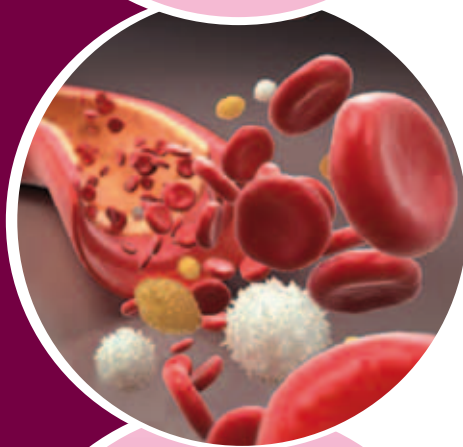


Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi
Spolupracující společnost:	Česká společnost pro aterosklerózu
Pracovní skupina:	Preventivní kardiologie ČKS Srdečního selhání ČKS
Šéfredaktor:	prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
Zástupce šéfredaktora:	prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
Redakční rada:	prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. MUDr. Jan Piřha, CSc. prof. MUDr. Jirí Vítovec, CSc. doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph. D.
Poradní sbor redakční rady:	doc. MUDr. Jiří Ceral, CSc. prof. MUDr. Karel Horký, DrSc. prof. MUDr. Aleř Linhart, DrSc. prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. MUDr. Jitka Seidlerová, Ph. D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc. prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.
Vydavatel:	TARGET – MD s.r.o. Sokolovská 899/234 190 00 Praha 9
Grafická úprava:	TARGET – MD s.r.o.
Ročník:	1.
Číslo:	2.
Rok:	2012
ISSN:	1805–4129
Copyright:	TARGET – MD s.r.o.

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

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

Editorial

J. Widimský jr., J. Filipovský	3
--------------------------------------	---

Komentáře ke klinickým studiím

• Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a mortalita u hypertenze: metaanalýza randomizovaných klinických studií inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron <i>J. Widimský jr.</i>	5
• Studie SHIFT – dodatečné analýzy <i>J. Hradec</i>	8
• Aliskiren v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Předběžné výsledky studie ALTITUDE <i>R. Cífková</i>	13

Lékové profily

• Nebivolol v léčbě kardiovaskulárních chorob <i>J. Widimský jr.</i>	18
• Nová fixní kombinace amlodipinu s atorvastatinem <i>J. Slíva</i>	22
• Nový duální inhibitor AT ₁ receptorů a vazopeptidáz (LCZ 696) v léčbě hypertenze a srdečního selhání <i>J. Vítovec, L. Špinarová, J. Špinar</i>	27

Česká společnost pro aterosklerózu

• Asymptomatická stenóza karotické tepny; co (ne)říkají nová doporučení <i>J. Piňha</i>	30
• Nová hypolipidemika: ovlivnění hladin lipidů nebo i prevence aterosklerózy? <i>M. Vrablík</i>	33
• Markery kardiovaskulárního rizika a jejich použití v běžné, neselektované populaci pacientů <i>J. Franecková, A. Jabor</i>	37

Aktuality České společnosti pro hypertenzi

• Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci (2011–2012) <i>J. Widimský jr.</i>	47
---	----

Významná výročí

• Rozhovor s profesorem Monhartem	48
---	----

In Memoriam

• prof. MUDr. Otto Küchel, DrSc., FRCP(C), FACP <i>K. Horký, J. Widimský jr.</i>	52
---	----

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

dostává se k Vám druhé číslo časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence, které vydává firma TARGET-MD v těsné spolupráci s Českou společností pro hypertenzi (ČSH), Českou společností pro aterosklerozu (ČSAT) a dvěma pracovními skupinami (PS) České kardiologické společnosti (PS Preventivní kardiologie a PS Srdeční selhání). Realizací tohoto projektu navazujeme na předchozí dlouholetou tradici bulletinů ČSH, která vycházela v rozsahu dvou čísel ročně. Díky spolupráci s dalšími odbornými skupinami rozšiřujeme spektrum odborného profilu našeho časopisu.

V rámci lékových profilů představujeme nebivolol, účinnou látku s nejvyšším indexem kardioselektivity ve třídě betablokátorů a novou fixní kombinaci amlodipinu s atorvastatinem. Mezi perspektivními a novými molekulami zmiňujeme nový duální inhibitor AT_1 -receptorů a vazopeptidáz (pracovní název LCZ696). Ukazuje se, že duální inhibice AT_1 -receptorů a neprilysinu (ARNI, AT_1 receptor neprilysin inhibitor) má velký potenciál v léčbě hypertenze i srdečního selhání. Představujeme rovněž nové farmakologické přístupy vedoucí ke snížení LDL-cholesterolu, triglyceridů a/nebo zvýšení HDL cholesterolu (podrobně viz článek o nových hypolipidemicích).

Uvádíme předběžné výsledky předčasně ukončené studie ALTITUDE s aliskirenem (inhibitor reninu) u diabetiků 2. typu s nefropatií. Díky absenci přesvědčivého benefitu aliskirenu přidávaného k jinému typu blokád systému RAAS v této studii není t.č. doporučováno podávání aliskirenu u diabetiků či hypertoniků v kombinaci s jiným blokátorem RAAS (ACEI nebo AT_1 -blokátory). Dříve započaté klinické studie s aliskirenem s výjimkou

studie APOLLO zatím nadále pokračují. V rámci prezentace klinických studií prezentujeme výsledky dodatečných analýz studie SHIFT s ivabradinem. Ukazuje se, že ivabradin snižuje KV i celkovou mortalitu u nemocných s chronickým srdečním selháním a srdeční frekvenci při sinusovém rytmu ≥ 75 /min. Metaanalýza randomizovaných klinických studií inhibitorů systému RAAS (ACE-inhibitory a sartany) u hypertenze, publikovaná v časopise European Heart Journal, poukázala na možnost existence rozdílů mezi oběma třídami inhibitorů RAAS ve vztahu k ovlivnění celkové mortality.

V rámci praktických přístupů představujeme stručný přehled doporučených postupů u asymptomatické stenózy karotické tepny a podáváme také přehled markerů kardiovaskulárního rizika a jejich možného použití v klinické praxi.

Do aktualit jsme zařadili informaci o výsledcích tradiční ceny ČSH o nejlepší publikaci (autoři do 40 let, sponzor firma Servier) a rozhovor s naším předním nefrologem, členem výboru ČSH prof. Monhartem při příležitosti jeho významného životního jubilea. Na poslední chvíli se nám povedlo zařadit životopisná data prof. Otto Kuchela, významného československého a mezinárodního odborníka v oblasti hypertenze, který zemřel v Kanadě 2. 9. 2012.

Uvádíme také základní informace/data ve vztahu k nadcházejícím akcím (spolu)pořádaným ČSH nebo ČSAT.

Jménem celého autorského kolektivu Vám přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho nového časopisu a budu se těšit na setkání s Vámi na výroční konferenci ČSH v Českém Krumlově či na některých jiných akcích (spolu)pořádaných ČSH.

Jménem redakční rady
Hypertenze & kardiovaskulární prevence

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
šéfredaktor časopisu a místopředseda ČSH

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
zástupce šéfredaktora a předseda ČSH

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a mortalita u hypertenze: metaanalýza randomizovaných klinických studií inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro hypertenzi, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Arteriální hypertenze nadále zůstává nejčastější příčinou úmrtí – podle WHO lze vysokému krevnímu tlaku (TK) přisoudit zhruba 17 milionů úmrtí ročně. Lze říci, že hypertenze zkracuje život v průměru o 5 let (v závislosti na její závažnosti a dalších rizikových faktorech).

V posledních letech se vedou diskuse co je hlavním přínosem antihypertenzní léčby z hlediska kardiovaskulární mortality. Z krátkodobějšího pohledu má stěžejní význam samotné snížení TK bez ohledu na použitou lékovou skupinu, jak bylo prokázáno v případě beta-blokátorů, diuretik, blokátorů kalciových kanálů, a nově i v případě inhibitorů systému renin-angioten-

zin-aldosteron (RAAS). Z hlediska dlouhodobého, celoživotního může však významnou roli hrát i výběr anti-hypertenzní látky.

Blokáda RAAS je u hypertoniků jedním z hlavních cílů léčby, protože nadměrně aktivní RAAS s vysokým TK úzce souvisí. Systém RAAS ovlivňuje objem krve v oběhu a rovnováhu elektrolytů v lidském organismu a představuje tak významný regulátor hemodynamické stability. Inhibitory RAAS jsou nejčastěji předepisovanou skupinou léků při léčbě hypertenze. V současnosti jsou z hlediska klinické praxe nejvýznamnějšími lékovými skupinami blokujícími RAAS inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (angiotensin-

-converting enzyme, ACE) a blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II (AT_1 -blokátory, sartany).

Snížení kardiovaskulární morbidita a mortality inhibitory RAAS bylo prokázáno u různých specifických populací, které byly selektovány a zařazeny na základě přítomnosti jiného kritéria než samotné hypertenze. Například studie SOLVD (enalapril u srdečního selhání), HOPE [1] (ramipril u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem) a EUROPA [2] (perindopril u stabilní ischemické choroby srdeční) prokázaly při podávání ACE inhibitorů statisticky významný pokles souhrnného sledovaného parametru kardiovaskulárního úmrtí, úmrtí na infarkt myokardu nebo

tab. 1: Vstupní charakteristika hodnocené populace ve 20 studiích (n = 158 998)

Akronym studie	Rok	n	Aktivní lék	Kontrolní látka	Průměrná délka sledování (roky)	Hypertenze (%)	Průměrný STK (mm Hg)	Průměrný věk (roky)	Muži (%)	IR v kontrolní skupině
RENAAL ²⁹	2001	1 513	Losartan	Placebo	3,09	96,5	153	60,0	63,2	66,0
IDNT ²⁸	2001	1 715	Irbesartan	Amlodipin nebo placebo	2,86	100	159	58,9	66,5	54,0
LIFE ²⁵	2002	9 193	Losartan s/bez HCTZ	Atenolol s/bez HCTZ	4,82	100	174	66,9	46,0	19,5
ALLHAT ³⁰	2002	33 357	Lisinopril	Chlorthalidon nebo amlodipin	5,01	100	146	66,9	53,3	28,5
ANBP-2 ³³	2003	6 083	ACE inhibitor (enalapril)	Diuretikum (HCTZ)	4,06	100	168	71,9	49,0	17,1
SCOPE ²⁹	2003	4 937	Candesartan	placebo	3,74	100	166	76,4	35,3	29,0
pilotní HYVET ²⁴	2003	1 283	Lisinopril	Diuretikum nebo žádná léčba	1,12	100	182	83,8	36,6	55,4
JMIC-B ³⁴	2004	1 650	ACE inhibitor	Nifedipin	2,25	100	146	64,5	68,8	6,2
VALUE ²⁷	2004	15 245	Valsartan	Amlodipin	4,32	100	155	67,3	57,6	24,8
MOSES ³²	2005	1 352	Eprosartan	Nitrendipin	2,50	100	152	68,1	54,2	31,0
ASCOT-BPLA ²⁶	2005	19 257	Amlodipin s/bez perindoprilu	Amlodipin s/bez bendroflumethiazid	5,50	100	164	63,0	76,6	15,5
JIKEI HEART ¹¹	2007	3 081	Valsartan	Ne AT_1 -blokátor	2,81	87,6	139	65,0	66,3	6,2
ADVANCE ³¹	2007	11 140	Perindopril s indapamidem	placebo	4,30	68,7	145	66,0	57,5	19,8
HYVET ²³	2008	3 845	Indapamid s/bez perindoprilu	placebo	2,11	89,9	173	83,6	39,5	59,3
PROFESS ²²	2008	20 332	Telmisartan	placebo	2,50	74,0	144	66,2	64,0	29,1
TRANSCEND ³⁵	2008	5 926	Telmisartan	placebo	4,67	76,4	141	66,9	57,0	25,2
CASE-J ²⁰	2008	4 703	Candesartan	Amlodipin	3,30	100	163	63,8	55,2	11,1
HU-CREATE ¹⁹	2009	2 049	Candesartan	Ne AT_1 -blokátor	4,03	100	135	64,8	80,2	14,3
KYOTO HEART ²¹	2009	3 031	Valsartan	Ne AT_1 -blokátor	2,92	100	157	66,0	57,0	7,2
NAVIGATOR ¹⁰	2010	9 306	Valsartan	placebo	6,10	77,5	140	63,8	49,1	11,5

HCTZ, hydrochlorothiazid; ACE, angiotenzin konvertující enzym; AT_1 -blokátor, blokátor receptorů AT_1 pro angiotenzin II; STK, systolický krevní tlak; IR, incidence na 1000 pacientů-roků.

cévní mozkovou příhodu. V uvedených studiích byla hypertenze jako hlavní onemocnění přítomna u méně než poloviny zařazených pacientů. Příznivé účinky inhibitorů RAAS na (celkovou) mortalitu (jako cíl antihypertenzní léčby podle doporučených postupů) [3] nebyly u indikace hypertenze dosud přesvědčivě zkoumány.

V letošním roce byla publikována v prestižním časopise *European Heart Journal* metaanalýza 20 studií kardiovaskulární morbidita a mortality [4]. V každé zařazené studii byla alespoň u dvou třetin pacientů stanovena diagnóza hypertenze (podle definice pro danou studii) a byla provedena randomizace na léčbu inhibitorem RAAS (ACE – inhibitor nebo AT₁-blokátor) nebo kontrolní léčbu. Do kohorty bylo zařazeno celkem 158 998 pacientů (71 401 s inhibitorem RAAS; 87 597 s kontrolní léčbou) [4]. V následujících řádcích uvádíme hlavní výsledky této zajímavé metaanalýzy.

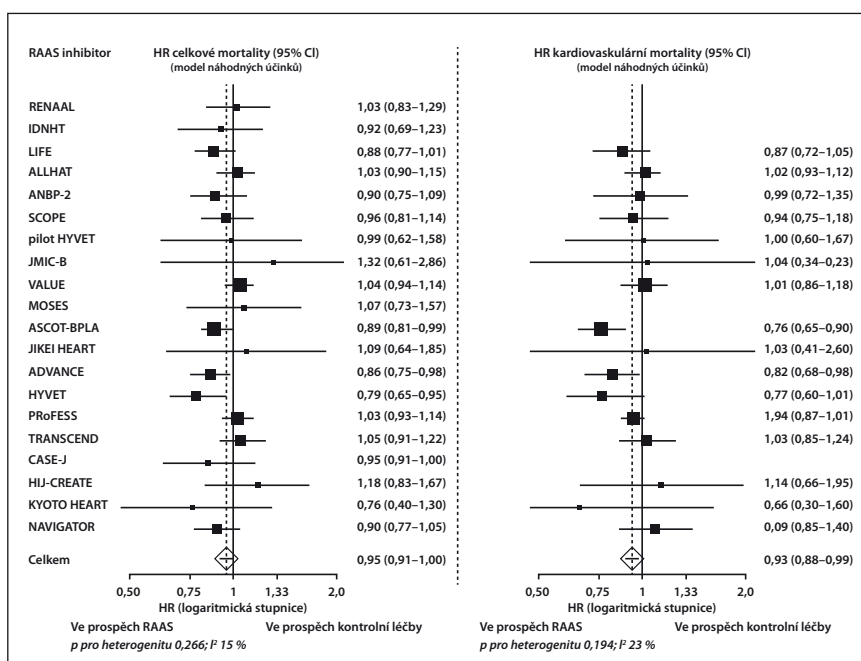
Charakteristiky pacientů

Názvy zařazených studií s jejich základní charakteristikou jsou uvedeny v *tabulce 1*. V průměru mělo podle definice v každé studii hypertenzi 91 % účastníků. Průměrná vstupní hodnota STK byla 153 mm Hg (rozmezí průměrů ve studiích 135–182 mm Hg), průměrný věk byl 67 let (rozmezí průměrů ve studiích 59–84 mm Hg) a v 58 % případů se jednalo o muže.

Hlavní výsledky

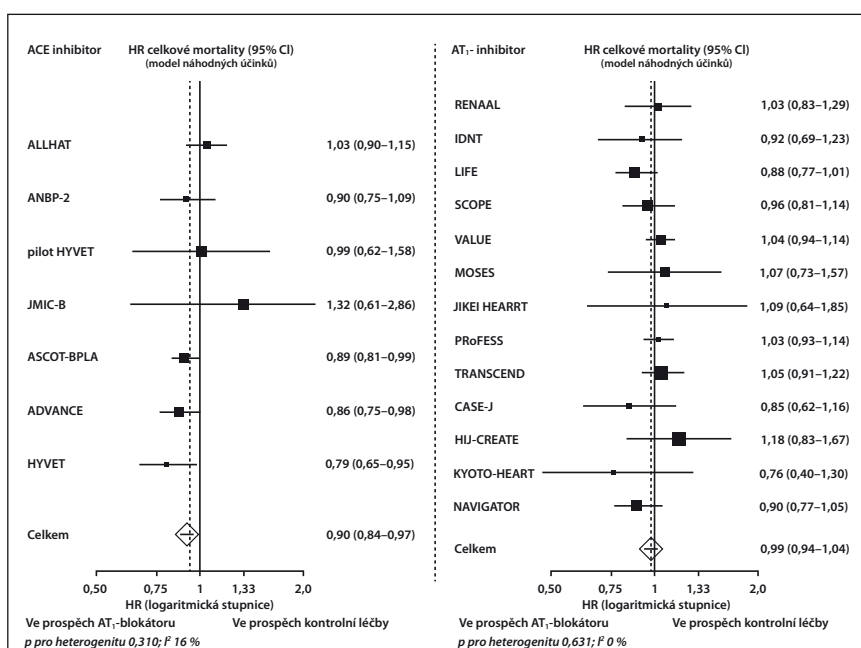
Celková mortalita

Hlavní výsledky metaanalýzy ve vztahu k celkové a kardiovaskulární mortalitě jsou sumarizovány na *obrázku 1*. Během průměrné doby sledování v délce 4,3 roku se sledovaný parametr úmrtí ze všech příčin vyskytl u 6284 pacientů zařazených k léčbě inhibitorem renin-angiotenzinového systému (RAAS). To odpovídá hodnotě IR 20,9 úmrtí na 1000 paciento-roků. Ve stejném období došlo k úmrtí ze všech příčin celkem u 8777 pacientů s kontrolní léčbou, což znamená IR 23,3 úmrtí na 1000 paciento-roků. Inhibice RAAS byla spojena se statisticky významným snížením celkové mortality ve třech intervenčních studiích – ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET (*obr. 1*).



obr. 1: Účinek léčby blokádou systému renin-angiotenzin-aldosteron na celkovou a kardiovaskulární mortalitu ve všech zařazených studiích.

Vysvětlivky: HR (hazard ratio), poměr rizik; CI (confidence interval), interval spolehlivosti; RAAS, systém renin-angiotenzin-aldosteron. Celkové $p = 0,032$ pro celkovou mortalitu. Celkové $p = 0,018$ pro kardiovaskulární mortalitu.



obr. 2: Účinek léčby na celkovou mortalitu ve studiích s ACE inhibitory a AT₁-blokátory.

Vysvětlivky: HR (hazard ratio), poměr rizik; CI (confidence interval), interval spolehlivosti; ACE, angiotenzin konvertující enzym; AT₁-blokátor, blokátor receptorů AT₁ pro angiotenzin II. $p = 0,004$ pro léčebný účinek ACE inhibitorů na celkovou mortalitu. $p = 0,683$ pro léčebný účinek AT₁-blokátorů na celkovou mortalitu.

Celkem byla ve všech 20 studiích inhibice RAAS spojena se statisticky významným 5% snížením celkové mortality (HR 0,95, 95 % CI: 0,91–1,00, $p = 0,032$) (*obr. 1*). Míra heterogenity v účinku léčby byla ve všech studiích nízká a statisticky nevýznamná ($p = 0,266$). Nebyly nalezeny žádné dů-

kazy pro event. přítomnost zkreslení výsledků (biasu).

Kardiovaskulární mortalita

Čtyři studie nebyly zahrnuty do analýzy díky chybění údajů o kardiovaskulární mortalitě. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo zjištěno u 2570

pacientů s inhibicí RAAS. Statistická analýza prokázala významné 7% snížení kardiovaskulární mortality u nemocných s inhibicí RAAS oproti kontrolní léčbě (HR 0,93, 95% CI: 0,88–0,99, $p=0,018$) (obr. 1).

Srovnání účinku léčby

ACE-inhibitory a AT_1 -blokátory na celkovou mortalitu

Srovnání účinku léčby ACE-inhibitory a AT_1 -blokátory na celkovou mortalitu ze studií zařazených do metaanalýzy je znázorněno na obrázku 2. Po sloučení údajů ze všech sedmi studií bylo podávání ACE-inhibitorů spojeno se statisticky významným 10% poklesem celkové mortality (IR 20,4 vs. 24,2 úmrtí na 1000 paciento-roků, HR 0,90, 95% CI: 0,84–0,97, $p=0,004$). Při léčbě AT_1 blokátory autoři z analyzovaných studií nezjistili významné snížení mortality (13 studií, IR 21,4 vs. 22,0 úmrtí na 1000 paciento-roků, HR 0,99, 95% CI 0,94–1,04, $p=0,683$). Podle těchto dat se zdá, že pozorované snížení mortality v celé skupině inhibitorů RAAS bylo způsobeno příznivým působením ACE-inhibitorů.

Diskuze

Výsledky této metaanalýzy prokázaly 5% pokles celkové mortality během čtyřletého sledovaného období. Tento pokles mortality byl pozorován jak při srovnání s placebem, tak při srovnání s jinými antihypertenzivy. Tyto příznivé nálezy ve vztahu k působení blokátorů RAAS korespondují s dříve

provedenými analýzami u pacientů se srdečním selháním či ischemickou chorobou srdeční [5].

Příznivé ovlivnění mortality v důsledku antihypertenzní léčby ve srovnání s placebem nemusí být překvapivé. Většina dřívějších, placebem kontrolovaných studií antihypertenzní léčby prokázala trend k mírnému a příznivému ovlivnění celkové mortality. Například ve studii SYST – EUR aktivní léčba založená na podávání nitrendipinu oproti placebo u nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí vedla k nesignifikantnímu 14% snížení celkové mortality ($p=0,22$) [6]. Zajímavé na této metaanalýze blokátorů RAAS je zjištění rozdílů v ovlivnění celkové mortality jak mezi různými studiemi s ACE-inhibitory, tak zejména mezi studiemi s ACE-inhibitory a AT_1 -blokátory. Tyto pozorované rozdíly mohou být způsobeny odlišnostmi jak mezi jednotlivými ACE-inhibitory (prokázaná účinnost na celkovou mortalitu u perindoprilu ve studiích HYVET, ASCOT-BPLA a ADVANCE), tak zejména rozdíly v mechanismech působení ACE-inhibitorů a AT_1 -blokátorů. Je zajímavé, že menší účinek AT_1 -blokátorů na mortalitu oproti ACE-inhibitorům byl diskutován již dříve [7, 8].

Na druhé straně jiní autoři prokázali, že příznivé účinky ACE-inhibitorů a AT_1 -blokátorů jsou v prevenci cévních mozkových příhod a srdečního selhání – v závislosti na výši TK – podobné [4]. Bylo rovněž prokázáno, že ACE-inhibi-

tory a AT_1 -blokátory mají podobnou účinnost v prevenci fibrilace síní a nově vzniklého diabetu [9].

