebo se sníženou ejekční frakcí. Celkem bude do programu EMPEROR zařazeno 7 000 pacientů (12, 13). Dobrou zprávou je, že Česká republika je v programu EMPEROR hojně zastoupena. Kromě programu EMPEROR běží s empagliflozinem také program EMPERIAL, který na cca 600 pacientech s chronickým srdečním selháním (opět se zachovalou nebo se sníženou ejekční frakcí) hodnotí změnu kvality života a fyzické aktivity (pomocí 6minutového testu chůze) po 12 týdnech léčby empagliflozinem (14, 15). Poslední ze studií u pacientů se srdečním selháním je studie EMPA-VISION, která hodnotí vliv podávání empagliflozinu na metabolismus a fyziologii srdečního svalu pomocí magnetické rezonance (16). Dapagliflozin u pacientů se srdečním selháním je hodnocen ve studii DAPA-HF, kde je zařazeno 4500 pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (17). Výsledky studií u pacientů se srdečním selháním by měly být k dispozici v letech 2019–2020.

Další možné terapeutické využití gliflozinů

Možný pozitivní vliv gliflozinů na srdeční selhání u diabetiků už spustil testování i u pacientů bez diabetu. Empagliflozin a canagliflozin ukázaly další pozitivní vlastnosti gliflozinů v ovlivnění renálních funkcí. I to vedlo k otázce, zda by se mohl tento efekt projevit i u pacientů s postižením ledvin, ale bez diabetu. Jestli tomu tak je, bude zjišťovat studie EMPA-KIDNEY, kde bude zařazeno 5000 pacientů s chronickým onemocněním ledvin, ale bez diabetu 2. typu. Výsledky bychom měli znát v roce 2022 (18).

Kromě vlivu na komorbiditu se glifloziny testují i v léčbě diabetu 1. typu, kde mohou snížit potřebu inzulínu a snížit glykemickou variabilitu, která také významně přispívá ke zvýšení rizika dlouhodobých komplikací diabetu. Výsledky studií s empagliflozinem budou prezentovány na kongresu EASD 2018 v Berlíně.

Závěr

Glifloziny (inhibitory SGLT2) prokázaly významnou účinnost na snížení glykémie, hmotnosti a krevního tlaku u pacientů s diabetem 2. typu, a proto jsou v současnosti jednou z možností volby po metforminu. Jak ukázal průzkum v ambulancích českých a moravských diabetologů a kardiologů, pacienti s diabetem mají velmi často také KV komorbiditu, především ischemickou chorobu srdeční. Právě tito pacienti jsou ohroženi předčasným úmrtím v důsledku KV příčin, a to i přes nejlepší dostupnou léčbu, kterou jim dnes můžeme poskytnout. A přesně u těchto pacientů dokáže empagliflozin na základě důkazů *evidence-based medicine*

významně snížit KV a celkovou mortalitu a oddálit tak předčasné úmrtí. Empagliflozin a také canagliflozin mají pozitivní data u srdečního selhání (snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání) a u renálních příhod (snížení rizika vzniku nebo progresu renálního poškození). U canagliflozinu je však významným bezpečnostním signálem dvojnásobné zvýšení rizika amputací, které vedou ke zcela zásadní změně kvality života. Dapagliflozin prokázal podle nedávno zveřejněné tiskové zprávy KV bezpečnost, srovnatelný efekt s placebem a na detailnější výsledky si budeme muset ještě počkat.

Glifloziny se ukázaly jako perspektivní skupina léků nejen v diabetologii, ale stále více se jeví, že se budou dostávat i do jiných oblastí medicíny, především kardiologie a pravděpodobně i nefrologie. Jejich potenciál je nutné co nejdříve naplno využít, abychom dokázali snížit nejen glykémii, ale (díky použití empagliflozinu) i mortalitu pacientů s diabetem 2. typu a v budoucnu snad i pacientů bez diabetu.

LITERATURA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
3. Svačina S. Co ukázaly výsledky průzkumu DEKODER. *Medical Tribune*. 2018, ročník XIV, číslo 17:B6-B7.
4. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
7. David R. Matthews. The CANVAS Program. Implications for Clinical Practice. Prezentováno na 77. Kongresu Americké diabetické asociace (ADA), 9.-13. června 2017, San Diego, Kalifornie.
8. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther*. 2017 Jul;34(7):1707-1726. doi: 10.1007/s12325-017-0573-0. Epub 2017 Jun 19.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925 (supplementary appendix).
10. Angelová, Pavla, 2013. Kvalita života nemocných po amputaci dolní končetiny [online]. Hradec Králové [cit. 2018-08-24]. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/we-bapps/zpp/detail/128399/>. Bakalářská práce. Vedoucí práce Jiří Mareš.
11. Němečková, Lucie, 2017. Kvalita života pacientů před a po amputaci dolní končetiny [online]. Hradec Králové [cit. 2018-08-24]. Dostupné z: <http://digilib.k.utb.cz/handle/10563/40185>. Bakalářská práce. Vedoucí práce Jarmila Verešová.
12. EMPagliflozin outcome tRIal in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951?term=empagliflozin&rank=2>. [cit. 2018-08-24].
13. EMPagliflozin outcome tRIal in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977?term=empagliflozin&rank=1>. [cit. 2018-08-24].
14. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeaRt Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) (EMPERIAL – preserved). Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406?term=EMPERIAL&rank=1>. [cit. 2018-08-24].
15. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeaRt Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) (EMPERIAL – reduced). Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448419?term=EMPERIAL&rank=2>. [cit. 2018-08-24].
16. EMPA-VISION: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Mechanistic Cardiac Magnetic Resonance Study to Investigate the Effects of Empagliflozin Treatment on Cardiac Physiology and Metabolism in Patients With Heart Failure. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03332212?cond=EMPA+VISION&rank=1>. [cit. 2018-08-24].
17. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (Dapa-HF). Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>. [cit. 2018-08-24].
18. A Multicentre International Randomized Parallel Group Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial of EMPagliflozin Once Daily to Assess Cardio-renal Outcomes in Patients With Chronic KIDNEY Disease. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110?term=empagliflozin&cond=nephropathy&rank=2>. [cit. 2018-08-24].
19. Farxiga achieved a positive result in the Phase III DECLARE-TIMI 58 trial, a large cardiovascular outcomes trial in 17,000 patients with type-2 diabetes. Dostupné na: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html>. [cit. 2018-09-25].

Ezetimib v éře přicházejících PCSK-9 inhibitorů

MUDr. Michaela Šnejdrová, Ph.D., prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Souhrn

Postavení ezetimibu v portfoliu dostupné hypolipidemické léčby je velmi specifické. Zatímco přístup pacientů k léčbě ezetimibem je veskrze uniformní a pozitivní (ezetimib je laickou veřejností vnímán mnohem lépe než médii demonizované statiny), lékařská veřejnost se dělí na dva tábory. Ti, kteří vidí v ezetimibu velmi dobrý prostředek k ovlivnění hypercholesterolemie, oceňují výhody kombinační terapie a s oblibou využívají ezetimib k léčbě pacientů, u kterých nelze dosáhnout maximální tolerovanou dávkou statinu cílových hodnot LDL cholesterolu (LDL-c) a na druhé straně ti, kteří se domnívají, že data „stojící za ezetimibem“ nejsou tak přesvědčivá jako data ze statinových studií, argumentují nedostatkem důkazů ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality. Následující sdělení si klade za cíl předložit souhrnná fakta o ezetimibu, jak z pohledu farmakokinetiky a dynamiky, tak z pohledu souhrnu klíčových ezetimibových studií.

Klíčová slova: ezetimib, kardiovaskulární riziko, dyslipidemie, PCSK9 inhibitory

Úvod

Ezetimib je selektivní inhibitor absorpce cholesterolu v kartáčovém lemu membrány enterocyty, který blokuje vstřebávání cholesterolu z potravy i ze žluče, aniž by bylo ovlivněno vstřebávání triglyceridů (TG) a vitamínů rozpustných v tucích. Ezetimib inhibuje transportní protein Niemann-Pick C1-like protein (NPC1L1), který je přítomen zejména v proximální části tenkého střeva a hraje v resorpci cholesterolu klíčovou úlohu. Bloádou vstřebávání cholesterolu enterocytem dochází ke snížení nabídky cholesterolu játrům s následnou upregulací LDL receptorů a zvýšeným vychytáváním LDL částic z plazmy. Přidáním ezetimibu se prohloubí účinek statinu o dalších více než 20 %, zatímco zdvojnásobením dávky statinu můžeme očekávat pokles LDL-c asi o 6 %. Ezetimib lze samozřejmě využít i v monoterapii, zvláště u pacientů s kompletní statinovou intolerancí, nicméně tento léčebný algoritmus ztrácí svou hlavní výhodu duální inhibice; je-li pouze zablokováno vstřebávání cholesterolu ve střevě, organismus se adaptuje zvýšenou nitrobuňčnou syntézou. Proto pokles LDL-c při monoterapii ezetimibem nedosahuje většinou ani 15 %, ostatní lipidové parametry jsou ovlivněny jen minimálně. Uvedené skutečnosti odrážejí průměrný účinek ezetimibu na ovlivnění lipidového profilu, nicméně existují pacienti, u nichž je skutečný účinek ezetimibu výrazně menší či naopak větší. Na jedné straně stojí jedinci, u nichž je jednoznačně dominantním zdrojem LDL částic jejich nadprodukce játry, zde je efekt terapie ezetimibem spíše menší a můžeme naopak očekávat výraznější účinek statinové léčby. Na druhé straně existují pacienti, u nich statinová léčba nemá takové výsledky na ovlivnění lipidogramu, jaké bychom očekávali a kde přidání ezetimibu znamená výrazný posun k dosažení cílových hodnot (tzv. hyperabsorbéři) (1). Mezi pacienty, u kterých můžeme očekávat výraznější ovlivnění lipidogramu ezetimibem jsou například diabetici 2. typu. U těchto pacientů se ve střevě vstřebává více cholesterolu než u osob bez diabetu (2), kombinace statinu s ezetimibem je tedy ve snižování LDL cholesterolu efektivnější než u nediabetiků (3). Dále bylo

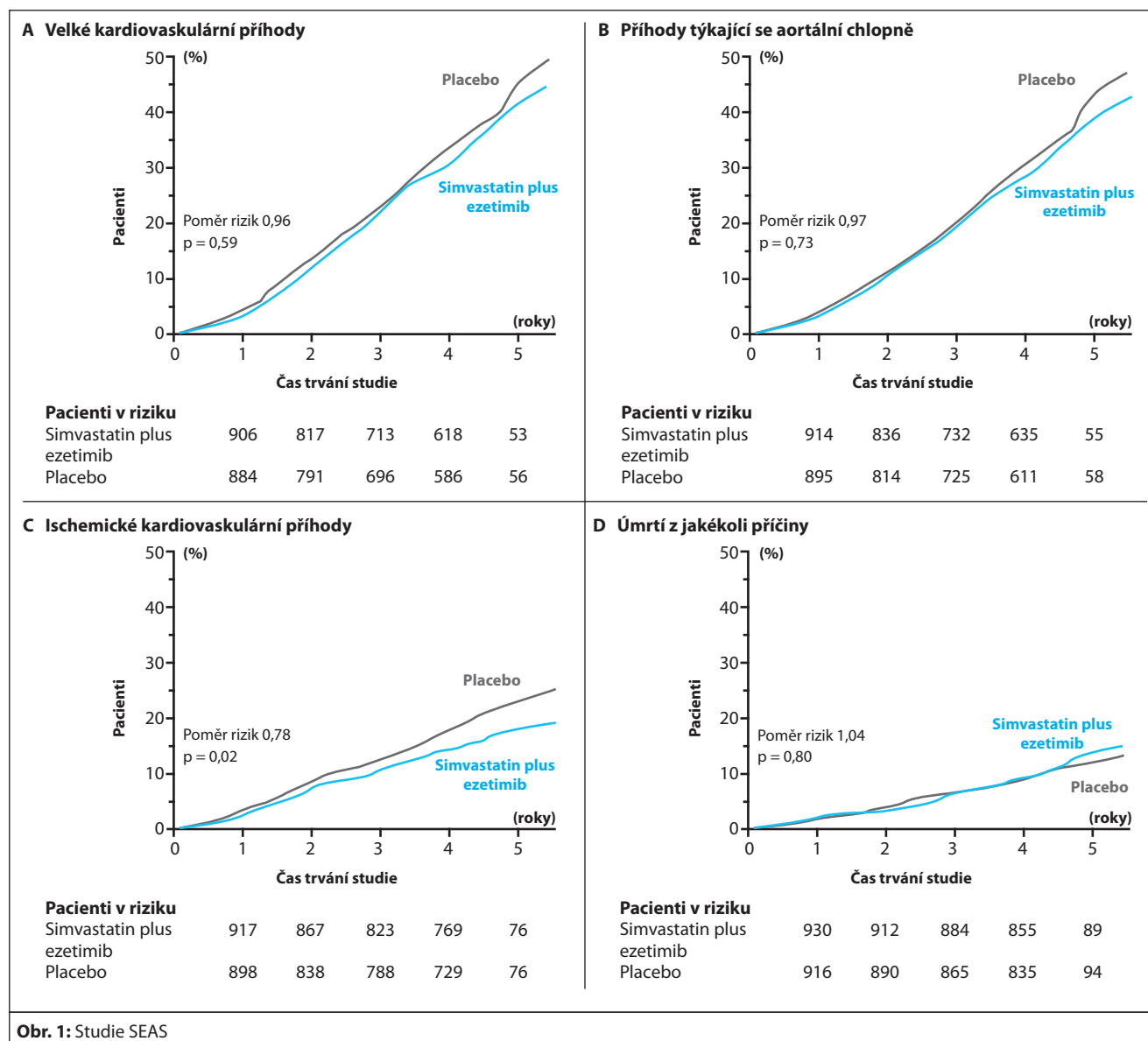
prokázáno, že ezetimib příznivě ovlivňuje diabetickou dyslipidémii a snižuje prodloužení postprandiální hyperlipémie (4).