Limitace metaanalýzy

Tato metaanalýza nebyla primárně koncipována za účelem zjištění rozdílů mezi ACE-inhibitory a AT_1 -blokátory [4]. Přímé srovnání zástupců těchto dvou terapeutických skupin bylo provedeno ve studiích ONTARGET (telmisartan vs. ramipril) [10] a DETAIL (telmisartan vs. enalapril) [11] a nebyly zjištěny odlišnosti v léčebném účinku. Studie ONTARGET a DETAIL nebyly bohužel zahrnuty do metaanalýzy, neboť hypertenze netvořila vstupní kritéria ke vstupu do studie. Další limitací metaanalýzy je skutečnost, že mezi hodnocenými populacemi existovaly značné rozdíly. Například byly použity různé definice hypertenze či různé dávky aktivních a kontrolních léků. Obvyklým úskalím metaanalýz je navíc skutečnost, že vychází z údajů studií a nikoliv z dat pacientů.

Závěry

Na základě dat uvedené metaanalýzy lze shrnout, že léčba blokátory systému renin-angiotenzin u pacientů s hypertenzí vede k 5% poklesu celkové mortality a 7% poklesu kardiovaskulární mortality. Pozorovaný účinek léčby byl plně výsledkem skupiny ACE-inhibitorů, jejichž použití bylo spojeno se statisticky významným snížením celkové mortality o 10%. Ve skupině AT_1 -blokátorů nebylo snížení celkové mortality prokázáno.

LITERATURA:

1. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
2. Fox KM.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2007, 25, 1105–1187.
4. Van Vark L., Bertrand M., Akkerhuis KM., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *European Heart Journal* 2012, Aug;33(16):2088–97.
5. Dagenais GR., Pogue J., Fox K., et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006, 368, 581–588.
6. Fagard RH., Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Clin Exp. Hypertens* 1999 Jul-Aug;21(5-6):491–7.
7. Strauss MH., Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unravelling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006, 114, 838–854.
8. Bangalore S., Kumar S., Wetterslev J., et al.: Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analysis of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ*, 2011, 342, d2234.
9. Tocci G., Paneni F., Palano F., et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo – controlled clinical trials. *Am J Hypertens* 2011,24, 582–590.
10. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM* 2008; 358: 1547–59.
11. Barnett AH., Bain SC., Bouter P., et al.: DETAIL study: Angiotensin – receptor – blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl. J Med*, 2004, 351, 1952–1961.

Studie SHIFT – dodatečné analýzy

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

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

Souhrn

Účinek ivabradinu na zpomalení srdeční frekvence (SF) a následné snížení rizika klinických příhod u nemocných se systolickým chronickým srdečním selháním je tím větší, čím vyšší je vstupní SF. Největší snížení rizika ivabradin vykazuje u nemocných, u kterých klesne klidová SF při léčbě na hodnoty $\leq 60/\text{min}$ nebo o $\geq 10/\text{min}$. Dodatečné analýzy vztahu vstupní SF a snížení rizika ivabradinem ukázaly, že u nemocných se vstupní SF $\geq 75/\text{min}$ snižuje ivabradin nejenom riziko hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání, ale statisticky významně i kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Evropská léková agentura (EMA) letos doporučila používat ivabradin v kombinaci s betablokátory nebo samotný při intoleranci či kontraindikacích betablokátorů právě u nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním, sinusovým rytmem a klidovou SF $\geq 75/\text{min}$. Snížení rizika je podmíněno velikostí poklesu SF při léčbě betablokátorem, ivabradinem nebo jejich kombinací, nikoliv denní dávkou betablokátoru.

Klíčová slova: ivabradin, chronické srdeční selhání, srdeční frekvence.

Úvod

Léčba chronického systolického srdečního selhání (CHSS) se v průběhu posledních 20 let výrazně zlepšila. V důsledku toho se také dramaticky snížila mortalita i morbidita na CHSS [1, 2]. Tohoto zlepšení bylo dosaženo především rozvojem farmakoterapie. Ta je dnes založena na kombinaci inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (především inhibitorů ACE a antagonistů mineralokortikoidních receptorů) a sympatoadrenálního systému (betablokátorů).

Příznivý účinek betablokátorů (BB) v léčbě CHSS zůstává ne zcela jasný. Zpočátku se přičítal zejména inhibici patologicky zvýšené neurohumorální aktivity sympatoadrenálního systému se všemi jejími nepříznivými účinky na selhávající myokard a jeho funkci. V poslední době se ale do popředí stále více dostává negativně chronotropní (bradykardizující) účinek BB [3]. Přesvědčivě bylo doloženo, že zvýšená klidová srdeční frekvence (SF) je nezávislým negativním rizikovým faktorem ve všeobecné populaci, u hypertoniků, při chronické ICHS, ale také u CHSS, jak nedávno jednoznačně prokázala analýza dat z klinické studie SHIFT [4]. Rizikovým faktorem, který patří mezi modifikovatelné, protože SF je možno modulovat hned několika farmakologickými intervencemi – digo-

xinem, bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů, BB a nejnověji také inhibitorem kanálů I_f v sinusovém uzlu ivabradinem.

To, že farmakologické zpomalení SF má u nemocných s CHSS příznivý klinický dopad prokázaly v minulosti klinické studie s BB (např. MERIT-HF s metoprololem ZOK nebo CIBIS II s bisoprololem) a nedávno také studie SHIFT s ivabradinem. Ve studii SHIFT byl ivabradin testován proti placebu u více než 6 500 nemocných s CHSS na podkladě systolické dysfunkce levé komory, kteří měli sinusový rytmus a klidovou SF $\geq 70/\text{min}$. i přes léčbu betablokátorem. Přidaný ivabradin zpomalil ve srovnání s placebem SF v průměru o takřka $10/\text{min}$, což mělo za následek pokles výskytu primárního kombinovaného klinického endpointu (KV-mortality a hospitalizací pro srdeční selhání) o 18 %. Takřka všechen prospěch z léčby ivabradinem byl dán poklesem počtu hospitalizací pro srdeční selhání (HR = 0,74; $p < 0,0001$), KV-mortalita poklesla statisticky nevýznamně o 9 %, celková mortalita nebyla ovlivněna vůbec [5].

Jaký vliv má v léčbě CHSS dávka betablokátoru?

Záhy po publikaci výsledků prvních velkých morbiditních/mortalitních studií s ivabradinem – BEAUTIFUL [6]

a zejména SHIFT [5] – se zákonitě rozhořela diskuze, zda denní dávka BB byla u nemocných v těchto studiích dostatečná. Objevily se spekulace, že stejně příznivý účinek na morbiditu a mortalitu by mělo zvýšení dávky BB, respektive že příznivý účinek ivabradinu by nemusel být prokazatelný, pokud by nemocní užívali doporučené dávky BB. Vznikla jasná potřeba odpovědět na otázku, zda dávka BB ovlivňuje klinickou odpověď na ivabradin.

K zodpovězení této otázky byla zcela nedávno provedena post-hoc analýza dat ze studie SHIFT. Podle denní dávky užívaného BB při randomizaci byli nemocní rozděleni do 5 podskupin: 1) žádný BB; 2) $< 25\%$; 3) $25\text{--}50\%$; 4) $50\text{--}< 100\%$ a 5) 100% dávky doporučené guidelines ESC pro léčbu CHSS [9]. Účinek ivabradinu na výskyt primárního kombinovaného klinického endpointu byl testován v každé z těchto podskupin a byla také testována heterogenita účinku v jednotlivých podskupinách. Dodatečná analýza byla provedena také po adjustaci na interakci ivabradinu se vstupní SF [7].

Výskyt primárního endpointu byl ivabradinem významně snížen ve všech podskupinách s dávkou BB $< 50\%$ cílové včetně podskupiny nemocných, kteří BB vůbec nebrali ($p = 0,012$). Přes zřetelný trend ke snižování léčebného účinku ivabradinu se zvyšující se dáv-

tab. 1: Důvody pro nenasazení betablokátorů nebo titraci na denní dávku nižší než doporučují guidelines pro léčbu srdečního selhání [10]

	Dávka betablokátoru			
	Žádná (n=685)	< 25 % (n=208)	25 %–< 50 % (n=1624)	50 %–< 100 % (n=1693)
Hypotenze	127 (19 %)	425 (47 %)	717 (44 %)	743 (44 %)
Únava	37 (5 %)	289 (32 %)	543 (33 %)	514 (30 %)
Dušnost	–	135 (15 %)	226 (14 %)	225 (13 %)
Závratě	21 (3 %)	97 (11 %)	209 (13 %)	206 (12 %)
Bradykardie	20 (3 %)	48 (5 %)	106 (7 %)	105 (6 %)
Srdeční selhání	54 (8 %)	101 (11 %)	144 (9 %)	122 (7 %)
Jiné důvody	81 (12 %)	67 (7 %)	142 (9 %)	209 (12 %)
CHOPN	235 (34 %)	–	–	–
Asthma	74 (11 %)	–	–	–
Raynaudův sy nebo ICHDK	36 (5 %)	–	–	–

CHOPN = chronická plicní choroba; ICHDK = ischemická choroba dolních končetin

kou BB, neukázaly obecné interakční testy na heterogenitu v léčebném účinku žádnou významnou interakci ($p=0,35$). Mezi jednotlivými podskupinami podle užívané dávky BB byl léčebný účinek ivabradinu pro výskyt primárního endpointu hraničně nevýznamný ($p=0,056$) a významnosti dále ubylo po adjustaci na interakci mezi vstupní SF a účinkem ivabradinu ($p=0,14$) [7].

Logickým závěrem těchto post hoc analýz je, že velikost léčebného účinku (měřeného výskytem klinických příhod) u nemocných s CHSS určuje mohutnost snížení SF navozená kombinací BB a ivabradinu nebo ivabradinu samotného při intoleranci či kon-

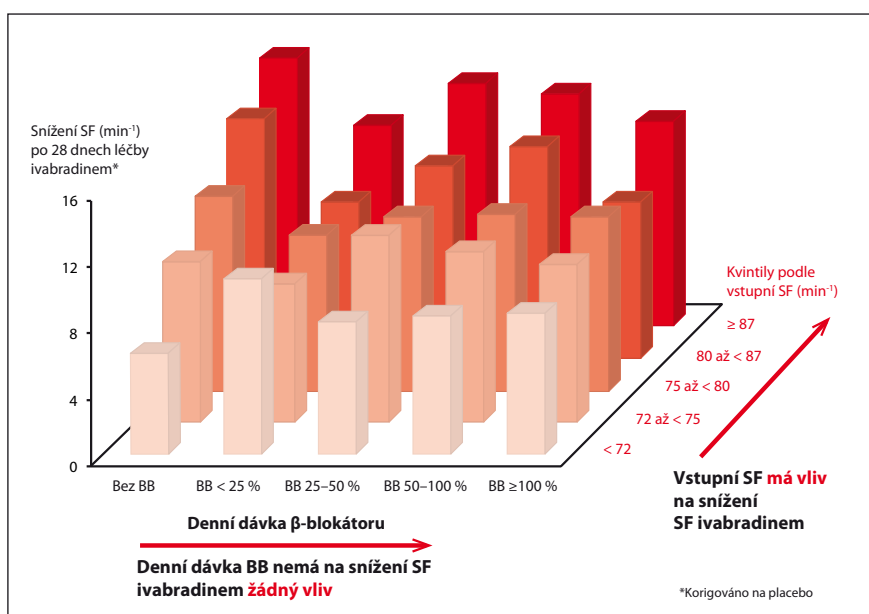
traindikacích BB, než denní dávka BB (obr. 1). Jinými slovy to znamená, že účinky ivabradinu na výskyt primárního endpointu a jeho jednotlivých komponent ve studii SHIFT nebyl významně ovlivněn podávanou dávkou BB. Kritickým faktorem, který určoval prospěch z léčby, byl pokles SF dosažený léčbou.

Zajímavá je také detailnější analýza důvodů, které vedly investigátory ve studii SHIFT k tomu, že nenasadili BB buď vůbec, nebo je podávali v nižší denní dávce než doporučují guidelines ČKS nebo ESC [8, 9] – tab. 1. Investigátoři ve studii SHIFT byli podle protokolu nuceni zařazovat do studie nemocné na maximální to-

lerované dávce BB a museli podrobně zdůvodňovat, proč nemocný BB buď vůbec nedostal, nebo ho dostal v denní dávce nižší, než doporučují guidelines. Bylo tak vyvinuto maximální úsilí, aby BB byly ve studii používány optimálně. I přes toto úsilí dosáhlo doporučenou denní dávku BB jen jedna čtvrtina nemocných, zhruba polovina nemocných dosáhla denní dávky $\geq 50\%$ doporučené. To odpovídá situaci zjištěné v různých průzkumech a registrech v posledních letech. Průměrné denní dávky jednotlivých BB, které byly dosaženy u nemocných ve studii SHIFT, jsou o něco nižší než průměrné dávky v klinických studiích s BB u srdečního selhání před 15–20 lety, které se staly základem dávek doporučovaných v současných guidelines. Na druhou stranu jsou ale dosažené průměrné dávky BB ve studii SHIFT v naprostém souladu s dávkami zjištěnými v nedávných mezinárodních průzkumech nebo dosahovanými v nedávných randomizovaných studiích. Na základě všech těchto zkušeností se zdá, že podíl nemocných s CHSS v současné klinické praxi, u nichž může být denní dávka BB titrována do cílové hodnoty, je někde mezi 20–40 % [7].

Výchozí SF ovlivňuje u CHSS účinek ivabradinu na výskyt KV-příhod

Detailní analýza SF u nemocných ve studii SHIFT ukázala, že počínaje od SF 70/min každý další vzestup o 5/min progresivně zvyšoval riziko KV-úmrtní nebo hospitalizace pro SS o 16% [4]. Zatímco riziko hospitalizací pro SS (tvořící jednu komponentu složeného klinického primárního endpointu) jasně stoupalo již od SF 70/min., byl práh pro progresivní vzestup rizika KV-úmrtní až od SF 75/min. Na základě tohoto pozorování registrovala letos Evropská léková agentura (EMA) ivabradin pro léčbu nemocných se systolickým CHSS, kteří jsou adekvátně léčeni podle guidelines včetně BB nebo při jejich kontraindikaci, a přitom mají klidovou SF ≥ 75 /min. Protože ale pro tuto skupinu nemocných nebyly k dispozici žádné důkazy z klinických studií, rozhodli se autoři provést dodatečnou detailní analýzu klinického účinku ivabradinu u ne-



obr. 1: Snížení srdeční frekvence v závislosti na dávce betablokátoru a vstupní srdeční frekvenci – dodatečné analýzy z klinické studie SHIFT [7].

Vysvětlivky: BB = betablokátor; SF = srdeční frekvence

tab. 2: Účinek ivabradinu na výskyt klinických příhod ve studii SHIFT u nemocných se vstupní SF ≥ 75 /min. ($n=4150$) ve srovnání s nemocnými se vstupní SF < 75 /min. ($n=2351$).

Klinická příhoda	Vstupní SF ≥ 75 /min.		Vstupní SF < 75 /min.	
	HR (95 % CI)	Hodnota p	HR (95 % CI)	Hodnota p
Primární složený endpoint (KV-úmrť nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání)	0,76 (0,68–0,85)	$< 0,0001$	0,97 (0,82–1,16)	0,774
Celková mortalita	0,83 (0,72–0,96)	0,0109	1,11 (0,88–1,38)	0,382
Kardiovaskulární mortalita	0,83 (0,71–0,97)	0,0166	1,12 (0,88–1,43)	0,340
Mortalita na srdeční selhání	0,61 (0,46–0,81)	0,0006	1,39 (0,83–2,32)	0,211
Hospitalizace ze všech příčin	0,82 (0,75–0,90)	$< 0,0001$	1,04 (0,91–1,19)	0,560
Kardiovaskulární hospitalizace	0,79 (0,71–0,88)	$< 0,0001$	0,98 (0,84–1,14)	0,764
Hospitalizace pro srdeční selhání	0,70 (0,61–0,80)	$< 0,0001$	0,88 (0,70–1,09)	0,233

mocných ve studii SHIFT, kteří měli vstupní SF ≥ 75 /min., a porovnat ho s těmi, kteří měli vstupní SF < 75 /min. Při této analýze se ukázalo, že u nemocných se vstupní SF ≥ 75 /min. ivabradin významně snížil nejenom výskyt primárního kombinovaného endpointu (HR = 0,76; 95% CI 0,68–0,85; $p < 0,0001$) a počet hospitalizací pro srdeční selhání (HR = 0,70; CI 0,61–0,80; $p < 0,0001$), ale také počet úmrtí na srdeční selhání (HR = 0,61; CI 0,46–0,81; $p < 0,0006$), kardiovaskulární mortalitu (HR = 0,83; CI 0,71–0,97; $p = 0,0166$) a dokonce i celkovou mortalitu (HR = 0,83; CI 0,72–0,96; $p = 0,0109$) – viz tab. 2 [10].

Výsledky této sekundární analýzy ze studie SHIFT dokládají, že u nemoc-

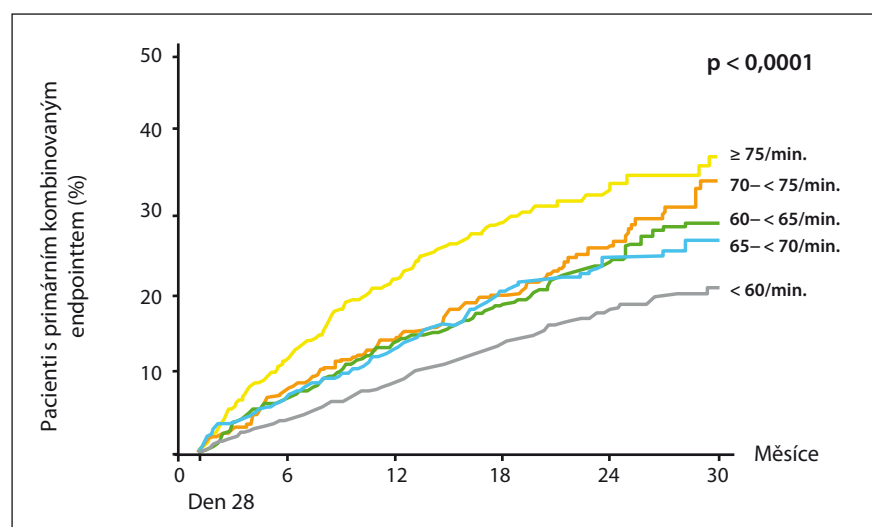
ných se systolickým CHSS, sinusovým rytmem a SF ≥ 75 /min., pro které nedávno EMA ivabradin schválila, snižuje tento lék významně výskyt všech protokolem specifikovaných klinických endpointů včetně kardiovaskulární i celkové mortality. V podskupině nemocných se SF < 75 /min. nebyl pokles žádného klinického endpointu statisticky významný. Vysvětlením může být nižší riziko nemocných s nižší SF – např. roční výskyt primárního endpointu byl u nemocných se vstupní SF < 75 /min., 12 % vs. 21 % u nemocných se vstupní SF ≥ 75 /min. Jiným možným vysvětlením mohou být farmakologické vlastnosti ivabradinu. Lék totiž zpomaluje SF tím méně, čím je výchozí (vstupní) SF nižší. Tato vlastnost

také brání vzniku extrémní symptomatické bradykardie.

Závěry

Vysoká klidová SF je dnes dobře dokumentovaný ovlivnitelný rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění včetně hypertenze, akutních i chronických forem ICHS a srdečního selhání. Ve studii SHIFT ivabradin významně zlepšil prognózu nemocných se systolickým CHSS, sinusovým rytmem a SF > 70 /min. Detailní analýza vztahu SF a KV-rizika ukázala, že počínaje klidovou SF = 70/min. zvyšuje každé další zvýšení SF o 5/min. riziko KV-úmrť nebo hospitalizace pro SS o 16 %. Vztah mezi klidovou SF a rizikem je ale pro jednotlivé klinické příhody diferencovaný. Zatímco riziko hospitalizací pro SS progresivně stoupá již od SF 70/min., práh pro progresivní vzestup rizika KV-úmrť je až někde kolem 75/min. Ivabradin vede k tím většímu zpomalení SF, čím je výchozí SF vyšší. S tím v souladu jsou zjištění, že prognostický prospěch z léčby ivabradinem je tím větší, čím více ivabradin zpomalí SF (ideálně o ≥ 10 /min.) a čím nižší SF se léčbou dosáhne (ideálně < 60 /min) (obr. 2).

U nemocných se systolickým CHSS je maximální dosažitelná denní dávka BB závislá na komorbiditách a jiných demografických charakteristikách. Přidání bradykardizujícího léku ivabradinu u nemocných, jejichž SF zůstává i přes léčbu BB ≥ 75 /min. (stejně jako u těch, kteří BB netolerují nebo mají



obr. 2: Studie SHIFT: Výskyt primárního kombinovaného endpointu (kardiovaskulární úmrť + hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání) v průběhu studie podle srdeční frekvence dosažené 28. den léčby ivabradinem [4].

kontraindikace), je prospěšné. Pro velikost tohoto prospěchu je rozhodující velikost poklesu SF navozeného ivabradinem daleko více, než podávaná denní dávka BB.

Pro klinickou praxi vyplývají z těchto zjištění následující praktická doporučení. Pakliže u nemocného se systolickým

CHSS a sinusovým rytmem zůstává SF > 70/min., měla by být zrevidována farmakoterapie se zaměřením se zejména na BB a jejich denní dávku. Může-li být denní dávka BB zvýšena a vede to k poklesu SF pod 70/min., je léčba samotným BB dostačující. Pakliže ale není tento cíl klinicky dosažitelný (např.

pro intoleranci BB nebo jeho vyšší denní dávky), pak přidání ivabradinu povede ke snížení rizika budoucích kardiovaskulárních příhod.

Tato práce byla podpořena grantem PRVOUK - P35/LF1/5.

LITERATURA:

1. Jhund PS., MacIntyre K., Simpson CR., et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515–523.
2. Schaufelberger M., Swedberg K., Köstner M., et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden: data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25:300–307.
3. McAlister FA., Wiebe N., Ezekowitz JA., et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784–794.
4. Böhm M., Swedberg K., Komajda M., et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886–894.
5. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:875–885.
6. Fox K., Ford I., Steg G., et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Ivabradin for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
7. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938–1945.
8. Špinar J., Vítvec J., Hradec J., et al. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Cor Vasa* 2012;54:e113–e134.
9. Dicksterin K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J. Heart Fail* 2008;10:933–989.
10. Böhm M., Borer J., Ford I., et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2012 May 11. (Epub ahead of print).

Aliskiren v léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

Předběžné výsledky studie ALTITUDE

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a TN, Praha

II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Systém renin-angiotenzin-aldosteron hraje významnou roli v regulaci krevního tlaku. Inhibitory ACE a AT₁-blokátory (sartany) představují skupiny látek blokujičích tento systém, užívané v léčbě hypertenze, event. v prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO).

Dlouho existovala snaha zablokovat systém renin-angiotenzin hned na začátku kaskády systému inhibicí reninu, který katalyzuje přeměnu angiotenzinogenu na angiotenzin I. Již počátkem 70. let minulého století bylo ukázáno, že beta-blokátory snižují sekreci reninu z juxtaglomerulárního aparátu a mohou být účinné ve snižování krevního tlaku u renin-dependentní hypertenze [1].

Teprve počátkem 3. tisíciletí byly objeveny reninové receptory v ledvinách a v cévách [2]. V roce 2007 by uveden na trh aliskiren jako první a zatím jediný přímý inhibitor katalytické aktivity reninu.

Renin je syntetizován jako proenzym – prorenin, který je aktivován v juxtaglomerulárním aparátu odštěpením části aminokyselinového řetězce; renin je vyplavován do oběhu. Lidský renin je aspartyl proteáza se 340 aminokyselinami a molekulární hmotností 40 000 daltonů. Jeho uvolnění z juxtaglomerulárního aparátu je ovlivňováno β1-adrenergními receptory, osmoreceptory reagujícími na pokles osmotického tlaku, baroreceptory sledujícími tlak ve vas afferens, a chemoreceptory regulujícími zejména hladiny natria a kalía.