Farmakokinetické poznámky

Ezetimib je ve střevě rychle vstřebáván enterocyty, kde je z více než 95 % glukuronidován na glukuronid ezetimibu, přičemž farmakologicky účinné jsou obě formy. Současný příjem potravy, s výjimkou velmi tučného jídla, nemá na vstřebávání ezetimibu vliv. Po průchodu portálním oběhem je v játrech vychytán a žlučí vyloučen do střeva, po absorpci dochází v cévní stěně k hydrolyze glukuronidu, vyloučení ezetimibu zpět do lumen střeva a po opětovném vstřebání se celý cyklus opakuje. Enterohepatální cyklus je zajištěn dlouhý účinek mateřské látky i jejího metabolitu a zejména jejich vysoká koncentrace v místě působení. Přibližně 80 % podaného ezetimibu se vyloučí stolicí, plazmatický poločas eliminace je vzhledem k enterohepatálnímu oběhu obtížné stanovit, odhaduje se na 20–22 hodin (5). Uvedená enterohepatální cirkulace je důvodem, proč není léčba ezetimibem doporučena u pacientů se středně závažnou a závažnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre > 7), u pacientů s mírnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre 5–6) lze ezetimib použít. Naopak významným pozitivem je možnost preskripce u pacientů s renální insuficiencí, včetně pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min/1,73 m² (6).

Klinické studie s ezetimibem

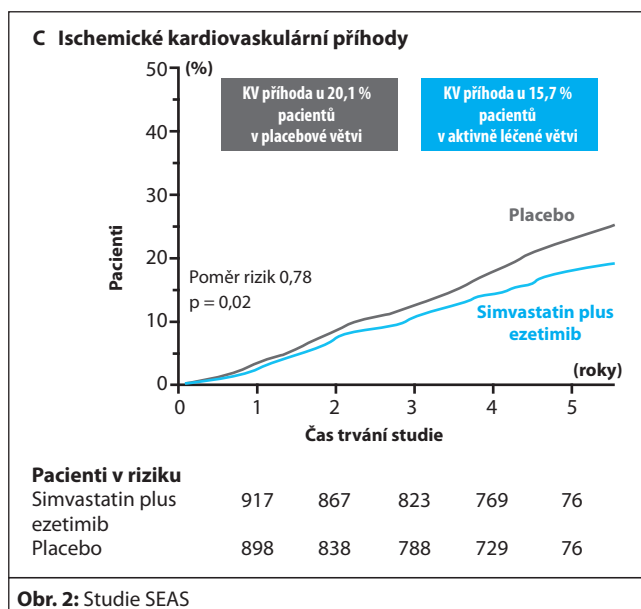
Se znalostí mechanismu působení není výrazný hypolipidemický efekt ezetimibu až tak překvapivý. Nicméně je potřeba připomenout, že hlavním důvodem hypolipidemické léčby není pouze dosažení arbitrárních cílových hodnot LDL-c a ostatních parametrů lipidového metabolismu, ale ovlivnění kardiovaskulárního rizika, resp. snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Proto jsou v souvislosti s ezetimibem často citovány pouze výsledky studie IMPROVE-IT, což ve smýšlení řady lékařů budí minimálně otázky, zdali nás skutečně výsledky jedné klinické studie (byť obrovské)



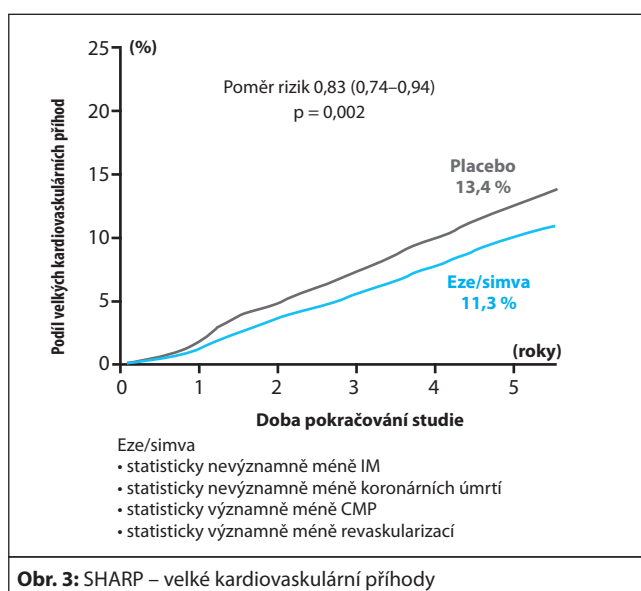
mají přesvědčit o vhodnosti preskripce ezetimibu. Než tedy zmíníme studii IMPROVE-IT, pojďme si připomenout studii menší, ale s neméně příznivými výsledky.

První z nich je studie SEAS (*The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*), zahrnující 1 873 pacientů ve věku 45–85 let s asymptomatickou lehkou až středně těžkou aortální stenózou. Některé společné rizikové faktory aortální stenózy a aterosklerózy (např. dyslipidemie), stejně jako podobnost histopatologických změn u aortální stenózy a aterosklerotických lézí (7, 8, 9) v minulosti vcelku očekávaně vedly k otázce, zdali by hypolipidemická léčba dokázala zmírnit progresi aortální stenózy a snížit potřebu aortálních náhrad. Efekt léčby samotnými statiny na progresi aortální stenózy byl sice prokázán v několika malých retrospektivních či srovnávacích studiích (10, 11), nicméně prospektivní randomizovaná studie efekt hypolipidemické léčby na progresi aortální stenózy neprokázala (12). Na základě těchto skutečností tedy studie SEAS nesrovnávala statin vs. kombinaci léčby statin + ezetimib, ale kombinaci léčby simvastatin + ezetimib vs. placebo. Součástí vyřazovacích kritérií proto byly mj. ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin a diabetes mellitus – tedy veškerá onemocnění, která by jinak byla indikací ke statinové léčbě. Primárním sledovaným cílem

byl výskyt velkých KV příhod (smrt z KV příčin, náhrada aortální chlopně, městnavé srdeční selhání jako výsledek progresu aortální stenózy, nefatální infarkt myokardu, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, CABG, PCI nebo nehemoragická CMP). Sekundárními sledovanými cíli pak byly příhody vyplývající z tíže aortální stenózy (náhrada aortální chlopně, městnavé srdeční selhání jako výsledek progresu aortální stenózy, smrt z KV příčin) a ischemické KV příhody (smrt z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, CABG, PCI nebo nehemoragická CMP). Vcelku očekávaně došlo k výraznému poklesu LDL cholesterolu v aktivně léčené větvi (simvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg) o 61,3 %, průměrný LDL cholesterol v této větvi po 8 týdnech studie klesl na 1,36 mmol/l. Nebyl zaznamenán statisticky významný pokles v kompozitním primárním endpointu (ischemické příhody + příhody vyplývající z progresu aortální stenózy), stejně tak nebyl zaznamenán statisticky významný pokles příhod vyplývajících ze samotného onemocnění aortální chlopně. Jistě ale stojí za zmínku, že výskyt ischemických kardiovaskulárních příhod klesl o významných 22 % (HR 0,78, 95% CI, 0,63–0,97; p=0,02), zejména pak signifikantní snížení potřeby implantace aortokoronárního bypassu (CABG, HR 0,68, 95% CI, 0,5–0,93; p=0,02) (13).



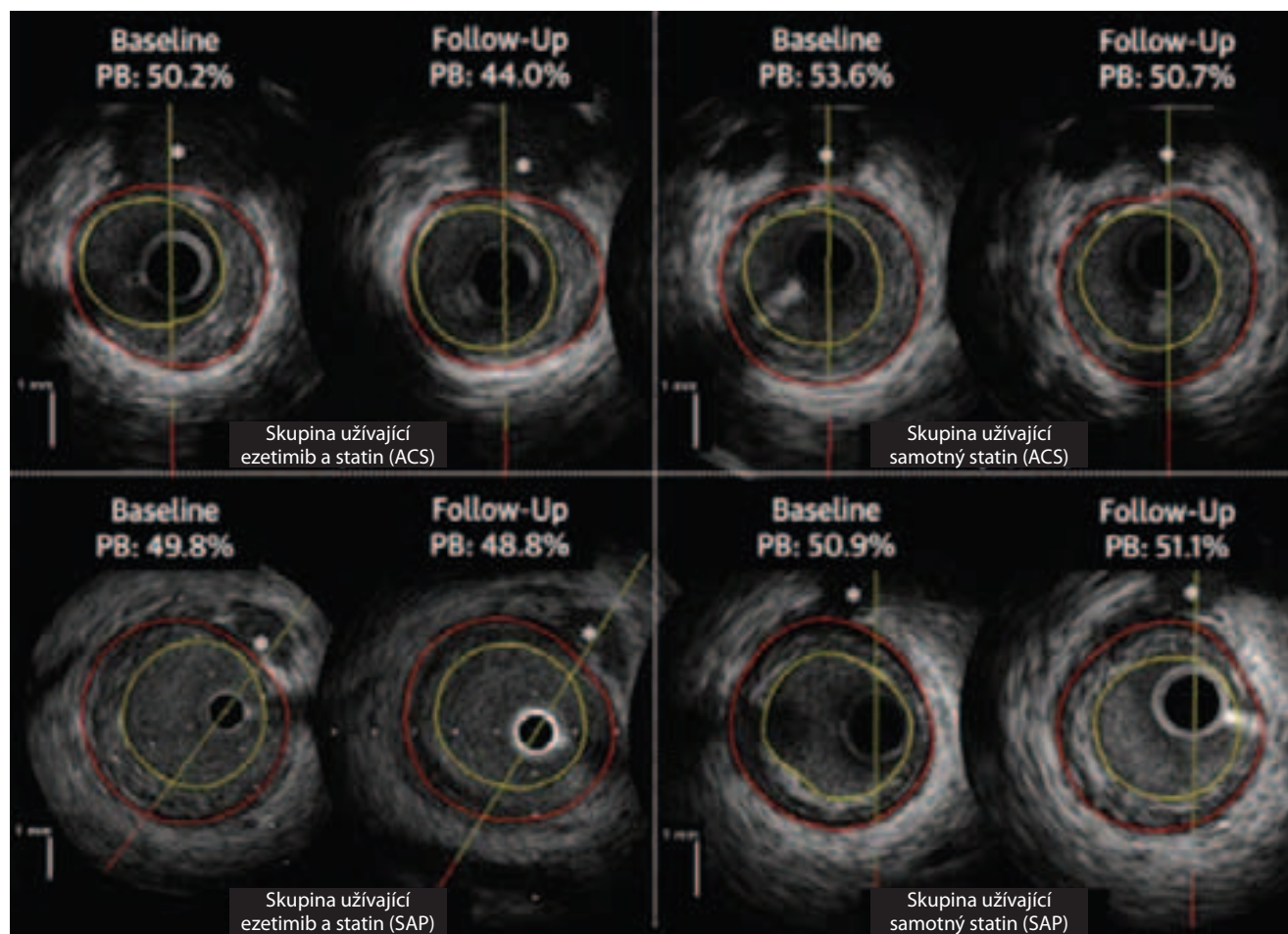
Za podrobnější zmínku stojí jistě výsledky studie SHARP, ve které bylo sledováno více než 9 000 pacientů s chronickou renální insuficiencí (více než třetina z nich již byla v dialyzačním programu), nicméně dosud bez anamnézy infarktu myokardu či koronární revaskularizace. Podobně jako ve studii SEAS tedy mohla být srovnávána aktivně léčená skupina se skupinou placebovou, pacienti byli randomizováni v poměru 4 : 1 : 4 k léčbě simvastatinem 20 mg s ezetimibem 10 mg vs. simvastatinem 20 mg vs. placebo, po roce studie pak byli pacienti simvastatinové větve rozděleni mezi kombinaci simvastatin+ezetimib a placebovou skupinu (k ozřejmění bezpečnosti přidání ezetimibu k již zavedené terapii simvastatinem). Duální hypolipidemická terapie ve studii SHARP vedla k 17 % redukci ve výskytu kardiovaskulárních (KV) příhod (11,3 vs. 13,4 %; p = 0,002; HR: 0,83) v porovnání s placebovou větvi, v aktivní větvi bylo sice nevýznamně méně infarktů a koronárních úmrtí, ale významně méně ischemických cévních mozkových příhod (CMP) a tepenných revaskularizací. V interpretaci těchto výsledků je ale nutné si uvědomit několik specifík sledované populace. Do studie SHARP byli zařazováni pacienti s relativně nižšími hodnotami LDL-c (kde lze očekávat nižší benefit hypolipidemické léčby), dosud bez anamnézy