Renin je nejen proteázou, ale současně i hormonem, který po uvolnění

cirkuluje a váže se spolu se svým katalyticky inaktivním prekursorem proreninem na (pro)reninový receptor. Stimulace tohoto receptoru lokalizovaného v subendoteliálním prostoru cév (zvláště v mesangiu glomerulů a koronárních tepen) vede k aktivaci řady působků, jejímž výsledkem je vazokonstrikce, proliferace hladké svaloviny a kolagenu, útlum syntézy NO a inhibice fibrinolýzy. Vazba reninu na (pro)reninový receptor také několikanásobně zvyšuje katalytickou aktivitu reninu, tj. konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I. Rovněž volný prorenin se může vázat na (pro)reninové receptory.

Všechny látky blokujičící systém renin-angiotenzin zvyšují koncentraci reninu; nejvyšší vzestup byl pozorován po podání přímých inhibitorů reninu (tab. 1). Předpokládá se, že vyšší koncentrace reninu zpětnou vazbou navozuje downregulaci (pro)reninových receptorů [3].

Farmakokinetické vlastnosti aliskirenu

Aliskiren je přímým inhibitorem katalytické aktivity reninu. Po perorálním podání se velmi rychle vstřebává, nástup účinku se pozoruje do 60 minut, maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1–3 hodiny. Biologická dostupnost aliskirenu je nízká, pohybuje se mezi 2–3 %, většina léčiva je eliminována zpět do lumina střeva transportním systémem glykoproteinu P. Vstřebávání aliskirenu významně snižuje potrava s vysokým obsahem tuku. Aliskiren je v plazmě vázán jen z malé

části na bílkoviny, má dlouhou dobu působení, eliminační poločas se pohybuje mezi 34–41 hodinami, rovnovážného stavu je obvykle dosaženo za 6–7 dní. Vylučován je zejména v nezměněné formě (více než 90 %) játry do stolice. Na bioeliminaci se podílí glykoprotein P, pouze nepatrná část je metabolizována CYP3A4. Hepatální insuficience neovlivňuje expozici aliskirenu a není nutno upravovat dávkování. Pacienti s hodnotou sérového kreatininu ≥ 177 μmol/l pro muže nebo ≥ 150 μmol/l pro ženy, nebo s vypočtenou glomerulární filtrací (GF) < 30 ml/min nebyli do klinických studií zařazeni, stejně tak jako pacienti se stenózou renální tepny [4, 5].

Klinické zkušenosti s aliskirenem

Aliskiren je indikován v léčbě esenciální hypertenze buď v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Klinické studie, které zahrnuly více než 12 000 osob, prokázaly, že aliskiren při podání jednou denně je účinný v léčbě mírné a středně závažné hypertenze. Pokles krevního tlaku byl přitom podobný jako u ostatních antihypertenziv.

Placebem kontrolované studie hodnotily účinek aliskirenu v monoterapii. Byl prokázán pokles krevního tlaku v závislosti na dávce až do 300 mg/den. Při podání dávky 600 mg nebylo pozorováno žádné další snížení krevního tlaku, ale tato dávka byla provázena častějším výskytem nežádoucích gastrointestinálních účinků.

Následující klinické studie hodnotily účinnost aliskirenu ve srovnání s ostatními antihypertenzivy včetně hydrochlorothiazidu a inhibitorů ACE. Byly provedeny studie u starších nemocných [6, 7] i u pacientů se závažnou hypertenzí [8]. Všechny prokázaly velmi příznivý profil bezpečnosti a snášenlivosti při odpovídajícím poklesu krevního tlaku.

tab. 1: Účinky blokády systému renin-angiotenzin

	Angiotenzin I	Angiotenzin II	Renin	Plazmatická reninová aktivita
Inhibitor ACE	↑	↓	↑	↑
AT ₁ -blokátory	↑	↑	↑	↑
Aliskiren	↓	↓	↑	↓

tab. 2: Přehled studií s aliskirenem

Studie	Soubor nemocných	Sledovaný parametr
ALLAY	Hypertonici s hypertrofií LK	Hmotnost LK
ALLOFT	Hypertonici se srdečním selháním II-IV. stupně	BNP + NT-proBNP
AVOID	Hypertonici s diabetem 2. typu s proteinurií	UACR
ASPIRE	Pacienti po IM se systolickou dysfunkcí	Remodelace LK
ALTITUDE	Pacienti s diabetem 2. typu a KVO a/nebo s diabetickou nefropatií	Doba do 1. příhody – KV úmrtí/IM Terminální selhání ledvin Zdvojnásobení sérového kreatininu
APOLLO	Starší normotonici a hypertonici	Prevence KV příhod
ASTRONAUT	Akutní srdeční selhání	Doba do 1. příhody – KV úmrtí Hospitalizace
ATMOSPHERE	Chronické systolické srdeční selhání	Doba do 1. příhody – KV úmrtí Hospitalizace

BNP – natriuretický protein typu B; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; LK – levá komora;
NT-proBNP – N-terminální proBNP; UACR – poměr albuminu a kreatininu v moči

Protože většina hypertoniků vyžaduje pro dosažení cílových hodnot krevního tlaku kombinaci antihypertenziv, byl aliskiren hodnocen v kombinaci s thiazidovými diuretiky, blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE a AT₁-blokátory (sartany). Všechny kombinace byly účinnější než podávání aliskirenu samotného [9]. Studie hodnotící dlouhodobé podávání aliskirenu s hydrochlorothiazidem prokázala aditivní antihypertenzní účinek [10].

Zajímavé bylo zjištění, že pokud bylo podávání aliskirenu zahájeno současně s amlodipinem, byl pokles krevního tlaku větší než při sekvenčním přidávání druhého léku [11].

Při vývoji každého antihypertenziiva je snaha prokázat příznivé ovlivnění kardiovaskulární morbiditu a mortality. To může být ověřeno pouze velkými a dlouhodobými klinickými studiemi. Mezistupněm na této cestě jsou studie hodnotící náhradní klinické příhody (surrogate endpoints). Zatím byly publikovány čtyři klinické studie hodnotící náhradní klinické příhody u aliskirenu (tab. 2). Řada dalších studií probíhá v rámci ambiciózního programu ASPIRE HIGHER [12].

Studie AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) prokázala, že přidání aliskirenu pacientům s hypertenzí a nefropatií při diabetu 2. typu léčených losartanem snižuje po 6 měsících léčby albuminurii (hodnocenou poměrem albumin/kreatinin) o 20 % více než samotný losartan [13].

Ve studii ALOFT (ALiskiren Observation of heart Failure Treatment) přidání aliskirenu ke standardní léčbě srdečního selhání snížilo neurohumorální aktivaci (BNP a NT-proBNP), která je spojena s nepříznivou prognózou [14].

Ve studii ALLAY (ALiskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy) snižoval aliskiren hmotnost levé komory stejně účinně jako losartan. Kombinace aliskirenu a losartanu nebyla u pacientů s prokázanou hypertrofií levé komory (hodnoceno pomocí magnetické rezonance) účinnější než losartan samotný. Přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory u vysoce rizikových pacientů s poinfarktovou dysfunkcí levé komory nevedlo k dalšímu ovlivnění remodelace levé komory a bylo spojeno s častějším výskytem hypotenze, hyperkalémie a zvýšením sérového kreatininu [15].

Ve všech těchto studiích byl aliskiren dobře snášen a jeho podávání až do dávky 300 mg bylo bezpečné (výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem nebo AT₁-blokátory). Nejčastěji uváděným nežádoucím účinkem je průjem (2 % při dávce 300 mg); gastrointestinální obtíže lze častěji očekávat u žen a u starších osob. I když neexistují klinické zkušenosti s podáváním aliskirenu u těhotných žen, je riziko jeho podávání v těhotenství stejné jako u ostatních léků blokujících systém renin-angiotenzin a jeho podávání je proto v těhotenství kontraindikováno. Angioedém byl zaznamenán

vzácně, stejně jako u ostatních látek blokujících RAS. Podávání aliskirenu je spojeno s mírně zvýšeným výskytem kašle (frekvence kašle je třetinová nebo poloviční ve srovnání s inhibitory ACE).

Studie ALTITUDE

Plán studie

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-vascular and Renal Disease Endpoints) si stanovila za cíl ozřejmit, zda aliskiren snižuje kardiovaskulární a renální morbiditu a mortalitu u pacientů s diabetem 2. typu [16]. Podmínkou pro zařazení do studie byla perzistující albuminurie (UACR ≥ 200 mg/g ve 2 ze 3 prvních ranních vzorků moči), nebo vypočtená GF ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (MDRD) a perzistující mikroalbuminurie (UACR ≥ 20 mg/g a < 200 mg/g). Všichni pacienti museli být léčeni inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory. K této léčbě bylo přidáno placebo nebo aliskiren (150 mg po dobu 4 týdnů s titrací do 300 mg).

Studie probíhala ve 36 zemích pěti kontinentů. Náběr pacientů byl zahájen 10. 10. 2007 a skončil 23. 6. 2010 [17].

Vstupní charakteristiky pacientů

Do studie bylo zařazeno celkem 8 606 pacientů, z nichž největší část (3 574; 41,5 %) byla zařazena v evropských zemích. Průměrný věk pacientů byl 65,0 let, převažovali muži (68 %), většinou se jednalo o bělochy (56,6 %), ale výrazný byl i podíl Asiatů (31,7 %).

Většina pacientů (82,3 %) věděla o svém diabetu více než 5 let. Při vstupu do studie byla retinopatie přítomna u 36,8 % nemocných, periferní neuropatie u 27,9 %, a KVO u 47,9 %. Je třeba zdůraznit, že většina pacientů byla dobře léčena, vstupní hodnoty krevního tlaku byly 134,7/74,3 mm Hg, příznivé byly i hodnoty lipidových parametrů (tab. 3).

V době randomizace bylo 56,6 % pacientů léčeno inzulinem, z perorálních antidiabetik převažovaly biguanidy. Inhibitory ACE bylo léčeno 44,2 % diabetiků a AT₁-blokátory dostávalo 55,9 %. Velká část pacientů užívala v době randomizace diuretika (63,2 %), podávání diuretik bylo výrazně častější v evropských zemích. Statiny bylo léčeno 65,1 % pacientů,

tab. 3: Vstupní charakteristiky pacientů ve studii ALTITUDE

	n = 8 606
Věk, roky (průměr)	65,0
Muži, n (%)	5 851 (68,0 %)
Rasa, n (%)	
Běloši	4 873 (56,6)
Afroameričané	280 (3,3)
Asiaté	2 726 (31,7)
Indiáni	10 (0,1)
Jiné rasy	703 (8,2)
Obyvatelé tichomořských ostrovů	14 (0,2)
Body mass index (kg/m ²) (průměr)	29,1
Doba od stanovení diagnózy diabetu, n (%)	
≤ 1 rok	288 (3,3)
> 1–5 let	1 229 (14,3)
≥ 5 let	7 086 (82,3)
Retinopatie, %	36,8
Léčba laserem, n (%)	1 457 (16,9)
Periferní neuropatie, n (%)	2 397 (27,9)
Kterékoli z následujících KVO, n (%)	4 118 (47,9)
Městnavé srdeční selhání nebo hospitalizace pro něj	960 (11,2)
Nestabilní angina pectoris	830 (9,6)
Infarkt myokardu	1 434 (16,7)
Perkutánní koronární intervence	1 224 (14,2)
Koronární bypass	1 067 (12,4)
Cévní mozková příhoda	852 (9,9)
Tranzitorní ischemická ataka	353 (4,1)
Amputace prstu na noze, chodidla, dolní končetiny	341 (4,0)
Fibrilace síní	736 (8,6)
Implantace kardiostimulátoru	209 (2,4)
Současní kuřáci, %	13,1
Bývalí kuřáci, %	36,4
Systolický krevní tlak, mm Hg (průměr)	134,7
Diastolický krevní tlak, mm Hg (průměr)	74,3
Sérový kreatinin, μmol/l	115,0
Odhadnutá glomerulární filtrace, ml/min/1,73 m ² (průměr)	51,7
Odhadnutá glomerulární filtrace, ml/min/1,73 m ² , n (%)	
< 30	220 (2,6)
≥ 30 až < 45	2 574 (29,9)
≥ 45 až < 60	3 024 (35,1)
≥ 60	2 781 (32,3)
UACR, mg/g, n (%)	
< 20	1 240 (14,4)
≥ 20 až < 200	2 210 (25,7)
≥ 200	5 012 (58,2)
Hemoglobin A _{1c} , % (průměr)	7,5
Celkový cholesterol, mmol/l (průměr)	4,4
LDL cholesterol, mmol/l (průměr)	2,4
HDL cholesterol, mmol/l (průměr)	1,1
Triglyceridy, mmol/l (průměr)	1,8
K ⁺ v séru, mmol/l (průměr)	4,5

KVO – kardiovaskulární onemocnění;
UACR (urinary albumin to creatinine ratio)
– poměr albumin/kreatinin

a kyselinu acetylsalicylovou nebo jinou protidestičkovou léčbu dostávalo 62,5 % nemocných.

Předčasné ukončení studie

Studie ALTITUDE byla 20. 12. 2011 předčasně ukončena na základě doporučení nezávislé kontrolní komise (Data Safety Monitoring Committee). Důvodem byly výsledky průběžné analýzy (14. 12. 2011), které ukázaly, že léčba aliskirenem přidaná navíc k inhibitoru ACE nebo AT₁-blokátoru je spojena s potenciálním zvýšením rizika nefatálních cévních mozkových příhod, renálních komplikací, hyperkalémie a hypotenze. Sponzor studie (Novartis) rozhodl o přerušení podávání zkoušené medikace (aliskiren/placebo) nejpozději k 6. 1. 2012.

Evropská léková agentura (EMA) zahájila 23. 12. 2011 přehodnocení přípravků obsahujících aliskiren. Výsledkem bylo doporučení nových kontraindikací a varování pro přípravky obsahující aliskiren (17. 2. 2012). EMA doporučuje kontraindikaci aliskirenu u pacientů s diabetes mellitus a u pacientů s mírným až závažným poškozením ledvin, kteří současně užívají inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory. Agentura vydala navíc i varování, které doporučuje neužívat aliskiren v kombinaci s inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory u všech ostatních pacientů z důvodu možných nežádoucích účinků. Klinické studie s přípravkem aliskiren však pokračují.

Předběžné výsledky

V průběhu kongresu Evropské kardiologické společnosti, který se konal 25.–29. 8. 2012 v Mnichově, byly prezentovány předběžné výsledky studie ALTITUDE s průměrnou dobou sledování 32 měsíců. Hodnocení sledovaných příhod bylo provedeno k 31. 1. 2012, kdy byly k dispozici údaje o 97,5 % pacientů zařazených do studie. Jak ukazuje *tabulka 4*, v žádném ze sledovaných parametrů včetně primárního souhrnného sledovaného parametru [úmrtí z kardiovaskulárních příčin, resuscitace pro náhlou smrt, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání, terminální selhání ledvin (ESRD) nebo úmrtí z renálních příčin (ledvinné se-

lhání, nebo nutnost náhrady renální funkce, která nebyla poskytnuta), nebo zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru oproti vstupní hodnotě přetrvávající nejméně měsíc] nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly. Terminální selhání ledvin (ESRD, end-stage renal disease) bylo definováno jako zahájení trvalé dialýzy, transplantace ledvin nebo vzestup sérového kreatininu nad 530 μmol/l. Snížení albuminurie bylo méně výrazné ve skupině léčené aliskirenem.

Studie ALTITUDE byla předčasně ukončena pro vyšší výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených aliskirenem (hyperkalémie, hypotenze, průjem a pády) (*obr. 1*) a pro nepravděpodobný přínos z přidání aliskirenu k inhibitorům ACE nebo AT₁-blokátorům u vysoce rizikových pacientů s diabetem 2. typu (s přítomností výrazné perzistující albuminurie nebo se sníženou GF a perzistující mikroalbuminurií).

Diskuse

Vyšší výskyt nefatálních cévních mozkových příhod ve skupině léčené aliskirenem (85 vs. 112; 2 % vs. 2,6 %; p = 0,04, nadj.) v době zastavení studie byl nečekaným výsledkem, který vzbudil obavy a diskusi, protože zveřejněné počty příhod nepředstavovaly konečný počet příhod; v době, kdy komise monitorující bezpečnost (Data Safety Monitoring Committee) doporučila studii přerušit, bylo odhadováno, že zhruba třetina sledovaných příhod nebyla kompletně dokumentována a zhodnocena. Rozdílná incidence nefatálních cévních mozkových příhod mohla teoreticky přetrvávat nebo se mohla zvýšit, ale také snížit, protože se mohlo jednat pouze o náhodný výsledek.

Předběžné výsledky studie ALTITUDE ukazují, že se jedná o neutrální studii. V současné době není dostatek důkazů pro příznivý účinek duální inhibice systému renin-angiotenzin (RAS) v prevenci kardiovaskulárních nebo renálních onemocnění. Po studii ONTARGET [18] je to již druhá klinická studie, která neprokazuje přínos duální inhibice. Duální inhibici RAS nelze ve světle současných poznatků a výsledků klinických studií doporučit ani pro snížení krevního tlaku.

Meta-analýza 10 randomizovaných klinických studií (publikovaných i nepub-

tab. 4: Poměr rizik (HR; hazard ratio) primárního sledovaného parametru a jeho jednotlivých složek

	Pacienti s příhodami, n (%)			
	Aliskiren	placebo	Poměr rizik	p
	n = 4274	n = 4287	(95% CI)	
Souhrnný sledovaný parametr	767 (17,9)	721 (16,8)	1,08 (0,98–1,20)	0,142
KV úmrtí	239 (5,6)	213 (5,0)	1,13 (0,94–1,36)	0,184
Resuscitace pro náhlou smrt	18 (0,4)	8 (0,2)	2,28 (0,99–5,23)	0,053
Infarkt myokardu	142 (3,3)	140 (3,3)	1,02 (0,81–1,29)	0,858
Cévní mozková příhoda	146 (3,4)	118 (2,8)	1,25 (0,98–1,60)	0,070
Neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání	202 (4,7)	219 (5,1)	0,93 (0,77–1,13)	0,462
Zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru oproti vstupní hodnotě	205 (4,8)	215 (5,0)	0,96 (0,79–1,16)	0,650
ESRD nebo úmrtí z renálních příčin	118 (2,8)	108 (2,5)	1,10 (0,85–1,43)	0,465
Úmrtí	375 (8,8)	355 (8,3)	1,07 (0,92–1,23)	0,388

Počty jednotlivých sledovaných parametrů představují 92 % z předpokládaných 1 620 příhod primárního souhrnného sledovaného parametru k dosažení 15% snížení rizika ve skupině léčené aliskirenem (s 90 % spolehlivostí), p = 0,05
 Adjustováno na UACR nebo KVO v anamnéze
 Příhody potvrzené k 31. lednu 2012

ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; UACR (urinary albumin-to-creatinine ratio) – poměr albuminu a kreatininu v moči

likovaných) zahrnujících 4 814 pacientů, prokázala, že podávání aliskirenu v kombinaci s inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory je spojeno s vyšším rizikem rozvoje hyperkalémie [19]. Většina pacientů zahrnutých do této meta-analýzy měla poměrně zachované renální funkce a délka studií se pohybovala od 8 do 36 týdnů.

Studie APOLLO

Studie APOLLO (Aliskiren in Prevention of Later Life Outcomes) měla hodnotit účinnost aliskirenu v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod u starších nemocných (≥ 65 let) se vstupní hodnotou systoli-

ckého krevního tlaku 130–159 mm Hg. Novým prvkem ve studii bylo hodnocení funkční schopnosti a kognitivních funkcí. Náběr nemocných do studie byl zahájen v lednu 2011, 4. května 2012 se sponzor studie (Novartis) rozhodl studii ukončit, protože u řady pacientů zařazených do studie APOLLO bylo podle současných doporučení Evropské lékové agentury (EMA) podávání aliskirenu kontraindikováno (diabetici léčení inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory). Studie by tedy mohla pokračovat pouze, pokud by se změnila kritéria pro zařazení do studie, což by znamenalo její neúměrné prodloužení.

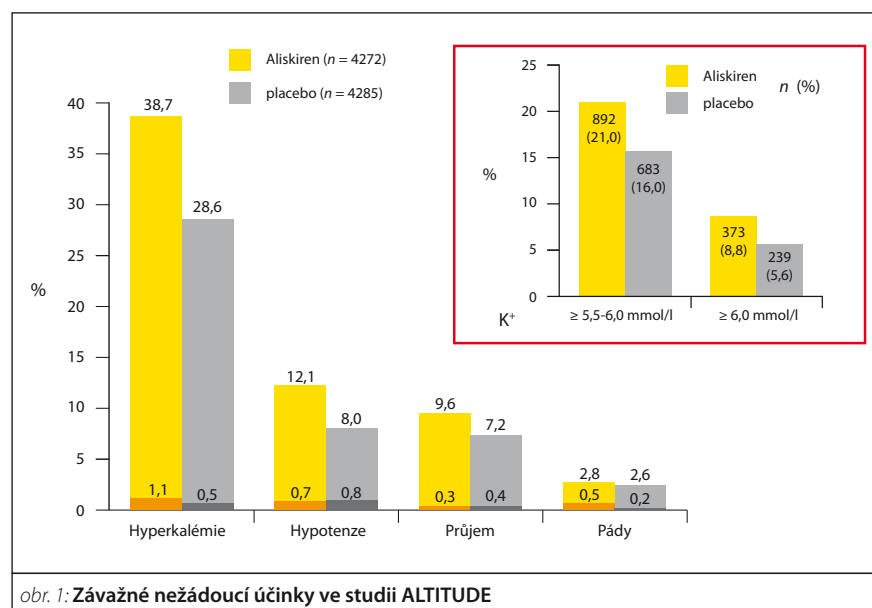
Důvodem přerušení studie nebyl vyšší výskyt sledovaných příhod nebo nežádoucích účinků, ale strategické rozhodnutí sponzora, který dospěl k závěru, že není pravděpodobné získat údaje o účinnosti a bezpečnosti aliskirenu u starších nemocných v přijatelném časovém horizontu.

Závěr

Aliskiren je jediný dostupný perorálně účinný inhibitor reninu, který blokuje jeho katalytickou aktivitu. Je indikován v léčbě esenciální hypertenze v monoterapii nebo v kombinaci s jinými anti-hypertenzivy. Klinické studie prokázaly pokles krevního tlaku v závislosti na dávce aliskirenu až do 300 mg/den. Na základě předčasně ukončené studie ALTITUDE u vysoce rizikových pacientů s diabetem 2. typu, kteří byli léčeni inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory, doporučuje Evropská léková agentura (EMA) nepodávat aliskiren u pacientů s diabetes mellitus a u pacientů s mírným až závažným poškozením ledvin, kteří současně užívají inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory. Agentura vydala navíc i varování, které doporučuje neužívat aliskiren v kombinaci s inhibitory ACE nebo AT₁-blokátory u všech ostatních pacientů z důvodu možných nežádoucích účinků. Klinické studie s přípravkem aliskiren s výjimkou studie APOLLO však pokračují. Analýza předběžných výsledků studie ALTITUDE neprokázala v žádném ze sledovaných parametrů statisticky významné rozdíly. Podávání aliskirenu bylo spojeno s vyšším výskytem nežádoucích účinků (hyperkalémie, hypotenze, průjem a pády). Duální inhibici RAS nelze ve světle současných poznatků a výsledků klinických studií doporučit v prevenci kardiovaskulárních nebo renálních onemocnění ani pro snížení krevního tlaku.