infarktu myokardu či koronární revaskularizace. Navíc patogeneze KV příhod u pacientů s CHRI je odlišná, zatímco u běžné populace převažuje ateroskleróza, kde je snížení LDL-c extrémně přínosné, u nefrologických pacientů se uplatňují i jiné mechanismy – mediokalcinóza, zvýšená cévní tuhost, strukturální změny srdce a zvýšená aktivita sympatiku, které přispívají ke zvýšenému riziku arytmií a srdečního selhání. Z praktického hlediska je potřeba připomenout, že pacienti s významnější renální insuficiencí mají zvýšené riziko statiny indukované myopatie a přidání z tohoto pohledu bezpečného ezetimibu k malé dávce statinu může velmi usnadnit dosažení cílových hodnot LDL-c (14). Další ezetimibovou studií, která jistě stojí za zmínku, je japonská prospektivní, multicentrická randomizovaná studie PRECISE-IVUS, do které bylo zařazeno přes 200 pacientů (randomizováno 246, studii ukončilo 202 zařazených), kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI). Přibližně polovina z nich pro akutní koronární syndrom (AKS), druhá polovina se stabilní anginou pectoris (SAP). Pacienti byli randomizováni k terapii atorvastatinem vs. atorvastatin + ezetimib 10 mg, dávka atorvastatinu byla titrována v obou větvích k cílové hodnotě LDL-c < 1,8 mmol/l. Vyšetření koronárních tepen intravaskulárním ultrazvukem (IVUS) se zhodnocením objemu aterosklerotického plátu (PAV = percent atheroma volume) bylo provedeno vstupně při intervenci a následně v 9. a 12. měsíci léčby. Kombinační léčba vedla k výraznějšímu poklesu LDL-c ve srovnání s atorvastatinovou větví (průměrná hodnota LDL-c na konci studie 1,6 mmol/l v.s. 1,8 mmol/l), v korelaci s tím byla ve skupině pacientů léčených kombinací atorvastatin + ezetimib zaznamenána výraznější redukce objemu aterosklerotického plátu – PAV{ -1,4 %; 95% CI: -3,4 – (-0,1) % vs. -0,3 %; 95% CI: -1,9% - 0,9 %; p = 0,001}, regrese aterosklerotického plátu byla zaznamenána u 58 % pacientů léčených pouze atorvastatinem a u 78 % pacientů léčených kombinační léčbou atorvastatin + ezetimib (15).

Studie IMPROVE-IT

Ve výčtu klíčových ezetimibových studií jistě nesmí chybět studie IMPROVE-IT. Jednalo se o sekundárně preventivní studii, kam byli zařazeni pacienti do 10 dnů po AKS, jejichž hladina LDL-c byla v rozmezí 1,3–3,2 mmol/l (resp. 1,3–2,6 mmol/l, pokud již byli léčeni statiny v dávce nižší, než odpovídá 40 mg simvastatinu), primárním cílem studie byl výskyt kombinace příhod: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí na kardiovaskulární příhodu, koronární revaskularizace více než 30 dnů po randomizaci a nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci. Do studie bylo zařazeno více než 18 000 pacientů, kteří byli randomizováni do dvou větví – pacienti léčení kombinací 40 mg simvastatinu + ezetimibu 10 mg versus pacienti léčení pouze 40 mg simvastatinu (+ placebo). Ve větvi léčené pouze simvastatinem bylo dosaženo průměrné hodnoty LDL-c 1,8 mmol/l, ve větvi léčené kombinací simvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg byla průměrná hodnota LDL-c 1,4 mmol/l. Ve větvi pacientů léčených kombinovanou terapií se snížil výskyt KV příhod o 6,4 % ve srovnání s pacienty užívajícími pouze simvastatin 40 mg (HR 0,936; 95% CI 0,89–0,99; p = 0,016), ze sledovaných cílů šlo hlavně o pokles ischemických cévních mozkových příhod a infarktů myokardu. Studie IMPROVE-IT prokázala, že snižování LDL-c pod 1,8 mmol/l dále zlepšuje prognózu nemocných



Obr. 4: PRECISE-IVUS – atorvastatin vs. atorvastatin/ezetimib v regresi koronární aterosklerózy

po akutním koronárním syndromu (potvrzení hypotézy „čím níže, tím lépe“), prokázala, že léčba ezetimibem je bezpečná (počet nežádoucích příhod se významně nelišil mezi oběma léčebnými skupinami) a v neposlední řadě prokázala, že kardiovaskulární morbiditu a mortalitu lze snížit i „nestatinovým“ hypolipidemikem (16). Součástí publikovaných výsledků byly také subanalýzy podskupin pacientů, ze kterých vyplynulo, že z kombinací léčby simvastatin + ezetimib profitovaly více ženy než muži, osoby starší 65 let, osoby již léčené hypolipidemickou léčbou ve srovnání s pacienty dosud statiny neléčenými. Nejmarkantnější rozdíl, který pak vzbudil řadu diskusí, byl patrný mezi diabetiky a pacienty bez manifestace diabetu mellitu, přičemž diabetici z léčby profitovali výrazně více, rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,023$). Diabetici tvořili téměř 1/3 všech pacientů studie IMPROVE-IT (27 %) a lišili se od nediabetických pacientů v celé řadě parametrů, a to nejen laboratorních (statisticky významně nižší LDL-c, HDL-c, vyšší TG, vyšší CRP při vstupu do studie), ale i klinických. Ve skupině diabetiků byl zaznamenán vyšší výskyt arteriální hypertenze (78 % vs. 55 %), manifestace ICHS před zařazením do studie (IM v předchorobí u 24 % diabetiků vs. 14 % nediabetiků) a z toho vyplývající rozdíly v medikaci kyselinou acetylsalicylovou, betablokatory či ACE inhibitory a sartany (vše s převahou u diabetiků). Z hlediska hodnocení primárního sledovaného cíle, ve skupině diabetiků se snížil výskyt KV příhod o 14 % (HR 0,86, CI 0,87–0,94), zatímco ve skupině pacientů bez diabetu nevedla kombinovaná léčba simvastatin + ezetimib ke statisticky významnému poklesu KV příhod (HR 0,98, CI 0,91–1,04) (17).

Ezetimib v éře PCSK9 inhibitorů

Ezetimib získal daty ze studie IMPROVE-IT konečný verdikt z hlediska ovlivnění rizika aterosklerotických komplikací. V doporučených postupech se posunul na druhé místo za statiny a patří do medikace všech nemocných, kteří maximální tolerovanou dávkou statinu nedosáhnou cílové hladiny LDL-c. S ohledem na tuto pozici v rámci guidelines se zdálo, že jeho indikace bude nutně a vždy předcházet indikaci nových léčebných modalit – především PCSK9 inhibitorů. Ve většině případů tomu tak i bude. Před zahájením léčby moderními (a také výrazně nákladnějšími) přípravky by pacienti měli využít možností nabízených současnými terapeutickými možnostmi. Na druhé straně bychom se rádi vyhnuli podávání léčiv, které není nezbytně nutné. Taková situace nastává u pacientů, u nichž nalézáme výrazně zvýšené hladiny LDL-c i přes maximálně tolerovanou léčbu statinem. V praxi lze říci, že v situaci, kdy se koncentrace LDL-c pohybuje více než 40 % nad doporučenou cílovou hodnotou (při zavedení a správně titrované terapii statinem), je pravděpodobnost dosažení cílové hodnoty přidáním ezetimibu velmi nízká. Při akceptaci individuální variability odpovědi na inhibici intestinální absorpce cholesterolu ezetimibem komentované výše se jako racionální jeví doporučení postulované v úhradových podmínkách PCSK9 inhibitorů v Česku (18). To jednoznačně stanoví, že ezetimib má být podáván před indikací této léčby v případech, kdy není medicínský důvod pro jeho nepodání. Tímto důvodem kromě intolerance a kontraindikace ezetimibu ale může být i hladina LDL-c o více než 50 % vyšší než cílová hodnota platná pro zvažovanou kategorii rizika. Jiný-

mi slovy, pacient, u nějž bychom zvažovali podání aliro- či evolokumabu, protože při terapii 80 mg atorvastatinu denně má LDL-c 3,5 mmol/l v kontextu sekundární prevence, není nutné zahajovat léčbu ezetimibem. Při cílové hodnotě LDL-c < 1,8 mmol/l má zvažovaný nemocný LDL-c téměř o 100 % vyšší a je jisté, že přidání ezetimibu k dosažení cílové hodnoty nemůže dovést. S ohledem na to, že uvedený pacient jistě bude profitovat z co nejdůraznějšího snižování LDL-c, je rozumné do medikace ezetimib zařadit, ale není nutné tento krok upřednostnit před indikací výrazně potentnějšího PCSK9 inhibitoru. Při současném nastavení úhradových podmínek PCSK9 inhibitorů, které jsou hrazeny u pacientů v sekundární prevenci KVO od LDL-cholesterolemie nad 3,0 mmol/l a u heterozygotů familiární hy-

percholesterolemie od 4,0 mmol/l (při maximální možné terapii statiny) tedy medicínský důvod pro nepodání ezetimibu splní každý pacient. Avšak i přesto ani v éře PCSK9 inhibitorů neztrácí ezetimib své místo mezi hypolipidemiky. Jeho podávání se statinem představuje racionální volbu u všech, kteří po dosažení maximální (tolerované) dávky statinu mají LDL-c stále nad cílovou hodnotou. I v případech, kdy v důsledku velmi vysokých hladin LDL-c nebude indikace ezetimibu „povinná“ před preskripcí PCSK9 inhibitorů se lze domnívat, že trojkombinace statin+ezetimib+PCSK9 inhibitor bude přinášet pacientům největší prospěch zprostředkovaný velmi nízkými hladinami LDL-c.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN6416

LITERATURA

1. Senaratne J, Griffiths J, McDonald K et al. Evidence for cholesterol hyperabsorbers and hyperproducers based on comparative low-density lipoprotein reductions achieved by ezetimibe versus statins. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012; 32(5):250-254
2. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II diabetes mellitus with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996; 126(2): 325-332
3. Okada K, Yagyu H, Kotani K et al. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2010; 57(10): 903-908
4. Federici M. Effect of ezetimibe on cholesterol absorption and lipoprotein composition in diabetes and metabolic syndrome. *Atheroscler Suppl.* 2015; 17:17-22
5. Bultas J. Ezetimib – selektivní inhibitor absorpce. *Remedia* 2004; 2: 214-216
6. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC1994.pdf>
7. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:827-834
8. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R et al. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors – a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991; 14:995-999
9. Pohle K, Otte M, Maffert R, et al. Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1242-1246
10. Novaro GM, Tiong IV, Pearce GL et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001; 104:2205-2209
11. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359:1125-1126
12. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352:2389-2397
13. Rosebø AB, Pedersen TR, Boman K. et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-1356
14. Baigent C, Landray MJ, Emberson J et al.: The effects of lowering lipid LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181–2192.
15. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:495-507
16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2378–2397.
17. Soška V.: Vliv kombinace simvastatinu s ezetimibem na krevní lipidy a na kardiovaskulární příhody u diabetiků (komentář k výsledkům subanalýzy studie IMPROVE-IT). *Vnitř Lék* 2015; 61: 965–969.
18. Rozhodnutí SUKL dostupné na www.athero.cz

Betablokáda jako přímá antiaterosklerotická strategie: postavení nebivololu

MUDr. Eva Tůmová, Ph.D., prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Souhrn

Nebivolol je antihypertenzivum patřící do skupiny beta blokátorů třetí generace specifických svou vazodilatační schopností a vysokou kardioselektivitou. Výhodou je prakticky nulové ovlivnění metabolických parametrů a antioxidační schopností. V klinické praxi je využíván nejen v léčbě arteriální hypertenze, ale i v léčbě srdečního selhání. Vzhledem ke svým pozitivním vlivům na cévní stěnu je perspektivním léčivem u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem v rámci kombinační léčby. V tomto smyslu o postavení nebivololu referují i poslední doporučené postupy pro léčbu hypertenze z roku 2018.