Poznámka: Rozhodnutím SÚKL ze dne 13. 4. 2012 se ruší úhrada přípravků Rasilez 150 mg (aliskiren 150 mg) a Rasilez 300 mg (aliskiren 300 mg) s účinností od 1. 6. 2012.

Od 1. 6. 2012 společnost Novartis s.r.o. v České republice nezajišťuje ani dodávky přípravků Rasilez HCT 150/12,5 mg a Rasilez HCT 300/12,5 mg do distribuce.



obr. 1: Závažné nežádoucí účinky ve studii ALTITUDE

LITERATURA:

1. Bühler FR, Laragh JH, Baer L, et al. Propranolol inhibition of renin secretion: a specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive disease. *New Engl J Med* 1972;287:1209–1214.
2. Nguyen G., Burckle CA. The prorenin receptor: biology and functional significance. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188:621–8. Discussion 628–629.
3. Danser AH. The increase in renin during renin inhibition: does it result in harmful effects by the (pro)renin receptor? *Hypertens Res* 2010;33:4–10.
4. EMA: Summary of product characteristics Rasilez, <http://www.ema.europa.eu>, accessed March 3, 2012.
5. Bultas J. Aliskiren/hydrochlorothiazid – fixní kombinace. *Remedia* 2010;20:270–277.
6. Verdecchia P., Calvo C., Mockel V., et al. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press* 2007;16:381–391.
7. Duprez DA., Munger MA., Botha J., et al. Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* 2010;24:600–608.
8. Strasser RH., Puig JG., Farsang C., et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:780–787.
9. Fisher NDL., Meagher EA. Renin inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13: 662–666.
10. Villamil A., Chrysant SG., Calhoun D., et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217–226.
11. Brown MJ., McInnes GT., Papst CC., et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomized, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:312–320.
12. Lee HY., Oh BH. Cardio-renal protection with aliskiren, a direct renin inhibitor, in the ASPIRE HIGHER program. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:251–257.
13. Parving HH., Persson F., Lewis JB., et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:24334–24346.
14. McMurray JJV., Pitt B., Latini R., et al. effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation Heart Failure* 2008;1:17–24.
15. Solomon SD., Hee SS., Shah A., et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011;119:530–537.
16. Parving HH., Brenner BM., McMurray JJ., et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-vascular and Renal Disease Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1663–1671.
17. Parving HH., Brenner BM., McMurray JJV., de Zeeuw D., Haffner SM., Solomon SD., Chaturvedi N., Persson F., Nicolaides M., Richard A., Xiang Z., Armbrecht J., Pfeffer MA., on behalf of the ALTITUDE investigators. Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-vascular and Renal Disease Endpoints (ALTITUDE). *J Renin Angiotens Aldosterone Syst* 2012; 13:387–393.
18. The ONTARGET Investigators. Telmistartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
19. Harel Z., Gilbert C., Wald R., Bell C., Perl J., Juurlink D., Beyene J., Shah PS. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Jan 9;344:e42. doi: 10.1136/bmj.e42.

Nebivolol v léčbě kardiovaskulárních chorob

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro hypertenzi, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Betablokátory jsou spolu s blokátory systému renin-angiotenzin, statiny a antiagregačními látkami významnou třídou farmak, která příznivě ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u nemocných se srdečně-cévním postižením.

Nebivolol je lipofilní kardioselektivní blokátor beta-adrenergických receptorů s vazodilatačními účinky. Ve třídě beta-blokátorů se nebivolol vyznačuje nejvyšším indexem kardioselektivity k β_1 -adrenergickým receptorům [1], což může vést ke snížení rizika bronchospasmu u nemocných se současným plicním onemocněním. *Obrázek 1* sumarizuje index kardioselektivity u některých beta-blokátorů [2].

Nebivolol má duální antihypertenzní účinek, který je zprostředkován jednak bloádou β_1 -receptorů a jednak stimulací uvolňování oxidu dusnatého. Nebivolol tak působí jednak snížení minutového srdečního výdeje a jednak i pokles periferní cévní rezistence. Nebivolol má dostatečně dlouhý bio-

logický poločas umožňující dávkování 1× denně. Základní dávkování je u hypertenze 5 mg 1× denně, u srdečního selhání je vzestupné dávkování 1,25 mg až 10 mg 1× denně. Podrobná klinická charakteristika nebivololu je uvedena v literatuře [2, 3].

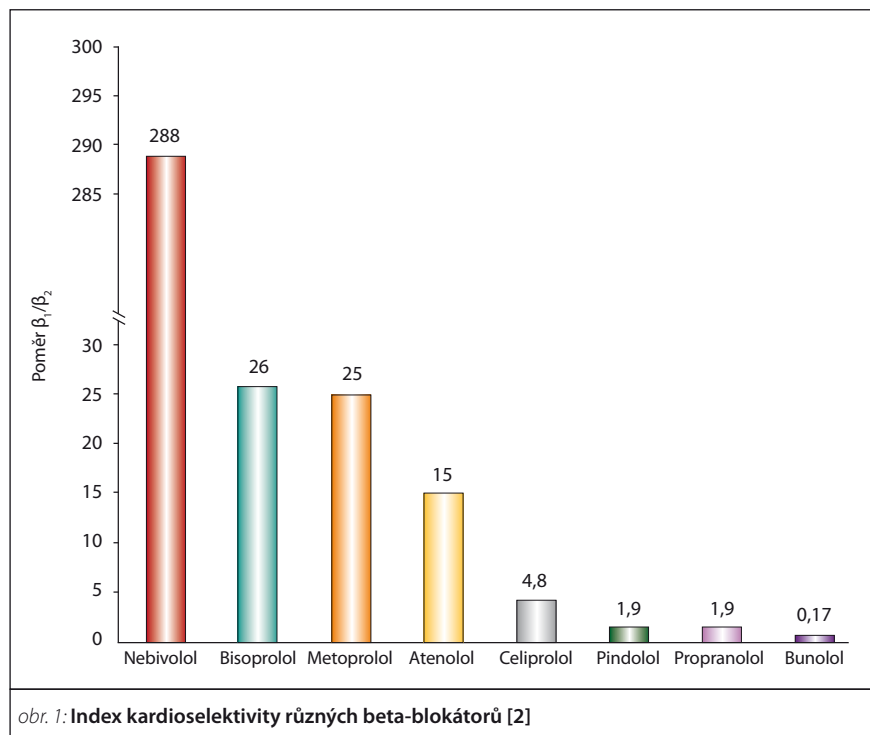
Nebivolol u arteriální hypertenze

Nebivolol (originální preparát Nebilet) má významný antihypertenzní účinek, který při podávání 1× denně vede k dostatečnému ovlivnění 24 hod. krevního tlaku. Antihypertenzní účinky originálního nebivololu mohou zesilovat v závislosti na délce podávání, jak prokázala studie Cleophas a spol. [4]. V této studii byl sledován antihypertenzní účinek a tolerance nebivololu u 3 741 pacientů. Pacienti byli zařazeni do dvou skupin: dříve léčení ($n = 1\,656$) tvořili skupinu A a dosud neléčení ($n = 2\,085$) byli zařazeni do skupiny B. Po 2 týdnech léčby nebivololem bylo ve skupině A 52 % responderů a ve skupině B 61 %. Tento počet se po 10 týdnech

léčby zvýšil na 64 % ve skupině A a 78 % ve skupině B. Na konci této šestiměsíční studie bylo ve skupině A 74 % pacientů s efektivním snížením krevního tlaku a ve skupině B dokonce 86 %. Nebivolol byl po dobu 6 měsíců trvání studie velmi dobře snášen [4]. Výskyt nežádoucích účinků byl velmi nízký jak dokládají následující čísla: únava 1,3 %, chlad končetin 0,8 %, impotence 0,08 % a dušnost 0,05 %. Celkově se nežádoucí účinky vyskytly u 10,6 % pacientů [4]. Nebivolol byl srovnáván s atenololem u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí a diastolickou dysfunkcí. Nebivolol byl titrován od 2,5 mg do 5 mg a atenolol od 50 mg do 100 mg. Po šestiměsíčním sledování došlo po obou léčích k srovnatelnému poklesu krevního tlaku a srdeční frekvence, ale pouze nebivolol zvýšil současně index srdečního výdeje a snížil střední tlak v pravé síni, v zaklínění a v plicnici [5]. Zdá se tak, že nebivolol na rozdíl od atenololu vede u hypertenze s diastolickou dysfunkcí k významnému hemodynamickému zlepšení [5].

Podávání nebivololu vede ve srovnání s metoprololem k porovnatelnému snížení periferního krevního tlaku [6]. Na rozdíl od metoprololu, nebivolol snižuje významně i centrální systolický a diastolický krevní tlak a vede i k výraznému poklesu hypertrofie levé komory srdeční [6]. Antihypertenzní účinky nebivololu jsou patrné jak v klidu, tak i při zátěži [5, 7]. Podávání nebivololu u hypertenze zlepšuje na rozdíl od atenololu i endoteliální funkci a vytváří tak příznivé podmínky k vaskulární protekci.

Zajímavé je i zjištění, že nebivolol nemá nežádoucí metabolické účinky popisované u některých beta-blokátorů. Léčba nebivololem u hypertenzních diabetiků nevedla k nežádoucímu ovlivnění glykémie či inzulinové senzitivity [8]. K podobným závěrům dospěla i randomizovaná studie Kaisera a spol. [9], ve které byl srovnáván



nebivolol v dávce 5 mg s enalapilem v dávce 10 mg/den u hypertenzních diabetiků 2. typu. Po 12 týdenní léčbě byla měřena inzulinová senzitivita pomocí euglykemického clampu. Mezi oběma látkami nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly v ovlivnění inzulinové senzitivity. Rovněž účinky na krevní tlak, periferní průtok dolními končetinami a aortální tuhost byly srovnatelné [9]. Zdá se tak, že nebivolol nemá nežádoucí metabolické účinky popisované u některých beta-blokátorů a může být podáván i u osob s diabetes mellitus 2. typu/metabolickým syndromem.

Nebivolol u srdečního selhání

V kratší 14 týdnů trvající dvojité zaslepené a randomizované studii byla sledována účinnost nebivololu v dávce 2,5 mg a 5 mg oproti placebo u pacientů s chronickým srdečním selháním léčených diuretiky a digoxinem. Podávání nebivololu bylo dobře tolerováno, avšak na konci studie nebyly zaznamenány rozdíly v délce trvání zátěžového testu a v ejekční frakci levé komory srdeční mezi oběma léčebnými větvemi [10]. Příčinou neutrálních výsledků mohlo být chybné zařazení některých pacientů do placebové skupiny [2].

Jiná studie u chronického srdečního selhání srovnávala randomizovaným způsobem nebivolol v dávce 2,5 a 5 mg s atenololem 50 mg a placebem [11]. Zatímco oba beta-blokátory vedly k poklesu srdeční frekvence a ke zvýšení ejekční frakce levé komory, pouze nebivolol zlepšil i diastolickou funkci. Podávání nebivololu vedlo navíc i k prodloužení tolerance zátěže [11].

Nebivolol se ukázal být účinný i u nemocných s dilatační kardiomyopatií. Pacienti se srdečním selháním na podkladě dilatační kardiomyopatie ve funkční třídě NYHA II a III s průměrnou ejekční frakcí 24 % byly randomizováni buď na tříměsíční terapii nebivololem nebo placebem. Léčba nebivololem vedla k příznivým hemodynamickým účinkům (zvýšení tepového objemu a ejekční frakce levé komory srdeční, snížení telediastolického tlaku, tlaku v zaklínění a periferní cévní rezistence) [12].

Studie ENECA zkoumala účinky nebivololu oproti placebo u starších pacientů nad 65 let s chronickým srdeč-

ním selháním s ejekční frakcí pod 35 %. Nebivolol byl podáván jako add-on léčba navíc k ACE-inhibitorům nebo sartanům, diuretikům a/nebo digoxinu. Podávání nebivololu po dobu jednoho roku vedlo ve srovnání s placebem ke zvýšení ejekční frakce o 6,51 % ($p \leq 0,008$) [13].

Rozsáhlá mezinárodní studie SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) měla za cíl zhodnotit účinek originálního nebivololu (Nebiletu) na morbiditu a mortalitu starších pacientů s chronickým srdečním selháním [14]. Vstupním kritériem byl věk nad 70 let a srdeční selhání, definované jako hospitalizace pro městnavé srdeční selhání v posledních 12 měsících, nebo ejekční frakce levé komory nižší než 35 % při hodnocení v posledních 6 měsících. Primárním cílem byl kombinovaný parametr celkové mortality nebo kardiovaskulární hospitalizace. Sekundárním cílem byla celková mortalita, kombinace celkové mortality a hospitalizace z jakékoliv příčiny, celková hospitalizace, kardiovaskulární hospitalizace, kombinovaný parametr kardiovaskulární mortality nebo hospitalizace z kardiovaskulární příčiny, funkční kapacita NYHA a 6-ti minutový „walk test“. Celkem bylo zařazeno 2 135 pacientů z 11 zemí.

Léčba nebivololem byla zahájena dávkou 1,25 mg denně s postupnou titrací až na cílovou dávku 10 mg/den. Podávání nebivololu vedlo ke snížení

výskytu primárního cíle (ve skupině s nebivololem 31,1 % vs. 35,3 % u placebo, $p < 0,039$). Snížení absolutního rizika je 4,2 %, což představuje léčbu 24 pacientů po dobu 21 měsíců k zabránění jedné události. Příznivý efekt nebivololu byl prokázán i v jednotlivých podskupinách – pohlaví, věk, ejekční frakce, diabetes mellitus nebo předchozí infarkt myokardu. Celková mortalita se ve skupině nebivololu a placebo nelišila, i když trend ve prospěch nebivololu byl zřejmý: 15,8 vs. 18,1 %, $p < 0,21$. Příznivé účinky nebivololu byly patrné u nemocných jak s nízkou tak i zachovalou ejekční frakcí levé komory srdeční [14]. Hlavní výsledky studie SENIORS jsou sumarizovány (tab. 1).

Nebivolol byl velmi dobře tolerován v léčbě, o čemž svědčí skutečnost, že 65 % nemocných dosáhlo cílové dávky 10 mg a jen u 6 % se projevy známky intolerance přípravku.

Studie SENIORS tak rozšiřuje podání β -blokátorů u nemocných s chronickým srdečním selháním i na rizikovou populaci pacientů starších 70 let. Je to důležitý poznatek, uvědomíme-li si, že incidence srdečního selhání narůstá s věkem. Nemocní zařazení do studie SENIORS tak více odpovídají každodenní praxi.

Současné indikace nebivololu jsou následující

1. Léčba esenciální hypertenze (v kombinaci i v monoterapii)
2. Léčba chronického srdečního selhání, zejména mírného a středně závaž-

tab. 1: Primární a sekundární cíle studie SENIORS			
	Nebivolol (n = 1067)	placebo (n = 1061)	p
Mortalita nebo KV hospitalizace	20,3 %	23,9 %	0,039
Celková mortalita	15,8 %	18,1 %	0,21
KV mortalita	11,5 %	13,7 %	0,17
KV hospitalizace	24 %	26 %	0,20
KV mortalita nebo KV hospitalizace	28,6 %	33 %	0,027

tab. 2: Výhody nebivololu v klinické praxi	
Významný duální antihypertenzní účinek se stimulací NO	
Nejvyšší index kardioselektivity ve třídě BB	
Příznivé ovlivnění endoteliální funkce	
Neutrální až pozitivní metabolické účinky	
Příznivé ovlivnění systolické i diastolické funkce u srdečního selhání	
Velmi dobrá tolerance	

ného v kombinaci se standardní terapií u starších pacientů (≥ 70 let).

Závěr

Na základě klinických dat je neopochybné, že nebivolol je účinnou látkou

v léčbě arteriální hypertenze a chronického srdečního selhání. Velmi dobrá tolerance nebivololu byla ověřena jak u arteriální hypertenze tak u srdečního selhání a nejspíše je způsobena vysokým indexem kardioselektivity a vazo-

dilatačními vlastnostmi léku. Hlavní výhody nebivololu jsou sumarizovány. (tab. 2).

LITERATURA:

1. Cleophas JT. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on β_1 -adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998;2:2–8.
2. Špinarová L. Nebivolol. *Farmakoterapie* 2006;2, 140–144.
3. Van Bortel LM., et al.: Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 51, 379–384.
4. Cleophas TJ., Grabowsky I., Menco G., et al. Long-term efficacy of nebivolol monotherapy in patients with hypertension. *Curr Therap Res* 2001;62:451–61.
5. Nodari S., Mehra M., Dei Cas L. Beta blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. *Eur J Heart Failure* 2003;5:621–7.
6. Kampus P., et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011, 57,6,1122–8.
7. Predel HG., Mainka W., Schillings W., et al.: Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Human Hypertension*, 2001, 15, 715–721.
8. Fogari R., et al.: Comparative effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 1997;11, 753–757.
9. Kaiser T., Hnise T., Nosek L., et al.: Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J of Hypertension* 2006, 24, 1397–1403.
10. Uhlir O., Dvorák I., Gregor P., et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: A double blind controlled clinical trial. *J Card Failure* 1997;4:271–6.
11. Rousseau MF., Chapelle F., Van Eyll C., et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: A double-blind, placebo controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Cardiac Failure* 1996;2:15–23.
12. Wisenbaugh T., Katz I., Davis Y., et al. Long term (3 months) effect of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1094–100.
13. Edes I., Gasior Z., Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:631–39.
14. Flather MD., Shibata MC., Coats AJS., et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.

Nová fixní kombinace amlodipinu s atorvastatinem

MUDr. Jiří Slíva, Ph. D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Charakteristika

Trendem současné farmakoterapie kardiovaskulárních chorob, zejména pak hypertenze či přidružené dyslipidémie, je podávání co možná nejnižšího počtu tablet, případně v nejnižší možné frekvenci, za využití fixních kombinací látek s různými mechanismy účinku s cílem zlepšit compliance nemocného a snadněji tak dosáhnout cílových hodnot sledovaných parametrů, respektive pozitivně ovlivnit další prognózu pacienta. Jedinou stávající kombinací hypolipidemika a antihypertenzíva v České republice je fixní kombinace amlodipinu a atorvastatinu, tedy nejčastěji užívaných zástupců svých lékových skupin.

Amlodipin je dlouhodobě působící dihydropyridinový blokátor vápníkových kanálů, jehož chemický název je 3-ethyl 5-methyl 2-[(2-aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylat. Sumární vzorec je $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ a molekulová hmotnost 408,879 g/mol.

Atorvastatin je celosvětově nejvyžívanější hypolipidemikum řazené mezi lipofilní statiny. Po chemické stránce jde o kyselinu (3R, 5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-(propan-2-yl)-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanovou se sumárním vzorcem $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ a molekulovou hmotností 558,64 g/mol.

Mechanismy účinku a farmakodynamika

Amlodipin působí jako blokátor vápníkových kanálů (CaI) v depolarizovaných buňkách, přičemž za fyziologického pH se vyskytuje v ionizované podobě. Za nižších hodnot pH, které jsou typické pro zánět či ischemii se tak snadněji a ve zvýšené míře váže na své receptory. Na rozdíl od verapamilu je mu vlastní predominantní ovlivnění periferních cév, podobně jako např. u prvogeneračního nifedipinu. Amlodipin v dávkách 5–20 mg významně snižuje systolický, diastolický i střední arteriální tlak, stej-

ně tak jako systémovou rezistenci cév. U pacientů se stabilní anginou pectoris vyvolává pokles afterloadu a zesiluje činnost srdce jako pumpy [1].

Účinky statinů, a tedy i atorvastatinu, lze v zásadě rozdělit na účinky *hypolipidemické* (inhibice HMG-CoA reductázy s následným zvýšením exprese receptorů pro LDL částice v hepatocytech a redukcí jejich hladiny v plazmě) a účinky *ostatní*. Ukazuje se totiž, že statiny zlepšují funkci endotelu (nižší oxidace LDL částic či zvýšená tvorba oxidu dusnatého), omezují proliferaci hladkých svalových buněk stěny cévní, působí protizánětlivě (snížení hladiny CRP, pokles infiltrace ateromových plátů makrofágy = stabilizace plátů) a v neposlední řadě snižují agregaci trombocytů a aktivitu koagulačního faktoru VII (beze změny konečné hladiny fibrinogenu) [2].

Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost amlodipinu se po perorálním podání pohybuje v rozmezí 64–80 %, přičemž absorpce není jakkoliv ovlivněna současným příjmem potravy. Průměrně dosahované plazmatické koncentrace u pacientů s hypertenzí se pohybují v rozmezí 5 až 15 ng/ml, přičemž maximální plazmatické koncentrace bývá obvykle dosaženo s odstupem 6–9 hodin. Hodnota AUC se pohybuje v rozmezí 123 až 238 ng/ml/h. Na bílkoviny plazmy se váže z 93–98 %, přičemž je současně bohatě distribuován do tkání. Hodnota distribučního objemu tak dosahuje 21 l/kg. V játrech je oxidován a deaminován a nebo podléhá deesterifikaci na 5-methoxykarbonylové skupině. Jeho metabolity jsou neaktivní. Vylučován je převážně ledvinami (cca 60 %), kdy v původní podobě je vyloučeno 5–10 %. Celková tělesná clearance odpovídá 7 ml/min/kg, hodnota biologického poločasu je 35–50 hodin [1, 3].

U atorvastatinu bývá maximálních plazmatických koncentrací dosaženo

již v průběhu 1–2 hodin po perorálním podání s možnými variacemi mezi večerním a ranním podáním (večer zpoždění až o 57 %). Maximální plazmatické koncentrace se pohybují v intervalu 12,7–27,1 ng/ml po jednom podání a 13,0–25,2 ng/ml po opakovaném podání 40 mg. Hodnota AUC po aplikaci jedné dávky 40, respektive 80 mg atorvastatinu je 205, respektive 376 ng/h/ml. Distribuční objem vzhledem k lipofilní povaze molekuly dosahuje hodnoty 381 l, na bílkoviny plazmy se váže cca z 98 %. Atorvastatin je intenzivně metabolizován v játrech, převážně cestou CYP450 3A4, na své farmakologicky aktivní produkty: kyseliny 2-OH-atorvastatinovou a 4-OH-atorvastatinovou a na řadu ortho a parahydroxylovaných derivátů. Eliminace probíhá především žlučí ve formě metabolitů, méně pak cestou renální exkrece (1–2 %). Biologický poločas se nachází v rozmezí 7 až 14 hodin; inhibiční účinek na HMG-CoA reductázu však vzhledem k aktivním metabolitům přetrvává 20 až 30 hodin [2].

Indikace

Fixní kombinaci obou uvedených látek lze užít v léčbě hypertenze (s nebo bez chronického stabilního onemocnění koronárních tepen) u nemocných, kteří jsou adekvátně kontrolováni současným podáváním amlodipinu a atorvastatinu v téže dávce, jaká je obsažena v kombinaci a mají primární hypercholesterolemii, kombinovanou hyperlipidemii či homozygotní familiární hypercholesterolemii.

Kontraindikace

Známa přecitlivělost na kteroukoliv z látek obsažených v přípravku či na jiné dihydropyridiny či statiny. K dalším kontraindikacím patří těžká hypotenze, šok, obstrukce výtokového traktu levé komory, hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, aktivní jaterní onemocnění

nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot a podávání ženám v reprodukčním věku bez spolehlivě zajištěné kontracepce a stejně tak ženám v období laktace.

Klinické zkušenosti

Příznivé účinky atorvastatinu byly prokázány v řadě klinických studií (CARDS, REVERSAL, PROVE IT, DIATOR, PATROL, SPARCL, PANDA, ARMYDA-CIN a další), obdobně je tomu i v případě amlodipinu (PREVENT, CAMELOT, CAFE, ASCOT, ALLHAT aj.). V následujícím textu budou proto zmíněny zejména ty práce, ve kterých byly obě látky podávány současně.

Studie ASCOT dnes pravděpodobně patří k nejcitovanějším. Připomeňme, že byla randomizovaná, prospektivní, placebem kontrolovaná a multicentrická s téměř 20 tisíci hypertoniky ve věku 40–79 let a alespoň třemi kardiovaskulárními rizikovými faktory. Studie byla rozdělena na dvě větve: v antihypertenzní větvi (ASCOT-BPLA – blood pressure lowering arm) byla zkoumána odezva krevního tlaku na podanou antihypertenzní léčbu, v lipidové větvi (ASCOT-LLA – lipid lowering arm) byla navíc zkoumána otázka účinku hypolipidemické léčby. Léčebné režimy zahrnovaly 1/ amlodipin v denní dávce 5–10 mg plus inhibitor ACE perindopril dle potřeby (+ event. doxazosin GITS), anebo: 2/ betablokátor atenolol (50–100 mg denně) plus diuretikum bendroflumethiazid + kalium dle potřeby (+ event. doxazosin GITS). V průběhu studie (větev BPLA) se ukázalo, že terapie založená na amlodipinu představuje prokazatelně významnější kardiovaskulární ochranu než režim založený na atenololu (u amlodipinové skupiny byla kardiovaskulární mortalita snížena o 24 %, celková mortalita poklesla o 11 % a navíc klesl i výskyt nově vzniklého diabetu o 30 %). Pro tyto přesvědčivé výsledky byla tato větev předčasně přerušena.

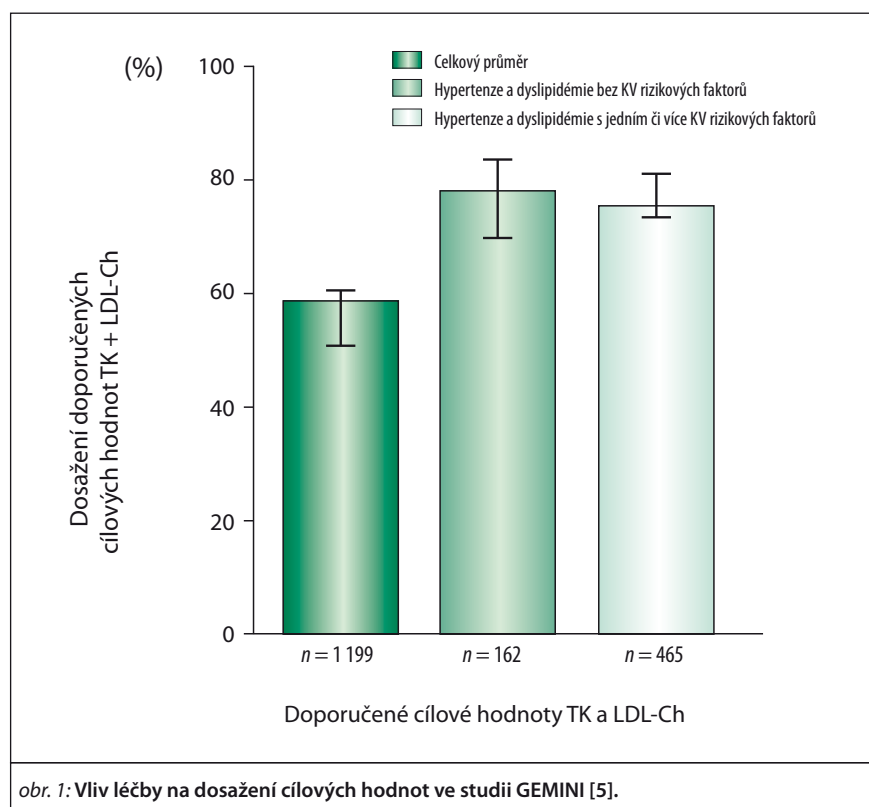
V lipidové větvi (**ASCOT-LLA**) byly kromě zmíněných dvou modalit antihypertenzní léčby randomizovaným a dvojitě zaslepeným způsobem porovnávány kardiovaskulární účinky podávání atorvastatinu v denní dávce 10 mg a placeba. Této větve se zúčast-

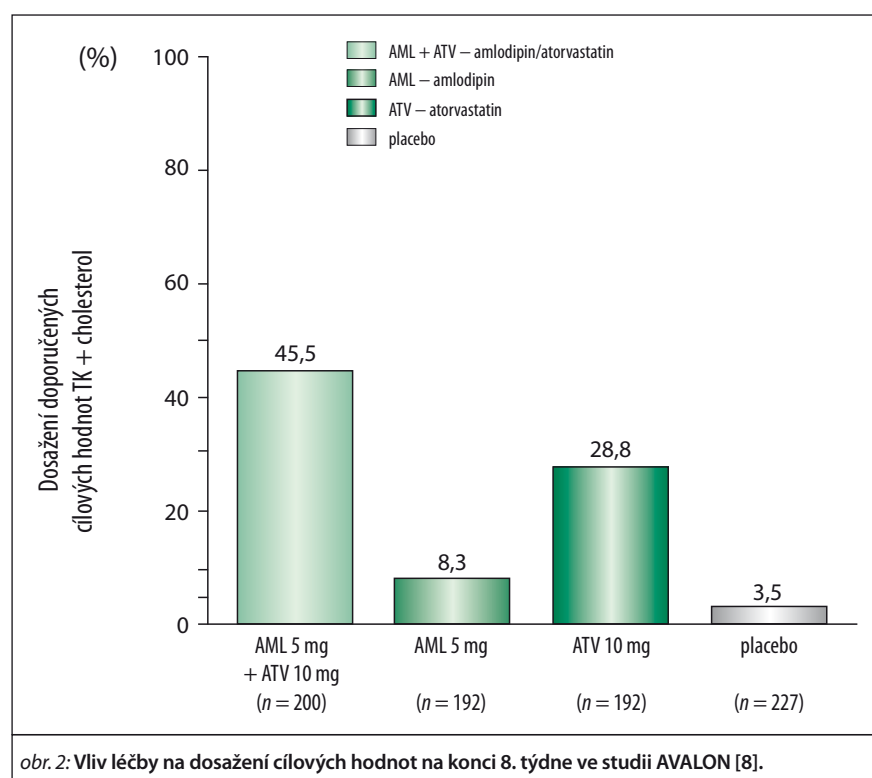
nilo celkem 10 305 pacientů a tato část studie ASCOT byla předčasně ukončena pro přesvědčivý výsledek – podávání atorvastatinu pacientům s hypertenzí významně snížilo primární cílový ukazatel studie – výskyt fatálních a nefatálních koronárních příhod o 36 % ($p=0,0005$) a všech kardiovaskulárních příhod o 21 % ($p=0,0005$), dále cévních mozkových příhod o 27 % ($p=0,024$). Souběžné podávání antihypertenziva a hypolipidemika a jejich vzájemná interakce byly předmětem dalších analýz, které následovaly po uzavření obou větví studie ASCOT. Při posuzování výsledků se ukázalo, že kombinační terapie založená na amlodipinu a atorvastatinu snižovala relativní riziko vzniku ischemické choroby srdeční o 53 % (rozdíl oproti placebu byl vysoce signifikantní – $p=0,0001$). Pokud byl ale s atorvastatinem užíván atenolol, došlo k poklesu rizika pouze o 16 % a rozdíl oproti placebu nebyl signifikantní. Pro synergií účinků atorvastatinu a amlodipinu svědčí skutečnost, že signifikantní přínos atorvastatinu ($p=0,02$) byl pozorován v amlodipinové větvi již po 3 měsících léčby [4].

14denní studie **GEMINI** byla otevřená, nekomparativní a multicentrická. Jejím cílem bylo zhodnocení účinnosti atorvastatinu s amlodipinem,

tentokráté však ve fixní kombinaci, přičemž nemocným s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí byla podávána jedna z osmi různých tablet vzájemně se lišících poměrem obou látek (5/10, 5/20, 5/40, 5/80, 10/10, 10/20, 10/40 a 10/80 mg) – $n=1\,220$. Při ukončení studie bylo cílových hodnot krevního tlaku i LDL cholesterolu dosaženo u 57,7 % osob. Průměrná dávka amlodipinu přitom na konci studie činila 7,1 mg a atorvastatinu 26,2 mg. Více než ¾ nemocných se středním či vysokým kardiovaskulárním rizikem dosáhlo během trvání studie cílových hodnot sledovaných parametrů (obr. 1). Pro nežádoucí účinky předčasně ukončilo svoji participaci ve studii 4,8 % osob [5]. Účinek byl posléze prokázán i napříč různými etniky (studie **GEMINI-AALA**) [6]. Obdobně příznivé účinky fixní kombinace byla pozorována rovněž ve 20týdenní otevřené multicentrické studii **CAPABLE** zahrnující výhradně Afroameričany ($n=499$) [7].

Se stejným cílem jako studie GEMINI byla realizována i 28týdenní studie **AVALON**, rovněž randomizovaná a multicentrická, ovšem zčásti dvojitě zaslepená ($n=847$). V prvních osmi týdnech nemocní ve dvojitě zaslepeném režimu užívali amlodipin 5 mg, atorvastatin 10 mg, amlodipin 5 mg + atorva-





statin 10 mg a nebo placebo. Po dobu následujících 8 týdnů všichni nemocní užívali pouze fixní kombinaci obou látek a v posledních 12 týdnech byla umožněna titrace dávky dle potřeby. Na konci 8. týdne bylo cílových hodnot TK a LDL dosaženo u 45 % osob léčených fixní kombinací ve srovnání s 8,3 % při léčbě amlodipinem ($p < 0,001$), 28,6 % atorvastatinem ($p < 0,001$) a 3,5 % placebem (obr. 2). Na konci studie bylo cílených hodnot dosaženo celkem u 67,1 % nemocných, a to při průměrných dávkách 7,6 mg amlodipinu a 28,4 mg atorvastatinu. Desetileté riziko koronární příhody tak oproti okamžiku zahájení studie pokleslo z 15,1 % na 6,9 % [8]. Kladný význam proaktivního přístupu ve smyslu konkomitantní léčby hypertenze a dyslipidémie byl potvrzen mj. též v loňském roce v prospektivní otevřené studii **CRUCIAL** ($n = 1\,461$) [9].

Velkou výhodou této fixní kombinace je předpokládaná lepší compliance nemocných, což dokazují mnohé studie, včele s prací autorského kolektivu *Patel et al.* [10]. V souboru 4 703 hypertoniků s dyslipidémií v rámci retrospektivního 6měsíčního srovnání bylo užívání této fixní kombinace provázáno nejvyšší úrovní spolupráce, a sice 67,7 % ve srovnání se 49,9 % při užívání obou látek samostatně. Tento

závěr tak plně koresponduje i s další retrospektivní analýzou celkem 35 430 nemocných [11], se závěry australské analýzy ($n = 10\,350$) [12] či americkou studií **IMPACT** [13].

Poměrně nově jsou navíc atorvastatinu připisovány antiischemické účinky, což dále podporuje jeho pevné postavení v léčbě dyslipidémií [14]. Zcela recentně bylo při podávání kombinace léčby atorvastatin/amlodipin poukázáno na její významně příznivý vliv na dysfunkci endotelu a zvýšení hladiny adiponectinu, tedy látky mj. povzbuzující katabolismus lipidů či zlepšující insulinovou sensitivitu [15].

Bezpečnost a snášenlivost

Bezpečnostní profil přípravku Amlator se nikterak významně neodlišuje od profilu obou látek podávaných samostatně, tj. zejména perimaleolární edémy či reflexní tachykardie v případě amlodipinu a zvýšení hodnot jaterních enzymů či myalgie u atorvastatinu. Ve výše uvedených studiích byla léčba dobře snášena a nebyla provázána nepředpokládanými nežádoucími účinky kterékoli z látek [2].

Lékové interakce

Amlodipin, podobně jako tomu je i u ostatních inhibitorů vápníkového

kanálu, nesmí být podán současně s dantrolenem vzhledem k povaze jejich mechanismu účinku. Vzhledem ke schopnosti amlodipinu ovlivňovat aktivitu cytochromu P450, je třeba věnovat zvýšenou opatrnost při současném podávání jak s jeho induktory (rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, třezalka aj.), které může vést ke snížení plazmatické koncentrace amlodipinu, tak i s inhibitory (např. azolová antimykotika či grepová šťáva), které naopak jeho plazmatickou koncentraci mohou zvýšit [16, 17].

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 a je substrátem transportních proteinů, např. OATP1B1. Lze proto očekávat zvýšení jeho plazmatických hladin při současném užití inhibitorů těchto systémů – azolová antimykotika, klarithromycin, cyclosporin aj., čímž se významně zvyšuje riziko myopatie až rabdomyolýzy (toto riziko narůstá rovněž při současném užívání fibrátů). Atorvastatin může zvyšovat plazmatickou hladinu digoxinu [2].

Dávkování

Přípravek Amlator je dostupný ve formě tablet určených k perorálnímu užití. Užívá se 1 tableta denně.

Závěr

Terapeuticky příznivé účinky atorvastatinu i amlodipinu jsou podloženy řadou metodicky kvalitně provedených klinických studií. Jejich aplikace ve formě fixní kombinace je předpokladem pro dosažení lepší pacientovi compliance, a tedy i lepšího efektu léčby. Fixní kombinace atorvastatinu a amlodipinu je nově dostupná v přípravku Amlator, a to celkem ve čtyřech silách – 10/5, 10/10, 20/5 a 20/10 mg. V něm obsažený atorvastatin ve formě lysinátu má na základě provedených analýz prakticky zcela identický účinnostně bezpečnostní poměr ve srovnání s rozšířenější formou s navázaným kalcie.

LITERATURA:

1. Abernethy DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology* 1992;80 Suppl 1:31–36.
2. Slíva J., Votava M. *Farmakologie. Lékařské repetitorium* ed. Praha: Triton; 2011. 400 s.
3. Abernethy DR. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am Heart J* 1989;118(5 Pt 2): 1100–1103.
4. Sever PS., Dahlof B., Poulter NR., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149–1158.
5. Blank R., LaSalle J., Reeves R., Maroni J., Tarasenko L., Sun F. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(5):264–273.
6. Erdine S., Ro YM., Tse HF., et al. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). *J Hum Hypertens* 2009;23(3):196–210.
7. Flack JM., Victor R., Watson K., et al. Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial. *Mayo Clin Proc* 2008;83(1):35–45.
8. Messerli FH., Bakris GL., Ferrera D., et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(8):571–581.
9. Zamorano J., Erdine S., Pavia A., et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27(4):821–833.
10. Patel BV., Leslie RS., Thiebaud P., et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(3):673–681.
11. Hussein MA., Chapman RH., Benner JS., et al. Does a single-pill antihypertensive/lipid-lowering regimen improve adherence in US managed care enrollees? A non-randomized, observational, retrospective study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(3):193–202.
12. Simons LA., Ortiz M., Calcino G. Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience, 2006–2010. *Med J Aust* 2011;195(3):134–137.
13. Oliver S., Jones J., Leonard D., Crabbe A., Delkhah Y., Nesbitt S. Improving adherence with amlodipine/atorvastatin therapy: IMPACT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(8):598–604.
14. Deanfield JE., Sellier P., Thaulow E., et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J* 2010;31(21):2650–2659.
15. Li M., Xu A., Lam KS., Cheung BM., Tse HF. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin. *Postgrad Med* 2011;123(6):66–71.
16. Ma B., Prueksaritanont T., Lin JH. Drug interactions with calcium channel blockers: possible involvement of metabolite-intermediate complexation with CYP3A. *Drug Metab Dispos* 2000;28(2):125–130.
17. Katoh M., Nakajima M., Shimada N., Yamazaki H., Yokoi T. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55(11-12):843–852.

angiotenzin II (angiotensin receptor neprilysin inhibitor – ARNI).

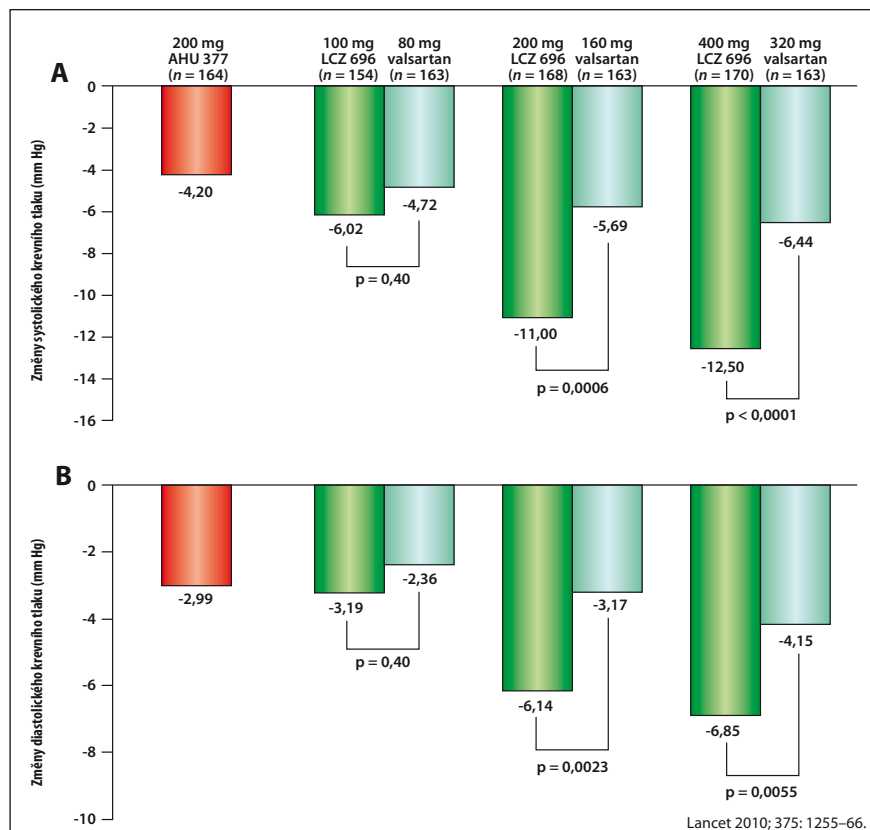
Po perorálním podání LCZ696 se rychle metabolizuje na AHU 377, což je specifický NEP inhibitor a valsartan. Podání LCZ696 je spojeno na dávce závislém zvýšení plasmatického cGMP, reninové aktivity a angiotenzinu II, což je v souladu s duálním účinkem, dávka

200–400 mg LCZ696 dosáhne přibližně 90 % maximální NEP inhibice (obr. 1) [5, 6].

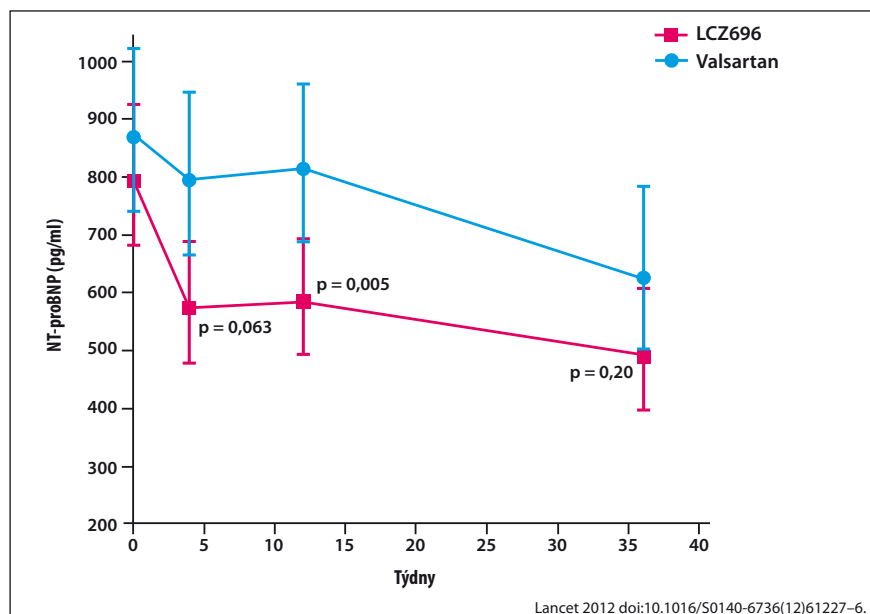
Ve dvojité slepé, multicentrické, mezinárodní studii, která byla publikována v Lancetu [7] bylo zařazeno 1 328 nemocných ze 134 center a 18 států. Zařazení nemocní s mírnou až středně těžkou hypertenzí (průměrný dia-

stolický krevní tlak – dTK – vsedě 90–109 mm Hg již léčených před zařazením do studie či 95–109 mm Hg u neléčených). Systolický TK nesměl být vyšší než 180 mm Hg. Diabetici nebyli zařazeni. Primárním cílem studie byl pokles průměrného dTK po osmi týdnech podávání LCZ 696. Po dvoutýdenní „vymývací“ periodě byli nemocní randomizováni do osmi větví k osmitýdenní léčbě: LCZ696 v dávce 100, 200, 200/400 mg; valsartan v dávce 80, 160, 160/320 mg; AHU377 v dávce 200 mg a skupina na placebo. Po osmi týdnech byla léčba ukončena a nemocní byli znovu randomizováni v poměru 1 : 1 k pokračování ve stejné léčbě jako předtím, či k placebo. Tato druhá fáze trvala jeden týden. Kromě měření TK podstoupili nemocní celou řadu laboratorních odběrů, včetně vyšetření ANP (síňový natriuretický peptid), cGMP, PRA (plasmatická reninová aktivita), plasmatické koncentrace aldosteronu, hsCRP a poměru albumin/kreatinin v moči. Studii dokončilo 1 215 pacientů, průměrná vstupní hodnota TK byla 155,7/99,7 mm Hg. Pokles krevního tlaku oproti vstupním hodnotám byl pozorován ve všech léčených skupinách, nicméně největší byl ve skupině s LCZ696 v dávce 200/400 mg. Zde došlo u 51 % nemocných k poklesu sTK o více než 20 mm Hg (což korespondovalo s průměrným poklesem o 12,5 mm Hg). Všechny tři síly LCZ696 v porovnání s valsartanem také významně více snižovaly jak systolický, tak diastolický TK. Pokles dTK ve skupině LCZ696 (všechny síly dohromady) byl v průměru o 2,17 mm Hg větší než ve skupinách léčených valsartanem ($p < 0,0001$), v případě sTK byl pokles o 4,2 mm Hg větší ($p < 0,0001$). Největší pokles obou hodnot TK byl ve skupině léčené LCZ696 zaznamenán kolem 4.–5. týdne po zahájení léčby, pak se již dostával do fáze plateau. Ve skupině s LCZ696 také významně více nemocných dosáhlo po léčbě průměrných hodnot TK, než tomu bylo ve skupině valsartanové (při porovnání adekvátních dávek), (obr. 2).

U podskupiny nemocných, kteří podstoupili 24hodinovou monitoraci TK, se ukázalo, že účinek podávaného LCZ696 přetrvává po celých 24 hodin, tedy i během noci. Léčba byla obecně



obr. 2: Změny krevního tlaku – systolického (A) a diastolického (B) během 8 týdnů



obr. 3: Změny NT-pro BNP po 12 a 36 týdnech

dobře tolerována, nebyl popsán výskyt angioedému. Léčbu nedokončilo 1 % nemocných. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny ve třech případech, a to po jednom nemocném ve skupině léčené valsartanem, AHU 377 a LCZ696 [7].

V případě pilotní studie u chronického srdečního selhání ($n = 27$) po 3 týdnech léčby LCZ696 2× 200 mg došlo ke zvýšení plazmatického cGMP zatímco hladiny NT-proBNP a aldosteronu se významně snížily (vše $p < 0,01$) ve srovnání s hodnotami před léčbou [8].