Klíčová slova: ateroskleróza, endoteliální dysfunkce, betablokátory, nebivolol

Úvod

V současné době stále přibývá pacientů s vyšším individuálním kardiovaskulárním (KV) rizikem, u nichž je nezbytné intervenovat několik rizikových faktorů (RF) najednou a v klinické praxi se snažíme indikovat takové postupy, které umožní pozitivně modifikovat několik RF současně. K nejčastěji se vyskytujícím terapeuticky ovlivnitelným RF kardiovaskulárních onemocnění (KVO) je jistě arteriální hypertenze a dyslipidémie, proto je pozornost zaměřena především na antihypertenziva a hypolipidemika. Kromě jejich primárních vlivů na výši krevního tlaku nás zajímají také tzv. pleiotropní účinky – v případě antihypertenziv vliv na rozvoj aterosklerózy, lipidogram a další metabolické parametry, kvalitu cévní stěny, protizánětlivé účinky apod. Tento článek rozebírá vlastnosti zástupce třetí generace beta-blokátorů, nebivololu, jako molekuly se slibnými přímými vlivy na vlastnosti cévní stěny, využitelné terapeuticky nad rámec antihypertenzivního efektu léčby.

Endoteliální dysfunkce a betablokáda

Zcela zásadní roli v udržení vaskulární homeostázy hraje bezesporu endotel a jeho kvalita. Svým parakrinním působením kontroluje proliferaci hladkých svalových buněk cévní stěny, udržuje adekvátní napětí cév a fluiditu krve, omezuje intravaskulární zánětlivé procesy (1). Klíčovou molekulou, která řadou mechanismů ovlivňuje kvalitu a vlastnosti cévní stěny a má protektivní účinky na samotný endotel, je oxid dusnatý (NO). Inhibuje agregaci trombocytů, leukotaxi, adhezi monocytů k endoteliálním buňkám a proliferaci poškozených buněk hladké svaloviny (2). NO vzniká z L-argininu činností NO-syntázy v endoteliální buňce, následně vstupuje do buňky hladké svaloviny a aktivuje guanylátcyklázu, což vede k vazodilataci (3). Poškození endotelové výstelky různými vlivy ústí v endotelovou dysfunkci, definovanou jako patologický proces charakterizovaný snížením dostupnosti vasodilatačních působků, především NO a výslednou převahu působků vazokonstrikčních, trombogenních a prozánětlivých. Následkem je narušení procesu vazodilatace závislé na endotelu a ovliv-

nění metabolismu i funkce cévní stěny. Jedním z klíčových faktorů vzniku endoteliální dysfunkce je nadprodukce reaktivních kyslíkových radikálů, které hrají zásadní roli také v patogenezi arteriální hypertenze, aterosklerózy, diabetu, srdečního selhání i cévní mozkové příhody. V současné době je endoteliální dysfunkce vnímána jako první ze stádií aterosklerózy ještě bez patrných morfologických změn. Vzhledem k tomu, že poškození endoteliálních funkcí má kauzální vztah k rozvoji stále častěji se vyskytujících KVO, jsou intenzivně zkoumány efekty mnoha léčiv na kvalitu endotelu.

Aktivace β -adrenergních receptorů na endotelu stimuluje syntézu NO cestou NO-syntázy, ovšem tato aktivace musí být přiměřená. Bylo prokázáno, že permanentní a nadměrnou aktivací β -adrenergních receptorů může docházet k extrémnímu zvýšení aktivity NO-syntázy vedoucímu k produkci superoxidového aniontu, což ústí ve zvýšený oxidační stres (4). Nízká dostupnost NO způsobuje hyperaktivitu sympatiku a/nebo zvýšení hladiny plazmatických katecholaminů, opět prohlubující endoteliální dysfunkci.

Beta-blokátory (BB) jsou jedněmi z nejčastěji předepisovaných léků v rámci prevence a léčby KVO. Představují širokou skupinu antihypertenziv ovlivňující různou měrou β_1 či β_2 -adrenergní receptory. Obecně nemají starší generace BB srovnatelné terapeutické benefity jako jiná antihypertenziva především díky skutečnosti, že u většiny hypertoniků nacházíme i jiné RF KVO. V současné době se často setkáváme s pacienty s metabolickým syndromem, obézními diabetiky s dyslipidemií a dalšími metabolickými odchylkami, u nichž se při volbě intervencí pokoušíme zohlednit více patofyziologických procesů a intervenovat nejen v rovině arteriální hypertenze, ale také dyslipidemie a poruchy glukózové homeostázy. Nevýhodou tradičních BB je jejich negativní vliv na metabolismus. Blokáda β_1 -adrenergních receptorů, které se účastní lipolýzy v adipocytech, může indukovat dyslipidemii (zejména zmnožení na triglyceridy bohatých lipoproteinů) – efekt u rizikových pacientů jistě nežádoucí. První generace tzv. neselektivních BB (např.

propanolol) antagonizuje β_1 - a β_2 -adrenergní receptory, čímž sice efektivně snižuje krevní tlak, ovšem působí též mnohé nežádoucí účinky povětšinou spojené s ovlivněním respiračního traktu a jejich schopností pronikat hematoencefalickou bariérou (5). Toto vedlo k vývoji druhé generace BB se selektivitou pro β_1 -adrenergní receptory, tzv. kardio-selektivní BB, které postrádají vasodilatační účinky (např. atenolol, meroprolol) (6). Nevýhodou byl ovšem již zmíněný negativní vliv na metabolické faktory. Následně byla představena třetí generace BB. Nejvíce studovaným lékem této skupiny byl karvedilol, který získal přesvědčivou dokumentaci příznivého působení v léčbě srdečního selhání. Tato molekula působí na několika úrovních – antagonizuje α -adrenergní receptory, ale také β_1 - a β_2 -adrenergní receptory (7). Právě simultánní inhibicí více podtypů adrenergních receptorů se vysvětluje výskyt nežádoucích účinků ve formě únavy a závratí. Nebivolol je dalším zástupcem třetí generace BB vysoce selektivních pro srdeční β_1 -adrenergní receptory, který má současně vasodilatační účinky (8).

Nebivolol a cévní stěna

Kaskádou reakcí působí molekula nebivololu produkci NO a následnou endotel-dependentní vasodilataci (9), u pacientů léčených tímto BB byla zjištěna zvýšená aktivita endoteliální izoformy NO-syntázy (10). Tento účinek nebivololu není tedy dán jeho působením na β_1 receptory a nebyl pozorován u žádného jiného léku ze skupiny BB. Schopnost nebivololu zlepšit či dokonce obnovit vazodilataci závislou na NO u hypertenzních pacientů má naprosto zásadní klinické důsledky ve smyslu prevence KVO, potažmo v prevenci rozvoje aterosklerózy (11). Prokazatelně redukuje oxidační stres přímou interakcí s volnými radikály a snižuje koncentraci superoxidového aniontu v endoteliálních buňkách (12), čímž zvyšuje dostupnost NO. Zároveň působí antioxidačně cestou inhibice aktivity NADPH-oxidázy a potlačením exprese podjednotek NADPH oxidázy p47^{phox} (8, 13, 14). Tyto efekty snižují produkci reaktivních kyslíkových radikálů a omezují oxidační stres. Ateroskleróza je především zánětlivý proces, kterého se účastní nespočet molekul a oxidační stres hraje v její patogenezi zásadní roli. Protizánětlivý efekt nebivololu může hrát důležitou roli v ovlivnění (zpomalení) procesu aterosklerózy nad rámec dosažitelný snížením krevního tlaku při této léčbě. Zvýšené koncentrace NO při léčbě nebivololem jsou spojené s poklesem exprese adhezivních molekul na membráně endotelu, následně dochází ke snížené migraci monocytů do intimy a redukci vzniku pěnových buněk, rané fázi aterosklerotického plátu. Nebivolol způsobuje také downregulaci genů zapojených do zánětlivých procesů, oxidačního stresu a proliferace hladkých svalových buněk (15).

Stimulace produkce NO nebivololem byla prokázána přímo v srdci nezávisle na inhibici β_1 -adrenergních receptorů (16). Působení nebivololu je v tomto případě zprostředkované β_3 -adrenergními receptory, jejichž stimulací dochází ke vzniku NO a neoangiogenezi. Tohoto kardioprotektivního účinku nebivololu lze využít při léčbě ischemické choroby srdeční a srdečního selhání, v nedávných studiích byl také prokázán pozitivní účinek nebivololu proti ischemickému reperfučnímu poškození cestou rychlé aktivace endoteliální a neuronální NO-syntázy (17). BB jsou také schopné ovlivnit agregaci trombocytů mechanismem nezávislým na jejich adrenergní aktivitě, přičemž experimentální práce

prokazují vyšší účinnost nebivololu ve srovnání s atenolem (18).

Nebivolol a metabolické působení

V klinických studiích byl prokázán pokles hladin triglyceridů a zlepšení lipidogramu u pacientů léčených nebivololem v kombinaci s pravastatinem ve srovnání s léčbou pravastatin + atenolol, kdy naopak autoři pozorovali zhoršení parametrů dyslipidemie (19). Při léčbě nebivololem nebyl pozorován žádný negativní vliv na metabolismus lipidů či metabolismus glukózy (20). V klinické studii porovnávající vliv monoterapie nebivololem a atenolem autoři zjistili vzestup glykemie a zhoršení lipidogramu po 24 týdnech léčby atenolem, terapií nebivololem nebyl však metabolismus glukózy ani lipidů nijak ovlivněn (21).

Nebivolol ve studiích

Jakožto BB třetí generace má nebivolol vazodilatační účinky a prokazatelně zlepšuje prokrvení srdečního svalu, což má pozitivní vliv u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. V experimentálních studiích na zvířecích modelech zkoumajících ischemii myokardu a reperfuční poškození byl zjištěn protektivní efekt léčby nebivololem (22). Při srovnání s terapií atenolem byla prokázána vyšší tolerance fyzické námahy a prodloužení doby do nástupu anginózních obtíží u pacientů užívajících nebivolol (23). Tyto první práce vedly k testování nebivololu ve větších klinických hodnoceních sledujících změny RF KVO i rizika kardiovaskulárních příhod. Byla prokázána jeho účinnost v prevenci akutních ischemických příhod u starších pacientů se srdečním selháním, kdy pacienti léčení nebivololem vykazovali o 1/3 nižší riziko kardiální ischemie nezávisle na věku, pohlaví a ejekční frakci (24). V retrospektivním kohortovém hodnocení byly srovnány různé typy betablokátorů (nebivolol/atenolol/metoprolol) v léčbě arteriální hypertenze u více než 80 tisíc pacientů s cílem zjistit incidenci KV příhod v jednotlivých větvích (25). Terapie nebivololem byla spojena se signifikantně nižším rizikem výskytu KV příhod než léčba atenolem či metoprololem.

Závěr

Veškeré zmíněné účinky nebivololu z něj činí vysoce kardioprotektivní molekulu s mnoha benefity hemodynamickými – snížení tepové frekvence, snížení krevního tlaku vlivem na periferní cévní rezistenci, zlepšení systolické a diastolické funkce srdeční (26) a preventivními. Ačkoli snižuje krevní tlak podobně jako ostatní BB a jiné skupiny antihypertenziv, můžeme jej s výhodou použít k léčbě polymorbidních pacientů s aterosklerotickým postižením, srdečním selháním, diabetem či jinými komorbiditami, stejně tak jako u obézních či starších jedinců, u kterých je více vyjádřená endoteliální dysfunkce.