Na letošním sjezdu Evropské kardiologické společnosti (ESC) v Mnichově byla prezentována a současně publikována v Lancet studie PARAMOUNT u nemocných se srdečním selháním NYHA II-IV a zachovalou ejekční frakcí nad 45 % (HF NEF). Studie fáze 2, randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická, kdy koncentrace NT-proBNP

musela být vyšší než 400 pg/ml. Nemocní byly randomizováni buď do větve s LCZ696 s titrací do 2× 200 mg nebo valsartan 2× 160 mg. Léčba trvala 36 týdnů. Primární cílem byly změny koncentrace NT-proBNP, po 12 týdnech léčby. Celkem bylo zařazeno 301 nemocných a studii dokončilo 266 nemocných (134 na LCZ 696 a 132 na valsartanu) NT-proBNP pokleslo významně v skupině LCZ z 783 pg/ml na 605 pg/ml ($p < 0,005$) a po valsartanu z 862 pg/ml na 835 (ns), (obr. 3).

Také došlo ke zmenšení objemu levé síně po LCZ 696 po 36 týdnech o 4,6 ml ($p < 0,003$). Látka byla velmi dobře tolerovaná a opět nebyl hlášen jediný výskyt angioedému [9].

Zda-li bude tento příznivý účinek prokázán i v další klinické studii PARADIGM-HF, která sleduje nemocné s chronickým srdečním selháním

NYHA II-IV a EF pod 40 % a testuje zda-li je LCZ696 výhodnější než enalapril v oddálení prvního výskytu srdečního selhání či kardiovaskulární mortality, studie stále pokračuje v náběru nemocných [10].

Závěr

Duální inhibice neprilysinu a ARB preparátem LCZ696 ukazuje možné léčebné využití u kardiovaskulárních onemocnění, včetně hypertenze a srdečního selhání, kde hlavní patofyziologickou roli hraje vazokonstrikce, objemové přetížení a zvýšená neurohumorální aktivita. Pozitivní data ukázala studie u hypertenze [7] a u diastolického srdečního selhání [9]. Definitivní zařazení mezi další léky pro hypertenzi a srdeční selhání však ukáží další klinické, mortalitní studie.

LITERATURA:

1. Vítovec J., Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. vydání, Grada 2004, str. 248.
2. Špinarová L., Špinar J., Vítovec J. Léčba natriuretickými peptidy – konec mýtu? Remedie 2011;21: 78–81.
3. Kostis JB., Packer M., Black HR., et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens. 2004; 17:103–111.
4. Packer M., Califf RM., Konstam MA., Krum H., McMurray JJ., Rouleau JL., Swedberg K.: Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 2002;106:920–926.
5. Gu J., Noe A., Chandra P., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dualacting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI). J Clin Pharmacol 2010, 50:401–414.
6. Waeber B., Feihl F. Blood-pressure reduction with LCZ696. Lancet 2010; 375: 1228–1229
7. Ruilope L.M., Dukat A., Böhm M., et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010; 375: 1255–66.
8. Clinicaltrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035255>.
9. Salamon S.D., Zile M., Pieske B., et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012 doi:10.1016/S0140-6736(12)61227–6.
10. Clinicaltrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887588>.

Asymptomatická stenóza karotické tepny; co (ne)říkají nová doporučení

MUDr. Jan Piřha, CSc.

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

Souhrn

Názory na význam asymptomatické významné stenózy v oblasti karotických arterií pro další osud pacientů a na nejvhodnější léčebný postup nejsou jednotné. Ošetřující lékař se v podstatě rozhoduje mezi třemi možnostmi postupu: katetrizačním řešením (perkutánní angioplastikou), chirurgickým řešením (endarterektomií), či pouze razantním ovlivněním všech kardiovaskulárních rizikových faktorů. Poslední postup je samozřejmý i v případě provedení revaskularizačního výkonu. V současnosti se doporučuje i u vysoce významných ale s jistotou asymptomatických stenóz podrobný diagnostický postup a v případě příznivých nálezů konzervativní léčba. Na druhou stranu při změně stavu pacienta do symptomatického stadia je zdůrazňována rychlost případné revaskularizace. Neshoda panuje ve volbě revaskularizace mezi klasickou chirurgickou revaskularizací či angioplastikou. Pro ošetřujícího lékaře, který referuje pacienta k revaskularizaci, by hlavním kritériem, bez ohledu na prováděnou metodiku, měl být výskyt komplikací na daném pracovišti pod 1 % včetně angiografického vyšetření.

Úvod

Před třemi lety jsme publikovali přehledný článek zaměřený na řešení asymptomatické stenózy karotických tepen [1]. Od té doby byla publikována řada dalších doporučení, včetně širokého konsensu v rámci řešení stenóz periferně probíhajících tepen včetně tepen extrakraniálních [2–5]. Nicméně téma jak postupovat u konkrétního pacienta s asymptomatickou stenózou karotické arterie zůstává snad jednou z nejvíce kontroverzních oblastí v medicíně vůbec. Téměř esejisticky se s tímto problémem vypořádává Naylor [6], který vtipně a nápaditě shrnuje především problematiku intervenčního řešení i z historického pohledu.

Problém řešení asymptomatické stenózy karotické tepny je komplikovaný již z hlediska nejistoty diagnostických postupů při určení skutečně přítomných neurologických symptomů, při technickém stanovení závažnosti samotné stenózy, definování jejího progresu a zranitelnosti přítomné aterosklerotické léze a při stanovení cévní mozkové rezervy.

Situaci neulehčuje ani fakt, že pouze 15–30 % ischemických cévních mozkových příhod je způsobeno aterosklerotickými změnami a stenózami v oblasti extrakraniálních úseků

karotických arterií, které umíme diagnostikovat sonografickým vyšetřením [7]. Ostatní cévní mozkové příhody jsou původu embolického z oblasti aorty a srdečních dutin, případně z oblasti drobných intrakraniálních tepen. Velice často se jedná o kombinaci všech uvedených zdrojů a příčin.

Další neméně důležitou a spíše až diplomatickou komplikací je, že řešení stenóz karotických arterií – u koho, kdy a jakým způsobem – se týká řady lékařských oborů: neurologů, kteří musí spolehlivě určit, zda stenóza karotické arterie je skutečně asymptomatická, angiologů a radiologů, kteří musí, co nejpřesněji určit stupeň zúžení dané tepny, případně je intervenčně vyřešit angioplastikou, cévních chirurgů, kteří provádějí klasické operační řešení stenózy, kardiochirurgů, jimž nestabilní stenóza karotické arterie může komplikovat plánovaný revaskularizační výkon na koronárních tepnách a v neposlední řadě i (preventivních) kardiologů, neboť stenóza karotické arterie je varovným ukazatelem přítomnosti možného závažného postižení i koronárních tepen. Proto se na tomto poli setkávají či spíše střetávají názory jednotlivých odborníků. V následujících odstavcích jsme se tedy pokusili o odpověď na několik důležitých otázek.

Jaký je výskyt asymptomatické stenózy karotických tepen?

Dle různých publikací se asymptomatická stenóza karotických tepen (přibližně v rozmezí 50–99 % zúžení) vyskytuje u 0,2–49 % osob dle vybrané populace. Nejnížší záchyt je při populačních studiích zdravých osob, logicky nejvyšší při vyšetřování pacientů s již přítomným tepenným postižením v jiné lokalitě – především u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin [8, 9].

Jak se na stenózu přijde?

V běžné klinické ambulanci může první podezření vzbudit nález šelestů nad karotickými tepnami či absence pulsací. Tyto nálezy jsou však velice nespolehlivé.

Nejčastěji používaným vyšetřením je duplexní sonografie extrakraniálních mozkových tepen. Tato metodika je široce dostupná, pro pacienty nezatěžující, a pokud je vyšetřující v této oblasti zkušený/zkušená je i velice spolehlivá – na specializovaných pracovištích dosahuje senzitivity i specifity přibližně 90–95 %. Její nevýhodou je závislost na zkušenostech a zručnosti vyšetřujícího ale i na typu pacienta. U pacientů se silným, krátkým krkem či u starších osob s kalcifikovanými a tedy stínícími pláty spolehlivost tohoto vyšetření dramaticky klesá.

Zlatým standardem zůstává angiografie buď klasická, prováděná přímým nástřikem kontrastní látky do karotických tepen po zavedení arteriálního katétru, nebo využívající počítačové tomografie, kdy je kontrastní látka aplikována do periferních žil. V naprosté většině případů se v současné době používá druhý přístup.

Dalším důležitým možným vyšetřením je magnetická resonance, jejíž výhodou je možnost určení složení a někdy i nestability/zranitelnosti stenózujícího aterosklerotického plátu. Její nevýhodou je nespolehlivost u určení vysoce významných stenóz a uzávěrů a také horší dostupnost.

Stále více využívaným vyšetřením je transkraniální ultrazvukové vyšetření schopné posoudit stav intrakraniálního řečiště, kolaterál, cévní mozkovou rezervu a embolizační potenciál dané aterosklerotické léze.

Jaká je prognóza pacientů s asymptomatickou stenózou karotických tepen?

Riziko závažné mozkové příhody se opět liší v různých studiích, nicméně je přibližně 2–12 % za rok [10, 11]. Velice toto číslo snížilo zavedení účinné anti-hypertenze a hypolipemické terapie. I v současnosti však platí, že podstatná část pacientů se závažným postižením karotických tepen nakonec podlehně koronární příhodě. Výskyt těchto příhod je 2–6 % za rok, v některých studiích i více [12, 13].

Mezi hlavní prognostické ukazatele budoucí závažné mozkové příhody patří:

1. Stupeň stenózy, její progres. Stenóza nad 80 % jistě stojí za další vyšetření a zvažení revaskularizačního výkonu. Podobný postup je při výrazné progresi původně méně závažné stenózy opět nad hranici 80 %.
2. Věk nad 75 let.
3. Mužské pohlaví.
4. Hypertenze a další přidružené rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění – kouření, diabetes mellitus a dyslipidémie a to jsou-li i léčeny.

V současnosti mezi diskutované prognostické ukazatele patří:

5. Cévní mozková rezerva a detekce mikroembolizací stanovené tran-

skraniálním ultrazvukovým vyšetřením.

6. Složení plátu stanovené magnetickou resonancí.
7. Metabolická aktivita, zánětlivé projevy plátů stanovené jednak kombinací magnetické resonance a pozitronové emisní tomografie jednak v periferní krvi změřením hladin zánětlivých parametrů – C-reaktivního proteinu.

Jak postupovat u konkrétního pacienta?

1. Je zcela zásadní vyloučit diskrétní neurologické syndromy jakými jsou výpadky zorného pole, jednostranná slabost končetin, poruchy řeči. Mezi klasické příznaky transitorní ischemické ataky či ischemické cévní mozkové příhody patří motorické projevy – většinou náhle vzniklé – slabost, neobratnost, tíže končetin, obrna tváře a to na straně protilehlé k postižené karotické tepně. Dále mezi tyto příznaky řadíme senzitivní symptomatologii – parestezie, necitlivost, snížené cití, poruchy polohy/pohybocitu, dále poruchy řeči, čtení, psaní, počítání i zmíněné přechodné výpadky zorného pole. Mezi další příznaky patří ipsilaterální retroorbitální cefalea. Naopak, mezi nespecifické příznaky, které většinou nemají původ v postiženém řečišti, jsou celková slabost, kolapsy, synkopy, závratě, šumění v uších, bolesti hlavy. V případě manifestace specifických neurologických příznaků by měla být neprodleně zvažována kate-trizační/chirurgická revaskularizace.
2. Spolehlivě určit stupeň stenózy ultrazvukem a dalšími vyšetřeními, především angiografií, případně i opakovanými ultrazvukovými vyšetřeními.
3. Zásadní je stanovit a intervenovat všechny ovlivnitelné kardiovaskulární rizikové faktory, především hypertenzi.
4. Především u žen zvážit dlouhodobou antiagregační léčbu.
5. Pracoviště, na které případně pacienta posíláme k revaskularizačnímu výkonu, by mělo mít menší než 1 % výskyt komplikací u asymptomatických stenóz karotických tepen a to včetně komplikací při angiografii.

Co změnila současná doporučení?

Ačkoliv již bylo provedeno několik rozsáhlejších randomizovaných studií zaměřených na tento problém, jsou jejich výsledky různými odborníky často interpretovány zcela rozdílně [14]. V současnosti publikovaná doporučení přinášejí v zásadě dvě změny. První je příklon ke konzervativní léčbě dobře definovaných asymptomatických stenóz; to znamená pouze intervence kardiovaskulárních rizikových faktorů, případně antiagregace. Druhou změnou je, že pokud se asymptomatická stenóza projeví symptomy, je nutné provést revaskularizaci co nejdříve – nejlépe do 2–4 týdnů; toto platí i u rozsáhlejších mozkových příhod, v tomto případě by se však měl výkon odložit o 1–2 týdny po příhodě. U drobnějších transitorních mozkových atak jsou totiž názory na revaskularizaci ještě radikálnější a doporučuje se revaskularizovat v řádech desítek hodin–do 2 dnů.

Závěrečné shrnutí

V zásadě převládá shoda, že velkou část pacientů s asymptomatickou významnou stenózou karotické arterie lze léčit konzervativně intenzivní intervencí tradičních ovlivnitelných rizikových faktorů – především hypertenze, dále kouření, dyslipidémie a diabetes mellitus. Diskutována je i léčba antiagregancii, především u žen. Zásadní jsou uspokojivé hodnoty krevního tlaku – u významných stenóz se doporučují hodnoty krevního tlaku 130–140/80–90 mm Hg a obezřetnější postup při jejich dosažení, především u starších osob.

Určit, kdo bude mít prospěch z následného intervenčního zákroku/operace, by měl tým odborníků za použití dalších pomocných vyšetřovacích metod – kromě klasického ultrazvukového vyšetření extrakraniálních mozkových tepen a kontrastní angiografie se pozornost zaměřuje i na transkraniální ultrazvuk a na ještě náročnější metody typu magnetické rezonance kombinované s pozitronovou emisní tomografií k určení zranitelnosti/nestability aterosklerotických plátů v karotických tepnách.

Velká neshoda panuje v otázce jak intervenčně řešit stenózu karotické arterie – zda angioplastikou či chirurg-

gickou revaskularizací. U některých pacientů je rozhodnutí jasné vzhledem k anatomickým poměrům/anomáliím v průběhu karotických arterií a stavu budoucího operačního pole, většina pacientů se však pohybuje právě v šedé zóně, kdy rozhodnutí není jednoznačné. Doposud publikované studie přinášejí kontroverzní výsledky a jsou různě

interpretovány. Na toto téma probíhají velice živé diskuse zejména mezi intervenčními angiology a radiology na jedné straně a chirurgy na straně druhé. Každá skupina samozřejmě preferuje řešení bližší jejich specializaci. Hlavním kritériem v této oblasti tedy zůstávají jasné indikace určené anatomickými poměry a přidruženými onemocněními

a zejména co nejmenší počet komplikací při daném výkonu na konkrétním pracovišti bez ohledu na prováděnou metodiku; u asymptomatických pacientů se dříve uváděla hodnota 3 % komplikací při a po výkonu včetně komplikací při angiografii, většina odborníků se shoduje na ještě přísnějších kritériích (kolem 1 %).

LITERATURA:

1. Pitha J., Klimošová S., Peregrin J. Asymptomatická stenóza karotické tepny. Jak postupovat u pacienta s asymptomatickou stenózou karotické tepny, aneb běh Červené královny. *Postgraduální medicína*. 2009;5: 472–78.
2. European Stroke Organisation; Authors/Task Force Members, Tendera M., Aboyans V., Bartelink ML., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32: 2851–906.
3. Goldstein LB., Bushnell CD., Adams RJ., et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517–84.
4. Nicolaides AN., Kakkos SK., Kyriacou E., et al. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;52:1486–1496.
5. Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;9:116–24.
6. Naylor AR. A surgeon's view on endarterectomy and stenting in 2011: lest we forget, it's all about preventing stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;225–33.
7. Timsit SG., Sacco RL., Mohr JP., et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992;234:486–91.
8. de Weerd M., Greving JP., Hedblad B., et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010; 41:1294–7.
9. Cinà CS., Safar HA., Maggisano R., et al. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2002;36:75–82.
10. Hirt LS. Progression Rate and Ipsilateral Neurological Events in Asymptomatic Carotid Stenosis. *Stroke* 2011 Jul 28. [Epub ahead of print].
11. Halliday A., Harrison M., Hayter E., et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074–84.
12. Nadareishvili ZG., Rothwell PM., Beletsky V., et al. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002;59:1162–6.
13. Norris JW., Zhu CZ., Bornstein NM., et al. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485–90.
14. Management of Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1617–1621.

Nová hypolipidemika: ovlivnění hladin lipidů nebo i prevence aterosklerózy?

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph. D.

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

Souhrn

Modifikace hladin aterogenních lipidů a lipoproteinů představuje v současnosti jeden z pilířů strategie ke snížení rizika aterotrombotických příhod. Nejúspěšnější z nich – statiny – mají důkazy o příznivém vlivu na kardiovaskulární morbiditu i mortalitu u širokého spektra nemocných. U některých podskupin nemocných lze k dalšímu snížení cévního rizika využít kombinací hypolipidemik. Nová léčiva modifikující hladiny sérových lipidů potřebujeme k posunutí současných možností dále. Nejslibnější se jeví farmakologické postupy snižující hladiny LDL-cholesterolu (mipomersen, eprotirom, inhibitory PCSK-9). Vývoj pokračuje i v oblasti snahy o ovlivnění koncentrací HDL-cholesterolu (CETP inhibitory, analoga apoA1) či triglyceridů (všechna již uvedená léčiva a inhibitory MTP). Zásadním požadavkem zůstává, aby nová léčiva nejen snižovala hladiny aterogenních lipidů a lipoproteinů, ale především účinně bránila rozvoji aterosklerózy a vzniku jejích klinických komplikací.

Klíčová slova: dyslipidemie, mipomersen, eprotirom, cetrapiby, kardiovaskulární riziko.

Léčiva ovlivňující koncentrace sérových lipidů se staly jednou z nejčastěji používaných lékových tříd. Zejména statiny našly automatickou indikaci u všech nemocných s manifestní aterosklerózou či u diabetiků a také u široké skupiny osob s vysokým rizikem v tzv. primární prevenci. Víme však, že i při správném použití statinů zůstávají jejich uživatelé často ve vysokém reziduálním riziku. Příčin zvýšeného reziduálního rizika je více – od nedostatečné kontroly primárního cíle léčby dyslipidemie (LDL-cholesterolu) v důsledku nedostatečné dávky statinu nebo pro špatnou dlouhodobou adherenci nemocných k léčbě až po minimální ovlivnění rizikových ukazatelů (HDL-cholesterol a triglyceridemie). Výsledky intervence dyslipidemie částečně zlepšuje použití kombinace v současnosti dostupných léčiv. Jak ukázala metaanalýza niacinových studií, přidání niacinu k léčbě statinem snížilo riziko cévních příhod o dalších 27 % [1]. Komu zlepšíme prognózu přidáním fibrátu musíme zvažovat pečlivěji, ale považujeme za prokázané, že tato kombinace vede k poklesu cévního rizika především u diabetiků 2. typu se smíšenou dyslipidemií, jak dokumentovala např. studie ACCORD [2]. Je ale zřejmé, že modifikací hladin sérových lipidů a lipoproteinů by bylo

možné cévní riziko stlačit ještě níže. Uvědomují si to i výzkumné laboratoře a výrobci farmak a nové léčebné postupy jsou intenzivně testovány. Mechanismus účinku nově vyvíjených léčiv nespočívá pouze ve snižování koncentrací aterogenních lipoproteinů, ale i ve zvyšování hladin lipoproteinových částic s příznivým účinkem. Některé z nich mění vlastnosti a složení lipoproteinových partikulí. Proto si pomalu budeme muset zvyknout na nový širší pojem – lipidy (lipoproteiny) modifikující léčba, který postupně nahradí kratší, ale méně výstižný pojem hypolipidemika.

Vývoj nových léčiv k ovlivnění dyslipidemie odráží celkovou situaci v oblasti přípravy nových léčiv. V současné době je před uvedením do běžného použití nutné mít k dispozici jednoznačné důkazy o bezpečnosti a účinnosti nových léčiv. Proces klinického hodnocení se změnil a do praxe se dostává jenom zlomek z testovaných molekul. Zajímavé je, že některé přípravky ujdou na své cestě od objevení ke konečnému zastavení jejich výzkumu poměrně dlouhou cestu.

Co se v oblasti léčby dyslipidemie nepovedlo

Po univerzálním úspěchu statinů panovala představa, že ovlivnění metabolické cesty biosyntézy cholesterolu

na jiném místě, může být dalším směrem ke zlepšení dyslipidemie a snížení aterogenního rizika. Slibně vypadající preklinická data získaná s inhibitory skvalen syntázy, enzymu katalyzujícího jeden z posledních kroků biosyntézy cholesterolu, se ale bohužel nepotvrdila. Do 3. fáze klinických zkoušek se dostal jediný zástupce lapaquistad, ale i ten byl nakonec pro hepatotoxicitu stažen z vývoje [3].

Ještě dále se na své cestě ke klinickému použití dostala tzv. tyreomimetika. Jednalo se o molekuly zasahující do intermediárního metabolismu agonizací tyreoidálních receptorů. Teoretickým východiskem byl známý vliv tyreoidálních hormonů na hladiny sérových lipidů (vzpomeňme na velmi nízké hladiny LDL-c u nemocných s tyreotoxikózou). Nejdále se procesem klinických zkoušek dostal eprotirom – syntetický analog trijodtyroninu (T3) s vyšší afinitou k beta-receptoru pro T3 exprimovaného na hepatocytech. Tato vlastnost předurčovala jeho výrazně zvýšené metabolické účinky za současného potlačení vlivů na kardiovaskulární systém. V klinických zkouškách podávání eprotiromu provázal pokles LDL-c i TG asi o 30 % nad rámec dosažený současnou terapií statinem. Jeho podávání přitom nemělo žádný vliv na hladiny TSH i periferních tyreoidál-

tab. 1: Efekt inhibitorů CETP na lipidogram (% změna po léčbě)

CETP inhibitor	Dávka (mg/d)	HDL-c	LDL-c	TG	ApoA1	ApoB
Torcetrapib	60	61	-24	-9	25	-12
Dalcetrapib	600	31	-2	-3	11	4
Anacetrapib	100	138	-40	-7	45	-21
Evacetrapib	500	129	-36	-17	50	-26

Podle Canon et al JAMA 2011

tab. 1: Inhibitory CETP a jejich hlavní studie sledující výskyt klinických příhod

Cetrapib	Dalcetrapib	Anacetrapib	Evacetrapib
Název studie	Dal-OUTCOMES	REVEAL	ACCELERATE
Výrobce	ROCHE	MSD	Eli-Lilly
Dávka (mg/d)	600	100	130
Populace	ICHs + recentní AKS	ICHs/ekvivalent	ICHs + AKS/↑ riziko
Počet	15 600	30 000	11 000
Plán ukončení	5/2013	1/2017	9/12–6/2016

www.clinicaltrials.gov

ních hormonů [4]. V prvních studiích nezjistili výzkumníci žádný negativní vliv ani na další bezpečnostní parametry, zejména kostní metabolismus. Zastavení 3. fáze klinického hodnocení, v níž byl eprotirom testován u nemocných s familiární hypercholesterolemií v kombinaci se statinem, zdůvodnili investigátoři zjištěním toxického působení eprotiromu na chrupavčitou tkáň. To se objevilo až po dlouhodobé expozici (více než 12 měsíců) v experimentech na zvířatech. Zdá se, že tyreomimetika mají díky svému komplexnímu působení takové spektrum nežádoucích účinků, že s jejich hypolipidemickým potenciálem raději nebudeme počítat.