Nebivolol můžeme považovat za potenciální součást kombináčních režimů pro prevenci vaskulárního poškození a progresu aterosklerózy; na tomto místě musíme doplnit, že nám zatím chybí jednoznačné důkazy pro toto tvrzení z velkých morbidity mortalitních studií. S ohledem na experimentální data je to ale atraktivní koncept zejména u hyperteniků ve vysokém/velmi vysokém KV riziku, kteří potřebují další snížení hladiny krevního tlaku nad rámec kombinací antihypertenziv první volby. Výstižně postavení nebivololu charakterizuje poslední verze evropských dpo-

ručených postupů pro léčbu arteriální hypertenze, která konstatuje, že „studie s nebivololem ukázaly významnější příznivý vliv této léčby na centrální krevní tlak, aortální tuhost, endoteliální dysfunkci atd. Nebivolol nemá nežádoucí vliv na riziko nově vzniklého diabetu a příznivější

profil vedlejších účinků než klasické betablokátory. Využití betablokátorů s vasodilatačními účinky jako jsou labetalol, celiprolol, karvedilol a nebivolol se rozšiřuje.“

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN6416

LITERATURA

- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115: 1285–1295.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373–376.
- Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *ArteriosclerThromb*. 1994;14:653–655.
- Davel AP, Kawamoto EM, Scavone C, et al. Changes in vascular reactivity following administration of isoproterenol for 1 week: a role for endothelial modulation. *Br J Pharmacol*. 2006;148:629–639.
- Olesen J, Hougaard K, Hertz M. Isoproterenol and propranolol: ability to cross the blood-brain barrier and effects on cerebral circulation in man. *Stroke*. 1978; 9:344–349.
- Hansson L, Aberg H, Karlberg BE, et al. Controlled study of atenolol in treatment of hypertension. *Br Med J*. 1975; 5967:367–370.
- Eggertsen R, Sivertsson R, Andrén L, et al. Haemodynamic effects of carvedilol, a new beta-adrenoceptor blocker and precapillary vasodilator in essential hypertension. *J Hypertens*. 1984; 2:529–534.
- Whaley-Connell A, Habibi J, Johnson M, Tilmon R, Rehmer N, Rehmer J, Wiedmeyer C, Ferrario CM, Sowers JR. Nebivolol reduces proteinuria and renal NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in the transgenic Ren2 rat. *Am J Nephrol* 30: 354–360, 2009.
- Gao YS, Nagao T, Bond RA. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J CardiovascPharmacol*. 1991; 17:964–969.
- Parenti A, Filippi S, Amerini S, et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 292:698–703.
- Dawes M, Brett SE, Chowieńczyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J ClinPharmacol*. 1999; 48:460–463.
- Cominacini L, FrattaPasini A, Garbin U, et al. Nebivolol and its 4-ketoderivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J AmCollCardiol*. 2003; 42:1838–1844.
- Oelze M, Daiber A, Brandes RP, Hortmann M, Wenzel P, Hink U, Schulz E, Mollnau H, von Sandersleben A, Kleschyov AL, Mulsch A, Li H, Forstermann U, Munzel T. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension* 48: 677–684, 2006.
- Ma L, Gul R, Habibi J, Yang M, Pulakat L, Whaley-Connell A, Ferrario CM, Sowers JR. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the transgenic (mRen2) rat. *Am J PhysiolHeartCircPhysiol* 302: H2341–H2351, 2012.
- Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J CardiovascPharmacol*. 2000;36:S401–S403.
- Maffei A, Di Pardo A, Carangi R, et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension*. 2007; 50:652–656.
- Aragón JP, Condit ME, Bhushan S, et al. Beta (3)-adrenoreceptor stimulation ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase and neuronal nitric oxide synthase activation. *J AmCollCardiol*. 2011; 58:2683–2691.
- Toblli JE, Cao G, Rivas C, et al. Cardiovascular protective effects of nebivolol in Zucker diabetic fatty rats. *J Hypertens*. 2010; 28:1007–1019.
- Rizos E, Bairaktari E, Kostoula A, et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared with that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J CardiovascPharmacolTher*. 2003; 8:127–134.
- Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs*. 2006; 66(10):1389–409; discussion 1410.
- Badar VA, Hiware SK, Shrivastava MP, et al. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension. *Indian J Pharmacol*. 2011 Jul-Aug; 43(4): 437–440. doi: 10.4103/0253-7613.83117.
- Vandeplassche G, Lu HR, Wouters L, et al. Normothermic ischemic cardiac arrest in the isolated working rabbit heart: effects of dl-nebivolol and atenolol. *Basic Res Cardiol*. 1991; 86:21–31.
- Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *CardiovascDrugsTher*. 1992; 6:239–247.
- Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, et al. β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2011 Feb;97(3):209–14. doi: 10.1136/hrt.2010.207365. Epub 2010 Dec 6.
- Basile J, Egan B, Punzi H, et al. Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with β -Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther*. 2018 Sep 6. doi: 10.1007/s40119-018-0117-y. Sorrentino SA, Doerries C, Manes C, et al. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional β 1-blockade. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:601–611.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension *Journal of Hypertension*: October 2018 - Volume 36 - Issue 10 - p 1953–2041

Endokrinní hypertenze na ESH 2018 v Barceloně

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

Pravidelnou součástí programu Evropského hypertenzního kongresu je i endokrinní hypertenze. O její důležitosti by mohla svědčit již delší dobu ustanovená pracovní skupina pro endokrinní hypertenzi ESH, jejímž předsedou je prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. Dalo by se tedy očekávat, že členové pracovní skupiny budou také participovat na vytváření programu mítinku. Stejně tak bychom si mohli myslet, že bude v sestavování programu kongresu brána v potaz i skutečnost, že časnou diagnózou a léčbou endokrinně podmíněné hypertenze můžeme dosáhnout plného vyléčení pacienta. Na druhé straně je její význam snížen tím, že na diagnóze mohou mít zájem spíše firmy zabývající se výrobou diagnostických přístrojů a reagentů, méně pak už farmaceutické firmy nebo firmy zabývající se případnou intervenční léčbou arteriální hypertenze. V tomto směru bylo zastoupení renální denervace na letošním hypertenzním kongresu ve srovnání s endokrinní hypertenzí velmi disproportionální (a to nejen při pohledu na počet sponzorovaných sympózií, ale také vědecky orientovaných sdělení). Není se tedy čemu divit, že pro zájemce o endokrinní hypertenzi jsou nyní určeny již jiné mítinky, jako jsou například pravidelná setkání o primárním hyperaldosteronismu v Mnichově (PIPA – *Progress in Primary Aldosteronism*) nebo speciální mítinky zaměřené na feochromocytom, který je organizovaný konsorciem PRESSOR.

Program endokrinní hypertenze byl zastoupen jednak schůzkou pracovní skupiny, která se konala ještě před oficiálním zahájením mítinku (ukázkou kvality práce organizátorů celého Evropského kongresu je pak to, že program uváděl dokonce dvě časová okna – buď od 17.00 do 17.30 nebo od 16.00 do 17.00) a dále pak jedním programovým blokem. I v tomto případě bylo znát, jakou váhu tvůrci programu mítinku přisuzují endokrinní hypertenzi – vědecký blok se konal totiž v poledním čase v jednoznačně nejmenším sále o kapacitě asi 30 sedáček, kdy se konalo současně ještě 5 dalších programových bloků a posterová sekce s vybranými moderovanými sděleními. Nikoho tedy nemůže udivit, že mnoho zájemců muselo ze sálu odejít po zjištění, že si již není možné ani nikam v sále pořádně stoupnout. Posterová sekce o endokrinní hypertenzi neměla na rozdíl od minulých mítinků svůj vlastní blok, ale sdílela ho vždy s blokem zaměřeným na ledviny, a to každý den kongresu, tedy i v době konání ústního bloku. I zde byla tedy endokrinní hypertenze spíše popelkou, poslední den programu pak doslovnou, neboť poster byl kongres uzavírá, a tak se není ničemu divit, že většina již nebyla ani vystavena.

Vlastní postřehy stran vědeckých sdělení se pak budou týkat především primárního hyperaldosteronismu. Mezi ústními sděleními bylo totiž jen jedno týkající se feochromocytomu a paragangliomu věnované výtěžnosti volného močového metoxytyraminu v diagnostice metastatické formy.

Dominance italských autorů v rámci celého kongresu se potvrdila i v počtu ústních sdělení v oblasti endokrinní hypertenze. Počtem jim dominovaly skupiny profesora Rossiho z Padovy a Mulatera z Turína.

V rámci bloku pracovní skupiny prezentoval prof. Rossi návrh možné širší spolupráce zaměřené na výtěžnost stanovení rychlého kortizolu v centrech s velkým počtem separovaných odběrů, kde by mohl být předpoklad, že primární úspěšnost zkušených radiologů v sondování především pravé nadledvinné žíly je již tak vysoká, že stanovení rychlého kortizolu nepřinese již další benefit pro pacienty. Prof. Mulatero pak přednesl výsledky studie PASO 2 zaměřené na zjištění rozdílu v úspěšnosti vyléčení pacientů s primárním hyperaldosteronismem, kteří byli operováni jen na základě CT nebo dle separovaných odběrů. Na rozdíl od dříve publikované studie SPARTACUS tato studie ukázala, že výsledky strategie založené na separovaných odběrech jsou lepší než strategie založené jen na CT (1, 2). Tento postup je vhodný jen pro mladé pacienty (do cca 35 let) s jasným obrazem adenomu na CT a výrazným klinickým fenotypem primárního hyperaldosteronismu (hypokalemie, výrazné zvýšené hodnoty aldosteronu).

V bloku ústních sdělení byla prezentována prof. Rossim studie zaměřená na prevalenci primárního hyperaldosteronismu u pacientů s fibrilací síní a arteriální hypertenzí (bez dalších faktorů predisponujících pro vznik fibrilace síní jako jsou chlopenní vady nebo hypertyreóza). Během dvou let se jim podařilo identifikovat celkem 55 pacientů, u kterých byla zjištěna prevalence primárního hyperaldosteronismu 34 %, z nichž dvě pětiny byly úspěšně odoperovány. Vysoká prevalence nízkoreninové hypertenze byla zjištěna čínskými autory z Urumči u vyšetřených pacientů s hypertenzí – celkem 42 %, jednoznačný primární hyperaldosteronismus byl potvrzen ve 21 % (aldosteron ≥ 10 ng/dl po testu s fyziologickým roztokem). Profesor Stowasser z Brisbane v Austrálii, z dalšího velkého centra koncentrujícího velký počet pacientů s primárním hyperaldosteronismem, ukázal výsledky srovnání konfirmačního testu se zátěží 2 l fyziologického roztoku provedeného vleže a vsedě. Výsledky testu prováděného vsedě (tedy, kdy je systém RAAS více aktivován) se ukázaly být lepší než výsledky testu prováděného vleže. Je tedy pravděpodobně, že i toto pracoviště přejde z používání fludrocortizonového testu jako konfirmačního testu, který trvá celkem 4 dny na mnohem jednodušší test s fyziologickým roztokem. Jednalo se tedy o potvrzení již dříve publikovaných výsledků na větším souboru pacientů (3).

V laboratorní části ústních sdělení prezentovala rakouská firma Attoquant Diagnostics „RAAS triple testing“ založený na posouzení systému RAAS pomocí posouzení rovnováhy angiotensinu I, angiotensinu II a aldosteronu kapalinovou chromatografií s hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS), kdy například výrazně snížený poměr mezi angiotensinem II a I ukazuje na přítomnost terapie ACEi a suma angiotensinu I a II pak velmi dobře korelovala s PRA nezávisle na terapii ACEi.

Důležitost časně diagnostiky primárního hyperaldosteronismu byla podtržena metaanalýzou pacientů s PA a kardiovaskulárními komplikacemi turínskou skupinou (S. Monticone), kterou jsme již komentovali v minulém čísle časopisu (4).

Mezi experimentálními pracemi pak bylo zajímavé další sdělení z Padovy, ukazující možnost pozitivní zpětné vazby sekrece aldosteronu (aktivity aldosteronsyntázy) buňkou kůry nadledviny pomocí GPER-1 (*G-protein coupled estrogen receptor*), který zvyšuje na rozdíl od mineralokortikoidního receptoru expresi aldosteronsyntázy.

Mezi posterovými sděleními byly prezentovány 3 práce z ČR – dvě ze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze (Primární hyperaldosteronismus a těhotenství, Hodnocení funkce levé komory u pacientů s primárním hyperaldosteronismem pomocí globálního longitudálního strainu) a jedna z Kardiologické kliniky v Olomouci (Konfirmační test a vyšetření podtypu primárního hyperaldosteronismu). K zajímavým pak patřily studie o cirkadiánní centrální hemodynamice japonských autorů, který byla již publikována v *Journal of Hypertension* ukazující na sníženou cirkadiánní variabilitu krevního tlaku, zvýšený centrální systolický krevní tlak a snížený rozdíl mezi brachiálním

a centrálním systolickým krevním tlakem u pacientů s primárním hyperaldosteronismem (5). Z experimentálních prací pak dominovaly další dvě práce z Padovy, zabývající se vztahem parathormonu a aldosteronu a dále pak otázkou regulace sekrece samotného aldosteronu.

Problematika endokrinní hypertenze byla tedy na Evropském kongresu ESH upozaděna. Zda je to tím, že v ní nyní dominuje hodně problematika molekulární biologie nebo jen tím, že leadři v této problematice nejsou dostatečně zastoupeni ve strukturách ESH, je samozřejmě otázkou. Jak už jsem ale zmínil na začátku a jak také zdůrazňujeme v Praktickém postupu pro vyšetření možné sekundární hypertenze, identifikace endokrinní příčiny arteriální hypertenze může být klíčem k plnému vyléčení arteriální hypertenze nebo alespoň k výraznému zlepšení kontroly krevního tlaku (6). To bychom si měli uvědomit vždy, zvláště tehdy, když sledujeme výsledky prací, zabývajících se úspěchy na poli renální denervace.