Inhibitory cholesteryl-ester transferázového proteinu (CETP) tzv. cetrapiby do odstavce o „neúspěšných“ léčivech pro léčbu dyslipidemie vlastně ještě úplně nepatří. Přesto se nelze nezmínit o tragickém osudu prvního z nich, torcetrapibu. Ten stejně jako ostatní cetrapiby významně zvyšoval hladiny HDL-cholesterolu o desítky procent za podobně impozantního působení na hladiny triglyceridů a LDL-c. Přesto studie hodnotící průběh aterosklerózy zobrazovacími metodami i ty sledující výskyt klinických příhod jednoznačně prokázaly nepříznivý vliv torcetrapibu na tyto ukazatele [5]. Nejpravděpodobnějším vysvětlením se jevil negativní vliv torcetrapibu na regulaci krevního tlaku zásahem do kaskády renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u dalších reprezentantů této lékové skupiny

byla zvláštní pozornost věnována odstranění tohoto tzv. „off-target“ efektu. Přesto další z nich – dacetrapib – který v obrovském výzkumném programu nashromáždil řadu důkazů o příznivém ovlivnění lipidogramu i průběhu aterosklerózy hodnoceného zobrazovacími metodami, neuspěl. V květnu tohoto roku se společnost ROCHE rozhodla zastavit veškeré klinické zkoušky dalcetrapibu na základě nulového přínosu přidání této léčby ke standardní terapii statinem u nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu ve studii dal – OUTCOMES. V té bylo sledováno téměř 16 000 osob. Přesto pokračuje vývoj dalších „cetrapibů“ (anacetrapib a evacetrapib). Liší se od svých předchůdců některými vlastnostmi – např. silou vazby inhibitoru na CETP, biologickým poločasem atd. (tab. 1). Podobně jako v případě prvních dvou zástupců třídy CETP inhibitorů, první studie s anacetrapibem testující bezpečnostní parametry a vliv na hladiny sérových lipidů (DEFINE) demonstrovala neuvěřitelnou efektivitu léčby (pokles LDL-c o téměř 40 % a dramatický vzestup HDL-c o téměř 140 %). V tomto krátkodobém projektu se nevyskytly žádné významné nežádoucí účinky [6]. Důvěra v koncept CETP inhibice jako úspěšné cesty ke zlepšení výsledků KV prevence však byla otřesena. Mohou to změnit výsledky aktuálně probíhající dlouhodobé studie u téměř 30 000 nemocných (REVEAL) s anacetrapibem (tab. 2). Do doby jejich zveřejnění ale

pravděpodobně optimistické zprávy o příznivém působení cetrapibů na lipidogram v nejlepších světových periodických publikovány už dále nebudou.

Klasický přístup k léčbě dyslipidemie v novém

Modifikaci aktivity enzymů, receptorů a transportních proteinů zprostředkujících metabolickou přeměnu plazmatických tuků využívá většina zavedených hypolipidemik. Jak jsme si ukázali v předchozím odstavci, nepřináší tento tradiční přístup vždy očekávané výsledky, ale rozhodně není opuštěn. Za příklad (zatím) úspěšného nového člena rodiny těchto léčiv poslouží inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP). MTP zprostředkovává přenos lipidů na apoB a zodpovídá tak za tvorbu chylomikronů a dalších na TG bohatých částic. Tím ovlivňuje i ostatní lipoproteinové podtypy vznikající v kaskádě následující metabolické přeměny. Jako i v případech ostatních hypolipidemik je první reprezentant této lékové třídy lopitamid testován ve skupinách osob s familiární hypercholesterolemií (FH). V klinické studii s homozygotními pacienty s FH klesly koncentrace triglyceridů při použití MTP inhibitoru až o 65 % za současného snížení LDL-c o 50 % a apoB o 55 % oproti vstupním hodnotám [7]. Použití MTP inhibitorů zatím bude vyhrazeno pro nejtěžší případy familiárních dyslipidemií refrakterních k ostatním postupům.

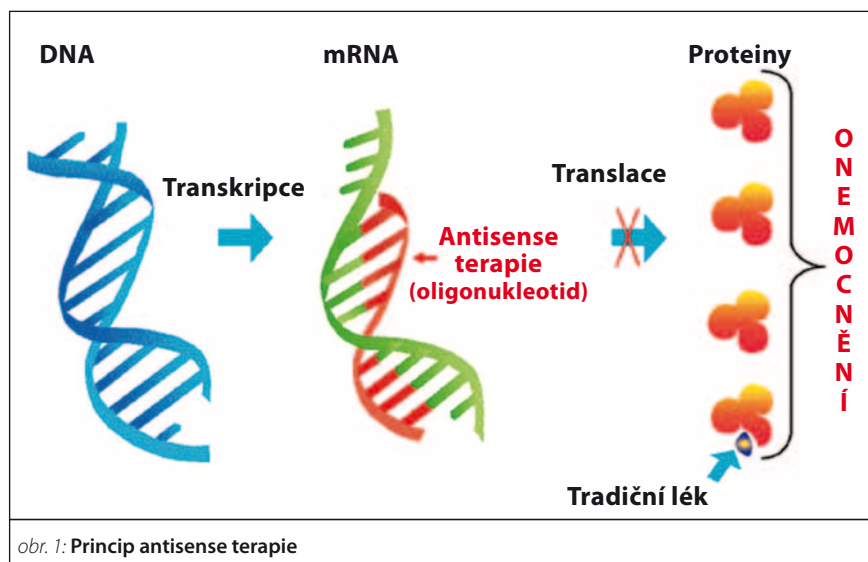
Pokračuje i hledání nových molekul s vylepšenými vlastnostmi agonistů nitrojaderných receptorů tzv. PPAR. Vysoce účinný a selektivní nový agonista PPARalfa (zatím s kódem K-877), jehož podávání v experimentu vyvolalo trojnásobný vzestup koncentrací HDL ve srovnání s dlouho používaným PPARalfa agonistou fenofibrátem (8). Výzkum pokračuje i v oblasti kombinovaných agonistů receptorů PPARalfa a gama, tzv. glitazarů. Zatímco první z nich, muraglitazar, ukončil svou cestu z laboratoře ke klinickému využití nezdarem (zvyšoval KV riziko), novější aleglitazar zatím pokračuje a nachází se ve 3. fázi klinického výzkumu. Jak shrnul nedávný přehled údajů o této molekule, kombinující efekty fibrátů a glitazonů, výsledky dosud prove-

dených sledování se zdají být slibné. Aleglitazar příznivě ovlivňuje všechny složky aterogenní dyslipidemie i parametry glukózového metabolismu (9). Na druhé straně nelze než souhlasit s odborníky, kteří vyzývají k opatrnosti a brzdí přílišný optimismus do doby, než se podaří přínos léčby aleglitazarem jednoznačně prokázat klinickými studiemi.

Biologická léčba dyslipidemie

Na stále větší využití léčebných přístupů využívajících tzv. biologické principy léčby si zvykáme již delší dobu. Rozšíření používání monoklonálních protilátek v revmatologii, gastroenterologii, hematologii a mnoha dalších oborech přineslo zásadní změnu prognózy nemocných. Principy biologické léčby pronikají nyní i do oblasti léčby dyslipidemie. V zásadě jde o využití principu tzv. antisense terapie, monoklonálních protilátek nebo vakcinace imunogenními peptidy. Zajímavé jsou výzkumy s biologickou léčbou zvýšených hladin LDL-c. Nejdále ve vývoji postoupil mipomersen – subkutánně podávaný úsek mRNA (antisense mRNA) komplementární k mRNA kódující syntézu apolipoproteinu B (apoB). Podaná antisense mRNA se „nalepí“ na vlastní mRNA kódující apolipoprotein B a zabrání translaci proteinu. Tak dochází ke snížení koncentrací všech lipoproteinů obsahujících apoprotein B (obr. 1).

Mipomersenem přidaný k zavedené terapii statinem navozuje pokles produkce apoB a vede k redukci LDL-c o dalších 35 % a TG o 40 %. Tento postup je efektivní i u homozygotů familiární hypercholesterolemie [10]. Dosud provedené studie s pacienty s familiární hypercholesterolemií využívaly aplikaci mipomersenu jednou týdně, což lze považovat za další potenciální výhodu. Tato terapeutická možnost využívá zcela nového mechanismu účinku a je proto na místě nejvyšší opatrnost. Zatím zaznamenané nežádoucí účinky zahrnují často se vyskytující iritaci kůže v místě aplikace a závažnou (většinou po přerušení terapie reverzibilní) jaterní steatózu z akumulace lipidů v hepatocyty. Tento nežádoucí účinek byl naštěstí reverzibilní, byť „očistění“ jaterního parenchymu od nadbytku



lipidů většinou trvá několik měsíců.

Jinou možností snížení LDL-c ve fázi preklinických zkoušek jsou inhibitory PCSK-9 (proprotein-convertase subtilisin/kexin typ 9), proteázy zodpovědné za degradaci receptorů pro LDL částice na povrchu hepatocytu. Tento postup byl objeven při studiu osob s geneticky podmíněnou velmi nízkou hladinou LDL-c. Jako příčina byla zjištěna právě mutace genu pro PCSK-9, která způsobuje zpomalení degradace LDL-receptorů s následným snížením hladin LDL-c [11]. Farmaceutický vývoj se nyní snaží napodobit tuto „přírodní“ situaci vývojem specifického inhibitoru.

A jak tedy na HDL-cholesterol?

S ohledem na omezené možnosti současné farmakoterapie je výzkum léčiv ke zvýšení koncentrace funkčních HDL částic v centru pozornosti. Pomineme-li výše komentovanou snahu o zpomalení aterogeneze inhibicí CETP s dosud rozporupnými výsledky klinického výzkumu, existují další možnosti. Delší dobu máme k dispozici data o příznivém a okamžitém účinku infuze proteinu označeného apoA1 Milano, který byl identifikován jako přirozená varianta apolipoproteinu A1 s aminokyselinovou záměnou na 173. pozici peptidového řetězce. Infuze rekombinantního apoA1 Milano vede k rychlému zvýšení koncentrace HDL částic s vystupňovanou aktivitou v reverzním transportu cholesterolu. Hlavně tímto mechanismem lze vysvětlit příznivé výsledky včetně pozorované regrese aterosklerózy takto léčených nemocných

s akutními koronárními syndromy [12]. Na podobném principu fungují i apoA1 mimetické peptidy- polypeptidy, jejichž podání vede k intravaskulárnímu vzniku nových HDL částic s protizánětlivými, antioxidačními a dalšími antiaterogenními vlastnostmi. Výhodou apoA1 mimetik je možnost perorálního podání, ačkoli biologická dostupnost a účinnost této lékové formy nedosahuje parametrů parenterálně podávaných alternativ. Problémem využití rekombinantních proteinů v klinické praxi se jeví potřeba relativně velkého množství proteinu, což naráží na kapacitní možnosti produkce i ekonomická hlediska. Tuto bariéru překonává jiná možnost ovlivnění metabolismu HDL představovaná induktory produkce apoA1 – malými molekulami, které zvyšují expresi genu pro apoA1. První z nich, zatím označený kódem RVX-208, vedl při podávání zdravým dobrovolníkům k 10% vzestupu koncentrací apoA1 v plazmě a zvýšil významně reverzní transport cholesterolu [13]. Pohledneme-li na společné vlastnosti uvedených „HDL-terapií“ nemůžeme si nevšimnout, že všechny se snaží o zásah do metabolismu HDL v místech vzniku HDL částice. Podstatně se tak zvyšuje šance, že konečným výsledkem takové modifikace bude HDL částice se všemi potřebnými vlastnostmi a nikoli neúčinný transportér velkého množství cholesterolu s nulovým ateroprotektivním potenciálem. Tato snaha je motivována neúspěchy řady postupů vedoucích k vzestupu koncentrace HDL-cholesterolu s neutrálním nebo

dokonce negativním vlivem na průběh aterosklerózy.

Ovlivněním dyslipidemie k prevenci aterosklerózy

Vztah mezi koncentracemi sérových lipidů a progresí aterosklerózy či rizikem kardiovaskulárních příhod byl mnohokrát demonstrován v experimentálních i epidemiologických studiích. Přesto nelze automaticky předpokládat, že každá modifikace lipoproteinových koncentrací „správným směrem“ (typicky například vzestup koncentra-

cí HDL-cholesterolu), bude mít atero-
protektivní efekt. Taková jednoduchá logika zatím zůstává v platnosti pouze u hladin LDL-cholesterolu a je dobře, že tento parametr i v posledních revizích odborných doporučení zůstává hlavním léčebným cílem. Na druhé straně věříme, že ovlivněním dalších lipoproteinových podtříd dosáhneme dalšího poklesu rizika aterotrombotických cévních komplikací. Proto se oblast lipidů modifikující léčby nadále rychle rozšiřuje a nové postupy přibývají. S ohledem na rozporuplné výsledky studií

s velmi přesvědčivými změnami lipidových ukazatelů, které se nepromítly do snížení rizika cévních komplikací aterosklerózy, ale dnes více než dříve platí nezbytný požadavek na ověření účinnosti nových terapií ve studiích hodnotících klinické výstupy a nikoli pouze biochemické či zobrazovací ukazatele. Dnes už totiž víme, že ani skvěle vyhlížející lipidogram nemusí znamenat stejně skvělé výsledné působení na úrovni cévní stěny.

LITERATURA:

1. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):353–61.
2. The ACCORD study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, epub, dostupné na www.nejm.org.
3. Stein EA., Bays H., O'Brien D., et al. Lapaquistat acetate: development of a squalene synthase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *Circulation* 2011;123(18):1974–85.
4. Ladenson PW., Kristensen JD., Ridhway EC., et al. Use of toroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010;362:906–16.
5. Nissen SE., Tardig JC., Nicholls SJ., et al. Effects of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–16.
6. Cannon CP., Shah S., Dansky H., et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:2406–2415.
7. Cuchel M., Bloedon LT., Szapary PO., et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007, 355: 148–56.
8. Toshiaki Takizawa, K. Murakami., Yano W., et al. K-877, a highly potent and selective PPARα agonist, improves dyslipidemia and atherosclerosis in experimental animal models. 80. kongres EAS, Miláno 2012.
9. Younk LM., Uhl L., Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of aleglitazar for the treatment of type 2 diabetes with high cardiovascular risk. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Jun;7(6):753–63.
10. Raal FJ., Santos RD., Blom DJ., et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
11. Stein E., Mellis S., Yancopoulos GD., et al. Effects of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2012;366:1108–18.
12. Nissen SE., Tsunoda T., Tuzcu EM., et al. Effect of recombinant apoA1-Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290(17): 2292–300.
13. Bailey D., Jahagirdar R., Gordon A., et al. RVX-208: A Small Molecule That Increases Apolipoprotein A-I and High-Density Lipoprotein Cholesterol In Vitro and In Vivo *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2580–9.

Markery kardiovaskulárního rizika a jejich použití v běžné, neselektované populaci pacientů

MUDr. Janka Franeková, prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.

Pracoviště laboratorních metod, IKEM Praha

Úvod

Problematické predikce kardiovaskulárního rizika v primární prevenci a vývoji dalšího kardiovaskulárního onemocnění v sekundární prevenci je věnována značná pozornost. Především v prevenci primární je důležité vytipovat jedince s vysokým rizikem a tyto účinně nefarmakologicky i farmakologicky intervenovat. Odhad kardiovaskulárního rizika kvantifikují skórovací systémy, které predikují výskyt kardiovaskulární příhody v nejbližších deseti letech, přehled je uveden v *tabulce 1*. Skórovací systémy sdružují tzv. velké rizikové faktory (věk, pohlaví, kouření, hypertenze, koncentrace cholesterolu, eventuálně přítomnost diabetu a koncentraci

CRP (C reaktivní protein). Především u mladších jedinců s výskytem jen jednoho velkého rizikového faktoru však predikce rizika může selhávat. Upřesnění takto odhadnutého rizika by měly umožnit další biochemické markery kardiovaskulárního rizika s větší, či menší přidanou hodnotou. V následujícím článku se pokusíme zaujmout kritické stanovisko ke skupině biomarkerů (CRP, fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny (LpPLA₂), dále troponin T stanovený vysoce senzitivní metodou (hsTnT) a cystatin C), které jsou dostupné, analyticky spolehlivé, dostatečně teoreticky popsané v literatuře s předpokládanou přidanou hodnotou k běžně používaným markerům rizika.

Odhad kardiovaskulárního rizika – skórovací systémy

Skórovací systémy pro odhad kardiovaskulárního rizika jsou sestaveny na základě velkých epidemiologických studií, nebo metaanalýz těchto studií na různých populacích, pro různé věkové kategorie a představují robustní prognostický nástroj. Ukazují, že věk, pohlaví, kouření cigaret, koncentrace cholesterolu, diabetes mellitus a tlak krve při kombinaci v prediktivních modelech určují riziko fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod. V ACCF/AHA guideline pro vyšetřování kardiovaskulárního rizika u asymptomatických jedinců z roku 2010 (Greenland, 2010) je jednoznačně doporučeno používat skórovací sys-

tab. 1: Porovnání skórovacích systémů pro odhad globálního kardiovaskulárního rizika (podle 2010 ACCF/AHA Guideline pro vyšetřování kardiovaskulárního rizika u asymptomatických dospělých)

	Framingham (muži i ženy)	SCORE ESC (muži i ženy)	PROCAM (muži)	Reynolds (ženy)	Reynolds (muži)
Počet jedinců, na kterých bylo skóre odvozeno	5 345	205 178	5 389	24 558	10 724
Věk jedinců v letech	30–74	19–80	35–65	nad 45	nad 50
Populace / první autor publikace, rok	Framingham, USA / Grundy, 1999	Evropské státy / Conroy, 2003	Münster, Německo / Assmann, 2002	USA / Ridker, 2007	USA / Ridker, 2008
Průměrná délka sledování	12	13	10	10,2	10,8
Věk	+	+	+	+	+
Pohlaví	+	+			
Celkový cholesterol	+	+			
HDL cholesterol	+	+	+	+	+
LDL cholesterol			+	+	+
TAG			+		
Kouření	+	+	+	+	+
Systolický krevní tlak	+	+	+	+	+
Antihypertenzní terapie	+				
Rodinná anamnéza			+	+	+
Diabetes mellitus			+	HbA1c	
hsCRP				+	+
Endpointy	IM a CVS smrt	Fatální CVS příhoda	Fatální nebo nefatální IM nebo kardiální smrt	IM, ischemická CMP, koronární revaskularizace, CVS smrt	IM, ischemická CMP, koronární revaskularizace, kardiovaskulární smrt
Dostupnost kalkulačů	www.ikem.cz, www.naskl.cz				

témy pro odhad kardiovaskulárního rizika. Běžně používaným skórovacím systémem v České republice je tabul-

ková verze systému SCORE, ale v práci jsme použili jednak výpočet kontinuálního rizika pomocí Weibullova modelu

(algoritmus odpovídající webovým kalkulátorům na stránkách www.ikem.cz nebo www.naskl.cz) a také další riziková skóre.

Klinická situace: pacient s kombinovaným kardiovaskulárním rizikem

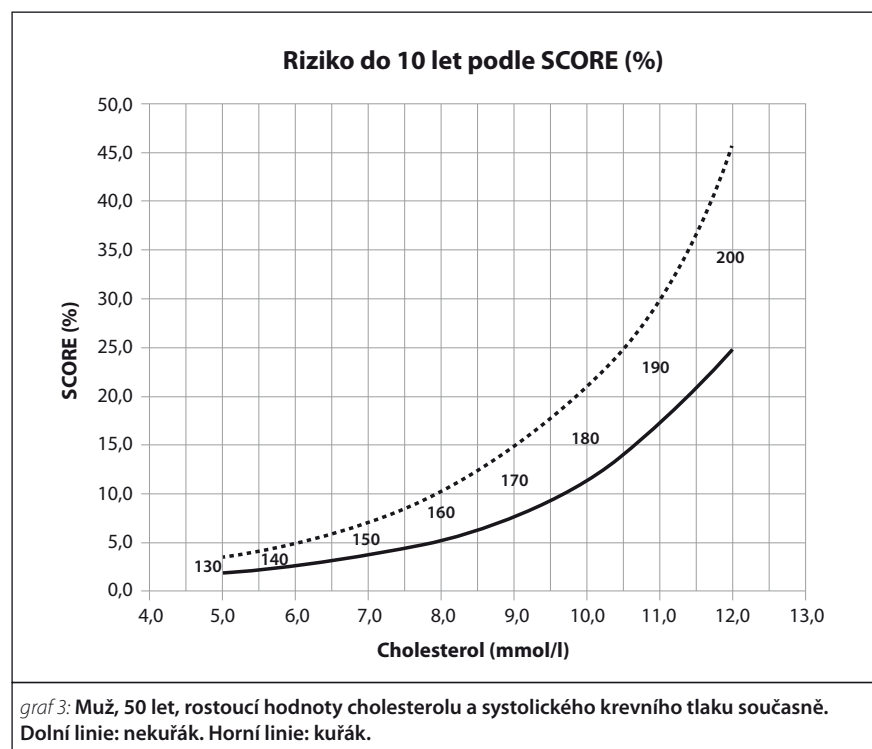
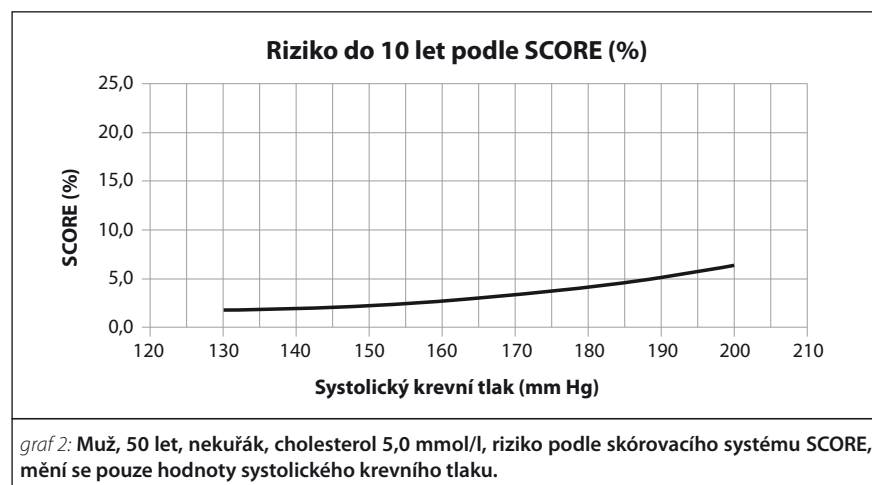
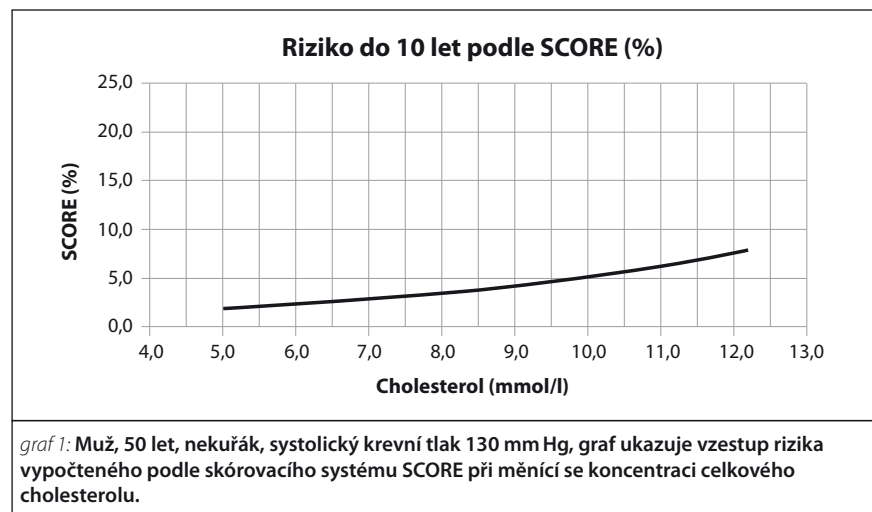
Uvádíme příklad situace, kde laboratorní vyšetření hraje roli, ale významné ovlivnění rizika přináší až kombinace rizikových faktorů. Skórovací systém SCORE hodnotí riziko fatálních kardiovaskulárních příhod do 10 let z rizikových faktorů věk, pohlaví, kouření, celkový cholesterol a systolický krevní tlak. Na grafech 1–3 je znázorněna modelová situace kombinace různých rizikových faktorů u 50letého muže.

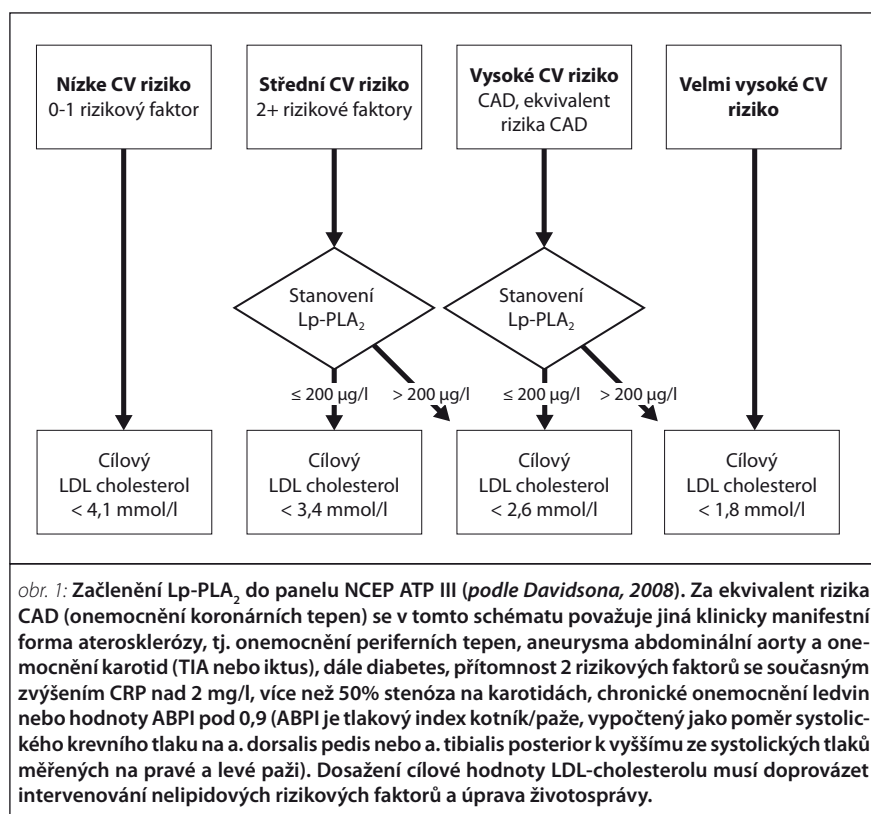
Graf 1 ukazuje, že samostatný příspěvek koncentrace cholesterolu ke kardiovaskulárnímu riziku je poměrně malý, podobně jako je malý samostatný příspěvek změny systolického krevního tlaku (graf 2). Kombinace rizikových faktorů (dyslipoproteinémie, kouření a současně hypertenze) znamená pro pacienta mnohem větší riziko než výskyt jednoho rizikového faktoru (graf 3). V této souvislosti lze předpokládat, že přidání dalších rizik detekovaných pomocí nových biomarkerů by mohlo upřesnit identifikaci nejrizikovějších jedinců s nutností farmakologické intervence.

Biomarkery kardiovaskulárního rizika

Biomarkery jsou obecně výsledky měření, nebo sledování projevů biologického organismu ve zdraví a nemoci. Jejich používání v běžné klinické praxi má opodstatnění v případě, že k dosud používaným postupům přidají další hodnotu. Použitelnost nových markerů obvykle prověří až aplikace v klinické praxi a případné zabudování do guidelineů.

I když pro klinické použití jsou navrženy různé typy biomarkerů, US Preventive Services Task Force uvádí, že žádný z nových dosud testovaných biomarkerů (mimo tradiční rizikové faktory) nemá zatím dostatek důkazů ve smyslu EBM (Wang, 2011). V primární prevenci se v guidelines pro odhad kardiovaskulárního rizika doporučuje používat LpPLA₂ a CRP (obdobně začlenění jako LpPLA₂) v přesně





definované skupině pacientů, především se středním rizikem kardiovaskulárních komplikací (obr. 1).

Stručná charakteristika vybraných biomarkerů

CRP je markerem, který je bohatě popsán v literatuře, má jednoznačný vztah k aterosklerotickým komplikacím v epidemiologických studiích, byly vypracovány metody pro jeho spolehlivé automatické měření, byl zapracován do guidelines pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Jeho uplatnění v klinické praxi je navzdory tomu omezené, přidaná hodnota při odhadu individuálního kardiovaskulárního rizika je spíše sporná. Zatím se nestal běžně používaným markerem pro odhad kardiovaskulárního rizika v rutinní praxi a je otázkou, zda data z poslední doby nepovedou k přehodnocení jeho role a použití jen u selektovaných skupin pacientů.

V běžné klinické praxi se stanovení troponinů konvenčními metodami široce používá, je dostupné v každé laboratoři, je ukotveno v guidelines pro diagnostiku infarktu myokardu. Novou výzvou pro klinické uplatnění troponinů je zavedení tzv. vysoce senzitivních metod stanovení (high-sensitivity TnI

nebo TnT). HsTnT nebo hsTnI se budou patrně využívat také pro predikci rizika kardiovaskulárních komplikací v primární i sekundární prevenci.

Lp-PLA₂ je na kalcium nezávislá serinová lipáza, pro svou schopnost hydrolyzovat destičkový aktivační faktor se tento enzym také nazývá acetylhydrolyzáza destičkového aktivačního faktoru (PAF). Fyziologickým účinkem Lp-PLA₂ je hydrolyza oxidovaných fosfatidylcholinů za vzniku lysofosfatidylcholinů a oxidovaných volných mastných kyselin. Lysofosfatidylcholin a oxidované volné mastné kyseliny jsou mohutným chemoatraktantem, jejich vznik akcelereje proces ukládání makrofágů v subendoteliálním prostoru a formaci pěnových buněk. Zvýšené koncentrace (nebo zvýšená aktivita) LpPLA₂ vede tedy k tvorbě ateromatózních plátů s velkým lipidovým jádrem a tenkou fibrózní čapkou, které jsou náchylné k ruptuře. LpPLA₂ je z 80 % navázaná na LDL částice a je tedy přímo zavzata do patofyziologie aterosklerózy, se specifickým vztahem k vaskulárnímu zánětu a tvorbě nestabilních plátů. Není na rozdíl od CRP reaktantem akutní fáze (Khuseynova 2007).

Cystatin C patří do rodiny proteázových inhibitorů, specificky kate-

psinů (elastolytické proteázy). Jak cystatin C, tak katepsiny jsou produkovány všemi jadernými buňkami. Dynamická rovnováha mezi katepsiny a cystatinem C ovlivňuje katabolismus proteinů a tím zasahuje do různých patofyziologických drah (chemotaxe neutrofilů, tkáňová remodelace). Porušení této rovnováhy může vést k různým patologickým situacím, jako jsou například nádory a kardiovaskulární choroby. Relativní nedostatek cystatinu C vede k převládnutí účinku katepsinů, jejímž důsledkem je degradace ECM a prozánětlivé prostředí (Ferraro, 2011). Nerovnováha je způsobena dysfunkcí endotelu a zánětem v cévní stěně s uvolněním cytokinů, chemoatraktantů a růstových faktorů s převažujícím efektem na zvýšení produkce katepsinů (Lutgens, 2007). Částečně dochází také ke zvýšení syntézy cystatinu C, ale tato produkce je vzhledem k vystupňované syntéze katepsinů nedostatečná.

V literatuře jsou údaje o vztahu mezi cystatinem C a kardiovaskulárním rizikem kontroverzní. Zatímco ve vztahu k ateroskleróze se popisuje vzestup cystatinu C v cirkulaci (při snížené expresi v plávu), u aneurysmat aorty nebo cerebrálních tepen jsou snížené koncentrace cystatinu C možným etiologickým faktorem.

Uvedené charakteristiky mohou být dobrým východiskem pro uplatnění těchto biomarkerů v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Materiál a metody

Vyšetřili jsme celkem 926 pacientů v různých skupinách: ambulantní pacienti, pacienti s bolestí na hrudi na kardiologickém příjmu a skupina 40ti letých pacientů v rámci screeningového programu (tab. 2). Výběr pacientů nepodléhal žádným speciálním diskriminačním kritériím. Riziko bylo určeno pomocí různých skórovacích systémů, diagnózy rozbořem propouštěcích zpráv stejně jako informace o terapii statiny. Biochemické metody zahrnovaly stanovení CRP (turbidimetrie), Lp-PLA₂ (turbidimetrický PLAC test), hsTnT (chemiluminiscence) a cystatinu C (turbidimetrie). Všechny metody jsou dostupné na automatických analyzáto-

tab. 2: Základní údaje o vyšetřovaných souborech: A – preventivní kardiologie IKEM, B – soubor čtyřicetiletých osob, C – experimentální skupina pacientů lipidové ambulance, D – pacienti přijatí na akutní kardiologii IKEM

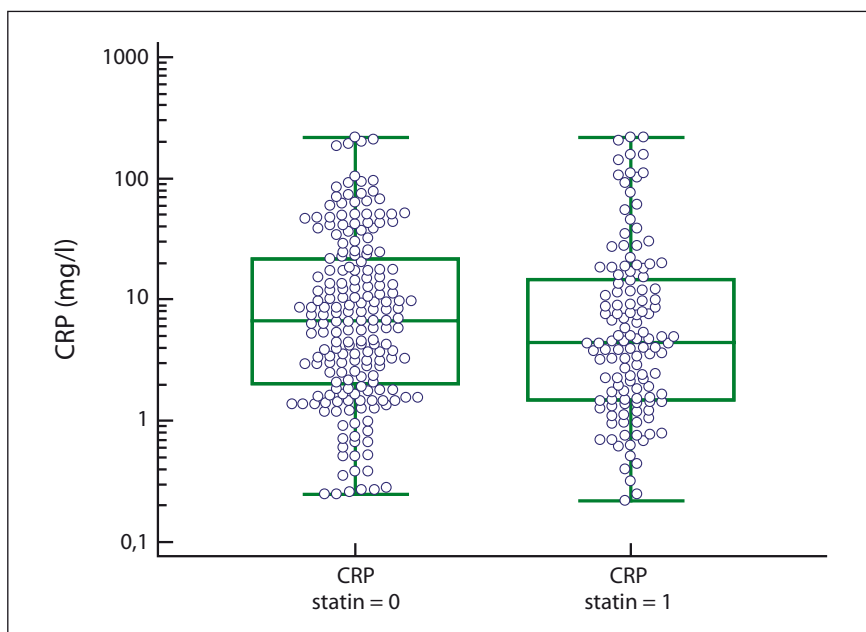
Soubor	Počet celkem	Počet mužů	Počet žen	Medián věku (roky)	Medián systolického krevního tlaku (mm Hg)	Medián BMI (kg/m ²)	Terapie statiny (procento léčených)
A	118	66	52	58	126	28,08	59 %
B	397	169	228	40	120	24,7	–
C	49	17	32	63	135	–	100 % (na konci experimentu)
D	362	248	114	66	–	–	41 %

rech a tedy použitelné v denní klinické praxi. V tomto sdělení uvádíme jen část výsledků našeho sledování zaměřeného na použitelnost sledovaných markerů ke zpřesnění odhadu kardiovaskulárního rizika a také jejich vztah k věku, pohlaví a terapii statiny.

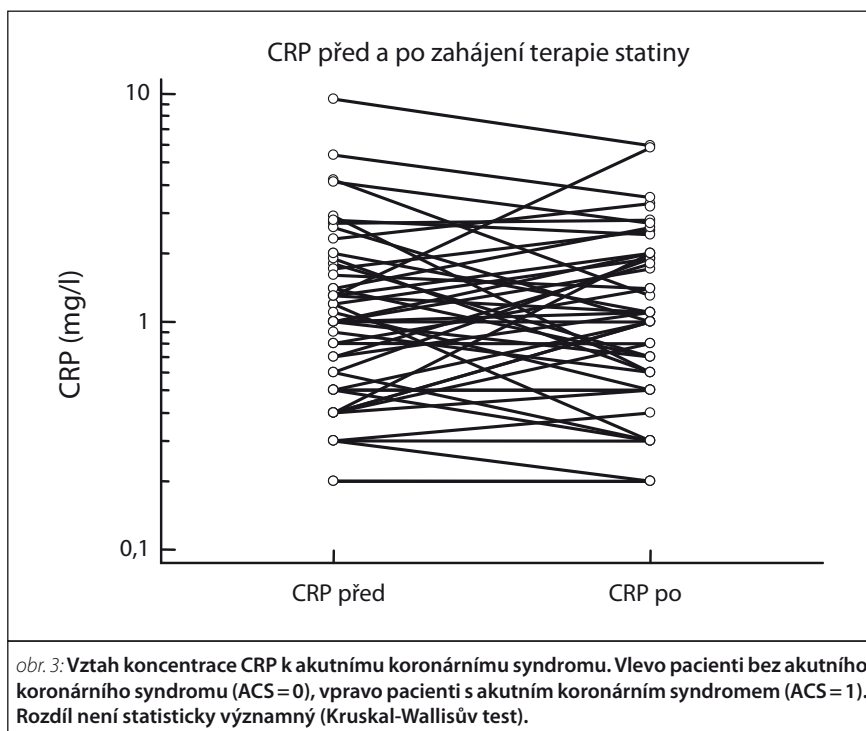
Výsledky a závěry

C-reaktivní protein

V námi sledované skupině pacientů jsme neprokázali vztah CRP k věku a pohlaví, nenašli jsme žádný vztah k terapii statiny, ani k hodnotám kardiovaskulárního rizika odhadovaného pomocí skórovacích systémů. Očekávali jsme, že terapie statiny vzhledem k jejich nelipidovým účinkům bude mít evidentní vliv na koncentrace CRP, jak lze očekávat podle literárních údajů (Ridker, 2008, Ridker, 2009). V souboru pacientů „Preventivní kardiologie“ jsme nezaznamenali rozdíl v hodnotách CRP u pacientů léčených statiny a bez léčby statiny (nejednalo se o párové hodnoty) (obr. 2). Ani v prospektivním sledování pacientů ambulance pro poruchy metabolismu lipidů (soubor C) nevedlo zahájení terapie statiny k poklesu koncentrace CRP (pacienti léčeni průměrnou úvodní dávkou statinu 10-20 mg po dobu minimálně 3 měsíců s prokázaným efektem na lipidový profil a koncentraci LpPLA₂) (obr. 3). Tyto výsledky jsou v příkrém rozporu s velkými studiemi publikovanými v literatuře, které dokládají na velkých souborech pacientů léčených statinovou terapií v různém časovém rozmezí a různými dávkami statinů jednoznačný antiinflamatorní efekt statinové terapie. Je sice možné, že malé počty pacientů v námi sledovaných souborech nemají statistickou robustnost; při posuzování individuálního kardiovaskulárního rizika má ale CRP patrně limitace. Diskriminační roli CRP jsme nepozorovali ani ve skupině pacien-



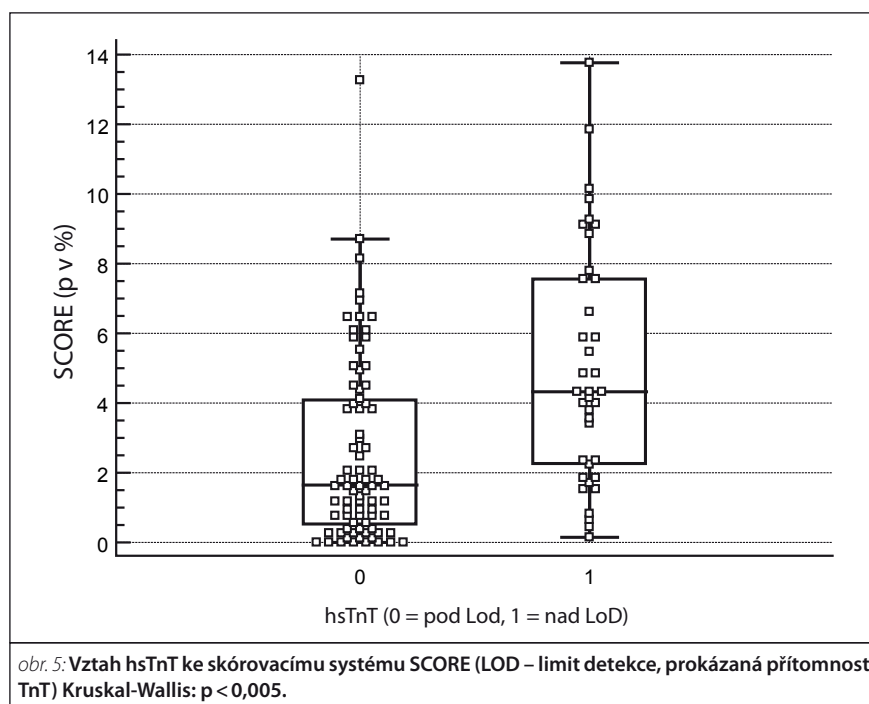
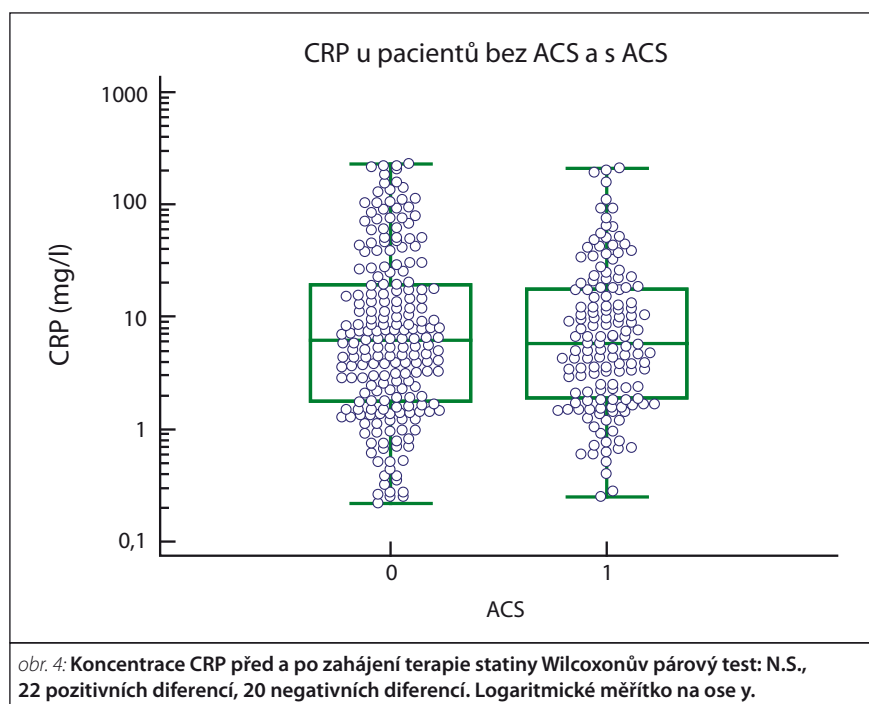
obr. 2: Rozdíl koncentrace CRP mezi pacienty na terapii statiny a bez této terapie. Vlevo pacienti bez terapie statiny (statin=0), vpravo pacienti na terapii statiny (statin=1). Rozdíl není statisticky významný (Kruskal-Wallisův test).



obr. 3: Vztah koncentrace CRP k akutnímu koronárnímu syndromu. Vlevo pacienti bez akutního koronárního syndromu (ACS=0), vpravo pacienti s akutním koronárním syndromem (ACS=1). Rozdíl není statisticky významný (Kruskal-Wallisův test).

tů souboru D, kde CRP nevykazovalo rozdíl mezi skupinami pacientů s ACS

a bez ACS a nebylo rozdílné ani ve skupinách pacientů s léčbou statiny a bez



této terapie (obr. 4). Vysvětlením může být fakt, že se jedná o neselektovanou populaci často polymorbidních pacientů navíc s „akutními problémy“ a proto v této situaci výpovědní hodnota CRP (reaktantu akutní fáze) selhává.

Troponin T, ultrasenzitivní stanovení

V námi sledované populaci pacientů jsme prokázali závislost měřitelných koncentrací hsTnT na věku a pohlaví. Vyšší koncentrace hsTnT jsou zjišťovány v souladu s literaturou u mužů

(Gianitsis, 2010) a u starších osob (Gianitsis, 2010, Saenger, 2011). Terapie statiny neměla vliv na koncentrace hsTnT, tuto nezávislost jsme na terapii statiny potvrdili i v experimentu, kdy byla sledována koncentrace hsTnT u pacientů před zahájením léčby statiny a 3–6 měsíců po jejím zahájení (soubor C). HsTnT má signifikantní vztah ke skórovacím systémům obdobně jako cystatin C. Lze předpokládat, že hsTnT může být markerem již poškozeného myokardu v důsledku aktivace procesů vedoucích k nestabilitě plátu. Nelze

ale pominout vazbu mezi hsTnT, věkem a skórovacími systémy (obr. 5 a 6).

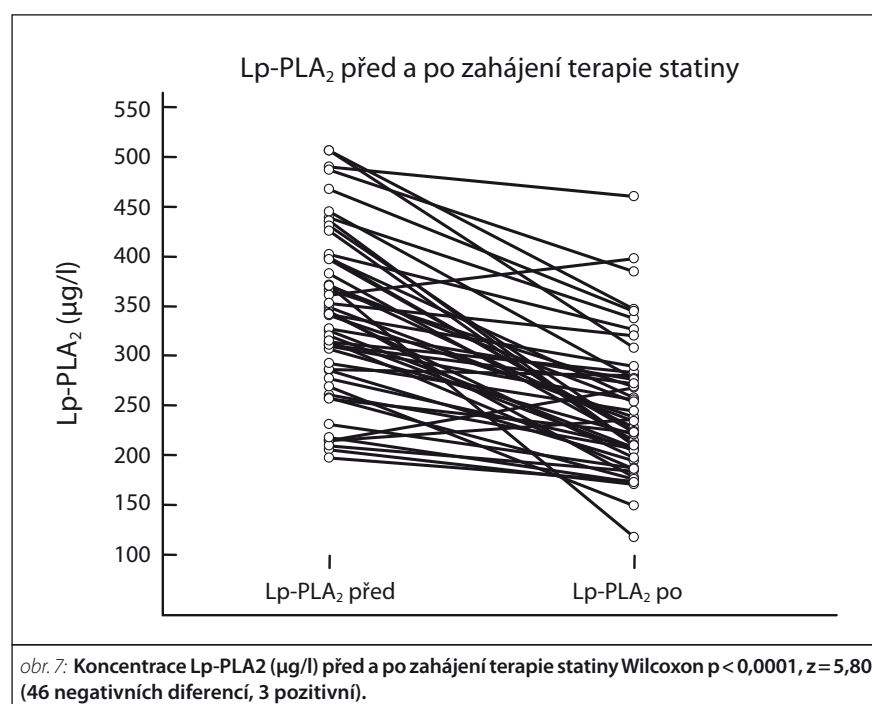