LITERATURA

- Williams TA, Burrello J, Sechi LA, et al. Computed Tomography and Adrenal Venous Sampling in the Diagnosis of Unilateral Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2018;72:641-649.
- Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:739-46.
- Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2745-53.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:41-50.
- Kusunoki H, Iwashima Y, Kawano Y, et al. Circadian hemodynamic characteristics in hypertensive patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2018;36:2260-2268.
- Zelinka T, Widimský Jr J, Ceral J, et al. Hypertenze KV Prev 2015; 4:34-38.

Evropský kardiologický kongres 2018

**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.^{1,3,4}, prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC^{2,3},
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC^{2,3}**

¹Interní kardiologická klinika FN Brno

²I. interní kardiologická klinika, FN u svaté Anny, Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy university Brno

⁴ICRC Brno

Ve dnech 25.–29. srpna 2018 se konal Evropský kardiologický kongres v Mnichově, kterého se zúčastnilo 32 000 kardiologů z celého světa. Velmi dobré zastoupení měla i Česká republika, celkem 55 aktivních účastníků, z toho 9 předsedání a 31 bylo vlastních výsledků. Česká kardiologická společnost měla i vlastní blok vyzvaných přednášek. Jako tradičně byla nejvíce sledována nová doporučení ESC, kterých bylo 5 a přinášíme odkaz na jejich citace a potom sekce HOT lines, kde byly prezentovány poslední ukončené klinické studie.

Z Guidelines bylo publikováno:

Hypertenze, Synkopa, Kardiální revaskularizace, Kardiiovaskulární onemocnění v těhotenství a nová Definice srdečního infarktu.

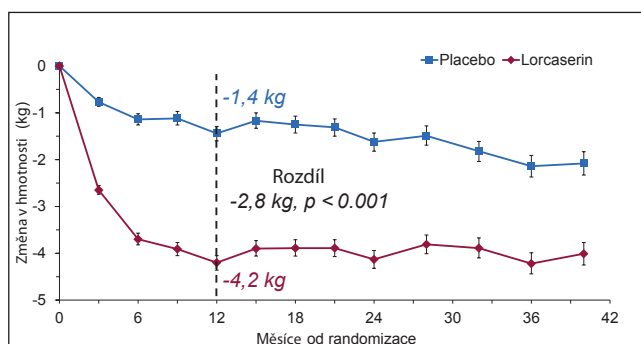
Studie CAMELLIA-TIMI 61

Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients.

Lorcaserin je selektivní agonista serotoninového receptoru 2C, který ovlivňuje chuť na jídlo a má prokázaný efekt na snížení hmotnosti obezních osob. Kardiiovaskulární bezpečnost a účinnost nebyly doposud zkoumány. Studie

CAMELLIA-TIMI 61 randomizovala 12 000 nemocných s nadváhou či obezitou a aterosklerotickým kardiiovaskulárním onemocněním nebo více rizikovými faktory na lorcaserin a placebo. Primární cíl opět složený úmrtí, infarkt myokardu či cévní mozková příhoda. Je třeba připomenout, že studie v mnoha zemích včetně České republiky nebyla z etických důvodů schválena.

Po jednom roce sledování bylo pozorováno snížení hmotnosti o více jak 5 % u 1 986 nemocných z 5 135 (38,7 %) po lorcaserinu ($p < 0,001$) (Obr. 1). Pacienti ve skupině lorcaserinu měli lehce nižší rizikové faktory jako např. krevní tlak, glykémii či lipidové spektrum. Během 3,3 let sledování se primární bezpečnostní cíl vyskytl u 2,0 % nemocných ve skupině lorcaserinu a 2,1 % na placebo ($p < 0,001$) pro noninferioritu. Výskyt velkých kardiiovaskulárních příhod byl 4,1 % na lorcaserinu a 4,2 % na placebo ($p = 0,55$) (Obr. 2). Výskyt nežádoucích příhod byl velmi nízký v obou skupinách s výjimkou hypoglykemie, která byla častější po lorcaserinu (13 vs 4, $p = 0,04$). Závěr studie je, že lorcaserin významně snižuje hmotnost nemocných, toto však není doprovázeno snížením kardiiovaskulárních příhod a lorcaserin má tedy prokázanou kardiiovaskulární bezpečnost, ne však účinnost. Studie byla taktéž publikována v *New England Journal of Medicine* 2018; doi 10.1056/NEJMoa 1808721.



Obr. 1: Snížení hmotnosti ve studii CAMELLIA-TIMI 61

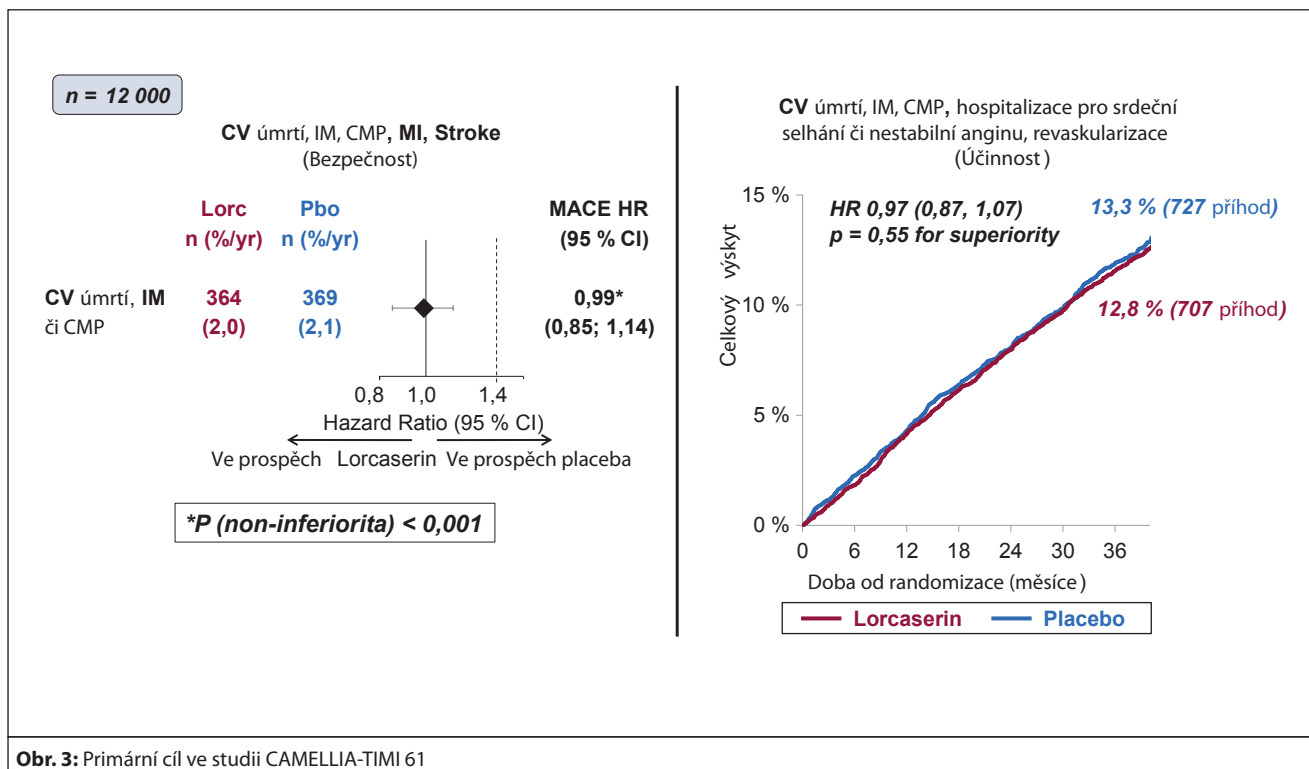
Klinická studie MARINER

Rivaroxaban for the Thromboprophylaxis after Hospitalisation for Medical Illness.

Nemocní, kteří jsou hospitalizováni pro závažné onemocnění a upoutání na delší dobu na lůžku, jsou ve vysokém riziku trombózy a embolie, proto se zvažuje tromboprophylaxe. Tato tromboprophylaxe se v současnosti provádí především subkutánní injekcí nízkomolekulárního heparinu a studie MARINER, měla za cíl zjistit, zda by nebylo vhodné podávání moderních antikoagulancií, konkrétně rivaroxabanu po dobu několika týdnů. Jednalo se o randomizovanou dvojité slepou studii u nemocných se zvýšeným rizikem žilního trombembolismu, který byl posuzován podle modifikovaného *International Medical Prevention on Venous Thromboembolism* (IMPROVE) skóre, které muselo být > 4 , nebo 2–3 a současně minimálně dvojnásobné D dimery. Studie probíhala ve 36 zemích, 671 centrech na 6 kontinentech. V České republice bylo zařazeno 231 nemocných z celkového počtu 12 024 randomizovaných pacientů. Nemocní byli randomizováni na 10 mg rivaroxabanu (dávka byla snižována při renální insuficienci) nebo placebo po dobu 45 dní a primární cíl byla žilní trombembolizace fatální či nefatální. Primární bezpečnostní cíl bylo velké krvácení.

	Baseline Median (IQR)	Rozdíly po 1 roce		
		Hodnota	95 % CI	p
STK (mm Hg)	130 (120–140)	-0,9	(-1,4; -0,4)	0,001
TF (za min.)	64 (60–74)	-1,0	(-1,3; -0,7)	< 0,001
Triglyceridy (mg/dL)	133 (98–184)	-11,7	(-14,7; -8,7)	< 0,001
HbA1c (%)	6,1 (5,6–7,0)	-0,2	(-0,3; -0,2)	< 0,001

Obr. 2: Změny kardiiovaskulárních rizikových faktorů



Obr. 3: Primární cíl ve studii CAMELLIA-TIMI 61

Primární cíl se vyskytl u 50 nemocných z 6 007 (0,83 %) na rivaroxabanu a u 66 z 6 612 (1,10 %) nemocných na placebo (HR 0,76, $p = 0,14$). Nefatální venozní trombembolie byla u 0,18 % nemocných na rivaroxabanu a u 0,42 % na placebo. Velké krvácení bylo u 17 z 5 982 nemocných (0,28 %) na rivaroxabanu a u 9 z 5 980 na placebo (0,15 %) ($p = 0,124$). Závěr studie byl, že rivaroxaban podávaný preventivně po dobu 45 dní nesnižil významně venozní trombembolie ve srovnání s placebem. Výskyt velkého krvácení v celé studii byl velmi nízký. Byl naznačen trend k prospěchu pro nemocné bez renální insuficience ($\text{CrCl} > 50 \text{ ml/min}$). Práce byla současně publikována v *New England Journal of Medicine* 2018; doi 10.1056/NEJMoa1805090.

Klinická studie COMMANDER HF

Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease.

Srdeční selhání je onemocnění se zvýšeným trendem k tvorbě trombóz, proto byla vyslovena hypotéza, že preventivní podávání rivaroxabanu – blokátoru Xa by mohlo zabránit vzniku trombóz a tím zlepšit prognózu. Studie Commander byla dvojité slepá, randomizovaná studie u 5 022 nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí ($< 40 \%$) ischemické etiologie. Pacienti museli mít zvýšené natriuretické peptidy a nesměli mít fibrilaci síní. Po epizodě zhoršení srdečního selhání s hospitalizací byli randomizováni na 2x 2,5 mg rivaroxabanu a placebo. Primární cíl bylo úmrtí z jakékoli příčiny, srdeční infarkt či cévní mozková příhoda. Bezpečnostní cíl bylo velké krvácení.

Průměrná doba sledování byla 21,1 měsíců a primární cíl se vyskytl u 626 (25,0 %) nemocných z 2 507 na rivaroxabanu a u 658 (26,2 %) z 2 515 na placebo ($p = 0,27$). Nebyl žádný rozdíl v celkové mortalitě (21,8 % vs. 22,1 %), hraniční byl rozdíl v cévních mozkových příhodách (2,0 % vs. 3,0 %) a velké krvácení se vyskytlo u 82 (2,04 %) nemocných na rivaroxabanu a u 50 (1,21 %) nemocných na placebo

($p = 0,003$). Závěr byl, že preventivní podávání rivaroxabanu u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a sinusovým rytmem nevede ke snížení mortality ani ke snížení infarktů myokardu či cévních mozkových příhod. Studie byla opět současně publikována v *New England Journal of Medicine* 2018; doi 10.1056/NEJMoa1808848. Studie COMMANDER byla srovnávána se studií COMPASS, kde byli zařazeni nemocní se stabilní ischemickou chorobou srdeční a kde kombinace rivaroxabanu 2x 2,5 mg s aspirinem oproti samotnému aspirinu byla spojena se snížením složeného cíle úmrtí, srdeční infarkt či cévní mozková příhoda. Toto snížení ale nebylo signifikantní pro rivaroxabanu samotném. Subanalýza studie COMPASS u nemocných se srdečním selháním naznačuje prospěch z kombinace rivaroxaban + aspirin u těchto nemocných.

Klinická studie ARRIVE

Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised double blind, placebo controlled trial.

ARRIVE je klinická studie, dvojité slepá, placebo kontrovaná, provedená v 7 zemích. Zařazení byli muži nad 55 let nebo ženy nad 60 let s rizikovými faktory pro ICHS. Vyřazení byli nemocní s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo s diabetem. Pacienti byli randomizováni na 100 mg aspirinu nebo placebo a primární cíl byl infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí nebo nestabilní angina pectoris. Studie začala v červnu 2007 a trvala do listopadu 2016. Zařazeno bylo 12 546 nemocných, 6 270 na aspirin a 6 276 na placebo. Průměr sledování byl 60 měsíců. Primární cíl se vyskytl u 269 (4,29 %) nemocných na aspirinu a u 281 (4,48 %) nemocných na placebo ($p = 0,60$), gastrointestinální krvácení bylo u 61 (0,97 %) nemocných na aspirinu a u 29 (0,46 %) nemocných na placebo ($p = 0,0007$). Celkový výskyt nežádoucích účinků by srovnatelný. Celkem zemřelo 321 nemocných, 160 na aspirin

a 161 na placebo ($p = \text{NS}$). Celkový výskyt nežádoucích účinků a primárních cílů byl tedy mnohem nižší, než se očekávalo, proto nelze dělat významnější závěry. Celkově ale podávání aspirinu v primární prevenci se ukázalo jako neúčinné.

Studie MITRA-FR

Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation.

Studie měla za cíl zjistit, zda má provedení mitralklipu u pacientů se systolickým srdečním selháním a těžkou sekundární mitrální regurgitací vliv na jejich další prognózu. Vstupním kritériem bylo symptomatické srdeční selhání, ejekční frakce pod 40 %, mitrální regurgitace více než 20 mm² nebo regurgitační objem více než 30 ml. 152 pacientů bylo randomizováno k provedení mitralklipu a 152 mělo optimální terapii srdečního selhání. Primární cíl byl složený: celková mortalita nebo hospitalizace pro srdeční selhání v průběhu 12 měsíců. Primárního cíle dosáhlo 54,6 % pacientů s mitralklipem a 51,3 % pacientů v kontrolní skupině ($p = \text{NS}$). Ani jednotlivé složky primárního cíle nebyly statisticky významné pro intervenovanou skupinu. Při propuštění mělo 123 pacientů z intervenované skupiny provedené kontrolní echokardiografické vyšetření, kdy u 117 (95,1 %) došlo ke snížení mitrální regurgitace o 1 stupeň, u 113 (91,9 %) to bylo o 2 stupně. V diskusi zaznělo, že mitralklip nezlepšuje prognózu pacientů, ale mohl by být zvážen u selektovaných výrazně symptomatických pacientů s významnou sekundární mitrální regurgitací, u nichž se neplánuje transplantace srdce či implantace LVAD, jako součást paliativní péče.

Studie ATTR-ACT

The Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial.

Transthyretinová amyloidová kardiomyopatie je způsobena ukládáním transthyretinových amyloidových vláken v myokardu. Doposud není známa žádná léčba, která by tuto chorobu dokázala ovlivnit. Látka tafamidis je první, která byla použita v klinické studii v souvislosti s léčbou této choroby. Mechanismus jejího účinku je vazba na transthyretin a zábrana amyloidogeneze. Do studie bylo zařazeno 441 pacientů s transthyretinovou kardiomyopatií

a byli randomizováni v poměru 2:1:2 k podávání tafamidisu 80 mg, 20 mg nebo placebo. Doba sledování byla 30 měsíců. Primárním cílem byla celková mortalita, následovaná frekvencí kardiovaskulárních hospitalizací. Sekundární cíl byl změna v 6minutovém *walk testu* a Kansaském dotazníku kvality života (KCCQ-OS). Tato studie vyšla vysoce pozitivně. Tafamidis snížil statisticky významně celkovou mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$). Při podávání tafamidisu došlo také k menšímu snížení *walk testu* a Kansaského skóre kvality života ($p < 0,001$). Nežádoucí účinky byly srovnatelné s pacienty v placebové větvi. Závěrem lze shrnout, že tafamidis se jeví jako nadějný lék pro léčbu pacientů s transthyretinovou amyloidovou kardiomyopatií, protože vedl jak k prodloužení života, tak ke zlepšení funkční kapacity a kvality života.

Studie GLOBAL LEADERS

Ticagrelor plus aspirin, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial.

Předpokladem studie bylo, že ticagrelor po dobu 24 měsíců, z toho v kombinaci s aspirinem v 1 měsíci bude lepší než standardní duální antiagregace. Do intervenované skupiny bylo zařazeno 7 980 pacientů, do standardně léčené 7 988. Intervenovaná skupina dostávala 1 měsíc aspirin 75–100 mg plus ticagrelor 2x 90 mg, následovaně 23 měsíců ticagrelor v monoterapii. Kontrolní skupina dostávala 12 měsíců 75–100 mg aspirinu plus 75 mg clopidogrelu nebo 2x 90 mg ticagrelolu následovaných dalších 12 měsíců samostatným aspirinem. Zahrnuti byli pacienti indikovaní k perkutánní koronární intervenci (PTCA) za použití biolimového stentu pro stabilní ischemickou chorobu srdeční nebo akutní koronární syndrom. Primární cíl byl kompozitní: dvouletá celková mortalita nebo nefatální Q-infarkt myokardu. Sekundární cíl byl bezpečnostní: krvácení hlášené centrem. Primárního cíle dosáhlo 304 (3,81 %) pacientů v intervenované skupině a 349 (4,37 %) v klasické terapii. Výsledek nebyl statisticky významný. Výskyt krvácení byl srovnatelný v obou větvích. Závěr studie je, že nová metoda antiagregační terapie u pacientů po PTCA nebyla lepší než standardně užívané režimy.

Nové obzory ve výzkumu a léčbě aterosklerózy: EAS 2018

npor. MUDr. Pavel Skořepa^{1,2}

¹ Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, HK

² III. interní gerontometabolická klinika, LF UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Po minulém ročníku konajícím se v Praze proběhl s novým příchodem jara v pořadí 86. kongres Evropské společnosti pro aterosklerózu. Tentokrát se pořádání zhostilo hlavní město Portugalska, Lisabon. I tento rok byli přivítáni delegáti z více než 70 zemí, aby sdíleli poznatky ze základního i aplikovaného výzkumu na poli kardiovaskulárních chorob, a to především s ohledem na příčinu, vznik, léčbu a prevenci aterosklerózy.

Hlavním bodem programu prvního dne kongresu bylo předání Anitschkokovy ceny dánské profesorky Anne Tybjaerg-Hansen za neobyčejný přínos ve výzkumu na poli aterosklerózy. Paní profesorku jsme měli možnost poslouchat nedávno i na půdě konference České společnosti pro aterosklerózu. Svoji celoživotní práci se pokusila posluchačům přiblížit v přednášce „*Genetics of cardiovascular disease: From ugly duckling to beautiful swan*“. Její kreativní a průkopnická práce ovlivnila a nadále významně ovlivňuje současný výzkum. Obdivuhodné je především její úsilí o pochopení mechanismů aterosklerózy. Zahájila genetickou část studie „*Copenhagen City Heart Study*“ a dokončila sběr a důkladnou analýzu údajů získaných v této příkladné práci. Představila a prokázala, že tato biobanka má stále zásadní význam pro identifikaci vlivu genů na metabolismus lipidů, vznik aterosklerózy a jejich souvislost s kardiovaskulárním onemocněním. Významně přispěla k pochopení genetiky lipoproteinů a jejich vztahů s atherogenezí a kardiovaskulárním onemocněním. Podílela se na vývoji screeningu mutací u pacientů s klinickou diagnózou FH a na objasnění genetického základu familiárního defektního apolipoproteinu B-100. Významným pokrokem bylo zjištění souvislosti mezi genetickými variantami ovlivňujícími hladiny lipoproteinu (a) a triglyceridů v plazmě a rizikem ischemické choroby srdeční, zatímco jiné varianty genů ovlivňujících hladiny například C-reaktivního proteinu a HDL cholesterolu nebyly kauzální. Ve své práci zkoumala i vazby mezi genetickou expresí transportérů cholesterolu a rizikem ischemické choroby srdeční.

Následující den doktor Landmesser revidoval současné cíle hypolipidemické léčby. Existují nesporné důkazy, že LDL-c cholesterol je příčinou vývoje a progresu aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. V důsledku toho je LDL-c stanoven jako primární cíl terapií pro prevenci kardiovaskulárních příhod. Současné evropské směrnice doporučují u pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem cílovou hodnotu LDL-c < 1,8 mmol/l, nebo snížení alespoň o 50 %, pokud je vstupní LDL-c mezi 1,8 až 3,5 mmol/l. S příchodem terapie monoklonální protilátkou PCSK9 je dosahováno hladin LDL-c ještě mnohem nižších, než při účinné léčbě statiny. První z výsledků studií s těmito novými léky ukázaly, že toto podstatné snížení LDL-c ještě dokáže dále snížit četnost závažných kardiovaskulárních příhod. Nové práce tak ukazují, že bude možná nutné přehodnocení cílů LDL-c, a to zejména u pacientů s velmi vysokým rizikem recidivujících událostí nebo s rychle

progredujícím aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním.

V další sekci se profesor Libby věnoval patogenezi aterosklerózy z pohledu zánětu a možností jeho ovlivnění. Řada indicií poskytla důvod pro testování, zda léky, které se primárně zaměřují na zánět, mohou snížit kardiovaskulární příhody. Zájem o terapeutickou intervenci vyvolal zvláště jeden z mediátorů zánětu – interleukin-1 β (IL-1 β), prozánětlivý cytokin, který má v aterotrombotickém procesu více rolí. Látkou testovanou ve studii CANTOS byl kanakinumab, monoklonální protilátka s vysokou afinitou, která specificky cílí na IL-1 β . Tato studie ukázala významné snížení „tvrdých výsledků“ a to nefatálního infarktu myokardu, nefatální mrtvice a kardiovaskulární smrti. Přičemž větší klinický přínos měli pacienti s vyššími úrovněmi zánětu. Mimochodem, kanakinumab měl účinky i na snížení úmrtnosti na rakovinu, což je v souladu s patogenetickým vysvětlením spojujícím zánět a rakovinu.

Zajímavá byla i přednáška týkající se definice termínu vulnerabilního aterosklerotického plátu. Zatímco předchozí studie vymezily zranitelnost aterosklerotických plátů histologickým vzhledem (tenké vláknité víčko, vysoký obsah lipidů a neovaskularizace), intravaskulární zobrazovací studie tento pohled zpochybnily – jen málo z těchto plátů se roztrhlo a ještě méně vedlo ke klinickým událostem. Pokroky v zobrazování tak mohou vést k nové definici vulnerabilního plátu. V konečném důsledku pak bude možná spojení charakteristik léze společně s rizikovými faktory pacienta moci poskytnout velmi přesnou předpověď o riziku například akutních koronárních příhod.

Na závěr dne se profesorka Taskinen věnovala vztahu mezi apolipoproteinem C III (apoC-III) a triacylglyceroly (TAG). Kinetické studie u pacientů s různými defekty metabolismu jater a lipoproteinů ukázaly, že zvýšení hladiny apoC-III je významným faktorem, který přispívá k elevaci plazmatických TAG. Společně s důkazy ze studií, které ukazují vazbu mezi vyššími hladinami apoC-III ve VLDL a LDL a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, tak posilují význam apoC-III jako proaterogenního apolipoproteinu. Pochopení poruch v metabolických drahách syntézy lipoproteinů v játrech tak nabízí příležitost ve vývoji nových terapeutických přístupů, v tomto případě zejména těch zaměřujících se na apoC-III.

V podobném velmi širokém záběru probíhaly přednášky a byla prezentována posterová sdělení po celé čtyři dny kongresu. Jejich souhrn budou moci zájemci najít v následujících měsících ve vybraných časopisech o ateroskleróze.

Účast na kongresu tohoto významu může být pro zájemce poměrně nákladná. Česká společnost pro aterosklerózu proto nabízí možnost sponzorování formou cestovního grantu alespoň několika vybraným zájemcům, kteří prokáží aktivní účast formou svých sdělení a kterou několik mladých lékařů z České republiky využilo. Další možnosti je získání tzv. „ambassador nominee“ přímo od Evropské společnosti pro aterosklerózu, kterou jsem pro svoji účast s aktivní prezentací získal i já.

iARS 2018: Stále záhadné HDL částice

Mgr. Hana Kubátová

Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM Praha

Souhrn

Výzkum HDL částic je slibně se rozvíjející oblast. Například dostupná metoda schopná spolehlivě rozlišit různé typy HDL částic v krvi by pomohla objasnit jejich roli v rozvoji aterosklerózy a následně usnadnit stratifikaci pacientů dle KV rizika. Nelze také podceňovat roli HDL částic v rozvoji různých patologií jako je diabetes, nádory nebo infekce.

Devátý ročník mezinárodní školy pro mladé vědce a lékaře (iARS) se tentokrát konal v německém Hamburku a bezpochyby se povedl. Projekt organizovaný s nesmírným nadšením a obětavostí prof. Michalem Vrablíkem, předsedou České společnosti pro aterosklerózu, a dr. Alexanderem Laatschem (a s laskavým přispěním přednášejících z předních evropských pracovišť), se zaměřil na několik základních témat ve výzkumu aterosklerózy. Jedním z motivů prolínajících se hned několika přednáškami byly lipoproteinové částice s vysokou hustotou (*high density lipoprotein – HDL particles*).

HDL částice se podílí (mimo jiné!) na reverzním transportu cholesterolu. Přebytkový cholesterol je z periferních tkání odváděn do jater a následně vyloučen ve formě žlučových kyselin. Přenos cholesterolu z buňky na HDL částice je zprostředkován ABCA1 a ABCG1 transportéry. HDL částice jsou dále vychytávány přímo v játrech. Další možností je přenos cholesteryl esterů z HDL na LDL a VLDL (ale i na další HDL) částice zprostředkovaný cholesteryl ester transfer proteinem (CETP).

Zvýšená koncentrace HDL částic by tedy mohla snižovat riziko rozvoje a progresu aterosklerózy. Trochu překvapivě však vyšší koncentrace HDL částic v krvi není spojena s nižším rizikem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Role HDL částic v rozvoji KVO, ale i dalších patologií jako jsou zhoubné nádory, diabetes mellitus, neurodegenerativní choroby, infekce atd. tak zůstává částečně neobjasněná. Například u diabetu, chronického renálního selhání nebo věkem podmíněné makulární degenerace hraje zřejmě HDL dokonce kauzální roli. Hlavní příčinou neúspěchu klinických studií zaměřených na zvyšování koncentrace HDL by mohl být chybný předpoklad: čím výše, tím lépe. Vztah mezi hodnotou HDL cholesterolu v krvi a rizikem kardiovaskulární příhody není lineární, ale spíše parabolický. Riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo ischemické choroby srdeční je vyšší u pacientů s velmi nízkými, ale zároveň i s velmi vysokými hodnotami HDL cholesterolu. Populace v těchto studiích navíc nejsou často stratifikovány dle počátečních hodnot HDL cholesterolu v krvi, přičemž nejvýraznější pozitivní účinky by se daly předpokládat logicky především u pacientů s nejnižšími počátečními koncentracemi HDL cholesterolu.

Při testování vlivu různých látek na koncentrace HDL v krvi je nutné rozlišovat mezi HDL cholesterolem a HDL částicemi. Pozornost se v současnosti soustředí především na fibráty, inhibitory CETP a niacin. Fibráty aktivují PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*), transkripční faktor ovlivňující expresi apolipoproteinu AI a AII, transportérů ABCA1 a ABCG1, fibrinogenu a některých

adhezních molekul. Fibráty snižují koncentraci triglyceridů v krvi. Podobně jako statiny, inhibitory PCSK9 a niacin zvyšují fibráty mírně koncentraci HDL částic v krvi. Jejich užití má smysl především u skupiny nejvíce ohrožených pacientů s vysokou hodnotou triglyceridů a nízkou hodnotou HDL částic v krvi. Nevýhodou při užívání už zmíněného niacinu je jeden z jeho nežádoucích účinků – výrazné červenání (niacin flush) v reakci na uvolnění prostaglandinů. Právě červenání dramaticky snižuje *compliance* pacientů. Na druhou stranu i po odstranění těchto nežádoucích účinků nesnižuje užívání niacinu riziko KVO. Vliv inhibitorů CETP na hodnoty HDL cholesterolu je v porovnání s fibráty a niacinem mnohem výraznější. Je ale nutné podotknout, že inhibitory CETP nezvyšují koncentraci HDL částic. Prodlužují pouze biologický poločas HDL částic v krvi. Tyto HDL částice obsahují sice velké množství cholesteryl esterů, ale nejsou už schopné efektivně vázat další. Důsledkem užívání CETP inhibitorů je tak zablokování reverzního transportu cholesterolu, které v případě otevřené únikové cesty pro LDL cholesterol (např. u pacientů užívajících statiny) působí kontraproduktivně. Torcetrapib, jeden z inhibitorů CETP, dokonce riziko KVO ještě zvýšil. Překvapivě dosud nebyl dostatečně zkoumán vliv aktivátorů CETP, kterým by se v následujících letech mohlo dostat více pozornosti.

Je důležité také zdůraznit, že HDL částice jsou značně heterogenní. Liší se velikostí, tvarem, hustotou, obsahem apolipoproteinů a miRNA i funkcí a v současnosti jsou rozdělovány do 10 podtříd. HDL částice hrají roli v produkci inzulinu, antioxidantů, oxidu dusnatého a prostacyklinů nebo adhezních molekul. Uplatňují se při inhibici infekcí, zachování funkce endotelu, vazodilataci a odstraňování reaktivních kyslíkových radikálů a peroxidovaných lipidů. Za určitých podmínek jsou HDL částice dokonce schopné absorbovat lipopolysacharidy. Je důležité zdůraznit, že pleiotropní efekty HDL částic jsou zprostředkovány asociovanými molekulami, ne přítomným cholesterolem. Samotná klasifikace HDL částic je bohužel obtížná, protože analýza pomocí NMR (nuclear magnetic resonance) spektroskopie není standardizovaná. Závěrem lze konstatovat, že výzkum HDL částic je slibně se rozvíjející oblast. Standardizovaná a dostupná metoda schopná spolehlivě rozlišit různé typy HDL částic v krvi by pomohla objasnit jejich roli v rozvoji aterosklerózy a následně usnadnit stratifikaci pacientů dle rizika rozvoje KVO. Nelze také podceňovat roli HDL částic v rozvoji dalších patologií a lze předpokládat, že jim v tomto ohledu bude v příštích letech věnováno více pozornosti.

Letní škola hypertenze ESH, Les Diablerets, Švýcarsko, 7.–13. září 2018

MUDr. Július Gelžinský¹, MUDr. Jan Machura²

¹ II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň a LF UK v Plzni

² I. interní kardioangiologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a LF UK v Hradci Králové

Evropská společnost pro hypertenzi již tradičně na konci léta pořádá vzdělávací akci pro mladé lékaře a výzkumníky s názvem *ESH Summer School*. Letošní, již 24. ročník proběhl v srdci Alp v idylickém prostředí švýcarské vesnice Les Diablerets, nedaleko Lausanne.

Letní školu může jednotlivec absolvovat pouze jednou za život. Tento rok se zúčastnilo celkem 66 lékařů a výzkumníků z převážně evropských zemí, ale přijeli i kolegové ze zemí jako je Argentina, Jižní Korea, Izrael a dalších. Z České republiky jsme tento rok byli nominováni dva a 7. září jsme společně vyrazili do krásného prostředí švýcarských Alp.

Po přiletu nás čekalo sedm dní bohatého programu, zahrnujícího jak odborné přednášky, tak i aktivity spojené s poznáváním místního prostředí a zahraničních kolegů. Přednášejícími byly známé osobnosti v oblasti hypertenze z celého světa. Obsah přednášek připomínal jak poznatky již známé, tak přinášel i nejnovější vědecké výsledky

a doporučení doplněné o osobní postřehy a zkušenosti z praxe přednášejících. Každá přednáška byla zakončena mnoha dotazy z řad posluchačů a věcnou diskusí. Podnětné diskuse nezdávka pokračovaly i při následných přestávkách nad šálkem čaje či kávy, některé dokonce i během oběda a večere.

Přednášky renomovaných odborníků byly prokládány ústními a posterovými sděleními účastníků, kteří si tak mohli v přátelském prostředí vyzkoušet veřejnou prezentaci své výzkumné činnosti a svých výsledků a zároveň se i poučit z případných nedokonalostí v jednotlivých pracích, což bylo velmi přínosné pro všechny zúčastněné.

Pestrý přednáškový program byl doplněn bohatým programem společenským a volnočasovými aktivitami. Ubytování bylo zajištěno v příjemném hotelu nabízejícím nejrůznější formy sportovního i odpočinkového vyžití, ve kterém se každý den podávala kvalitní místní strava. Jedno odpoledne bylo vyhrazeno organizovanému výletu na blízký ledovec ve výšce 3000 m. Již samotná jízda lanovkou nabízela nepopsatelné výhledy na okolní panenskou přírodu a odpoledne strávené na vrcholu bylo nezapomenutelným zážitkem. Dobrovolníci měli zároveň možnost zapojit se do malé studie vedené prof. Paratim; byly sledovány změny tlaku, tepové frekvence a saturace kyslíku v krvi po výstupu na ledovec.

Letní školu vnímáme jako jedinečnou příležitost k prohloubení svých poznatků především v oblasti arteriální hypertenze a k seznámení se s moderními trendy a aktualitami jak v oblasti výzkumu, tak i klinické praxe. Zároveň je to skvělá



Obr. 1: Prof. Thomas Weber (Wels, Rakousko; vlevo) a první autor tohoto sdělení po diskusi u posteru



Obr. 2: Účastníci kurzu na ledovci (první zleva Július Gelžinský, uprostřed Jan Machura)



Obr. 3: Účastníci kurzu před kongresovou halou v Les Diablerets

příležitost k navázání nových mezinárodních přátelství, na kterých lze stavět případnou budoucí odbornou spolupráci. Potkali jsme množství skvělých lidí, rozšířili si odborné znalosti a zároveň si užili i hodně legrace při neformálních konverzách v kuloárech. My i ostatní účastníci jsme po týdnu zde stráveném odjížděli s pocitem nadšení a povzbuzení

do naší další práce. Všichni na konci kurzu velice pozitivně hodnotili jeho kvalitu a celkový profesní přínos.

Velké děkuji za nás náleží České společnosti pro hypertenzi za možnost se zúčastnit, zejména pak profesorce Renatě Cífkové, bez jejíž práce a organizačního úsilí by tato skvělá akce nikdy neexistovala.

Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci v roce 2018

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

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

Výbor ČSH díky kontinuální podpoře firmy Servier s.r.o. pravidelně uděluje již řadu let ceny za nejlepší publikované originální práce pro mladší autory do 40 let – členy ČSH v oblasti arteriální hypertenze. Představujeme Vám výsledky za uplynulé 12měsíční období.

Cena České společnosti pro hypertenzi 2018

1. cena

MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.

Centrum kardiovaskulární prevence FTN Praha

1) Peter Wohlfahrt, Vojtech Melenovsky, Margaret M. Redfield, Thomas P. Olson, Grace Lin, Sahar S. Abdelmoneim, Bernhard Hametner, Siegfried Wassertheurer, Barry A. Borlaug:

Aortic Waveform Analysis to Individualize Treatment in Heart Failure

Circ Heart Fail. 2017;10:e003516. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003516.)

2) Peter Wohlfahrt, Renata Cífková, Narine Movsisyana, Šárka Kunzova, Jiří Lesovsky, Martin Homolka, Vladimír Soška, Petr Dobšák, F. Lopez-Jimenez, Ondřej Sochor:

Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population

Journal of Hypertension 2017, 35:000–000

2. cena

MUDr. Monika Kamasová

I. interní – kardiologická klinika FN Olomouc

1) Kamasová M, Václavík J, Václavík T, Hobzová M, Kociánová E, Táborský M:

Ambulatory screening for obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension

Sleep and Breathing, Published online 27 October 2017

2) Kociánová E, Václavík J, Kamasová M, Táborský M: *Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension.* *Blood pressure* 2017, vol. 26, No 5, 311-318.

3. cena

Bc. Alexandra Sporková, Ph.D.

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Sporková A, Čertíková Chábová V, Doleželová Š, Jíchová Š, Kopkan L, Vaňourková Z, Kompanowska-Jezierska E, Sadowski J, Maxová H, Červenka L:

Fenofibrate attenuates hypertension in Goldblatt hypertensive rats: role of 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid in the nonclipped Kidney. *Am J Med Sci.* 353: 568-579, 2017.

Všem výše uvedeným autorům blahopřejeme!

Vyhlášení cen tradičně proběhne ve slavnostním bloku ČSH během výroční konference ČSH v Českém Krumlově 19. října 2018.

Příhlášky do dalšího ročníku soutěže spolu s publikovanými pracemi posílejte na níže uvedenou adresu:

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz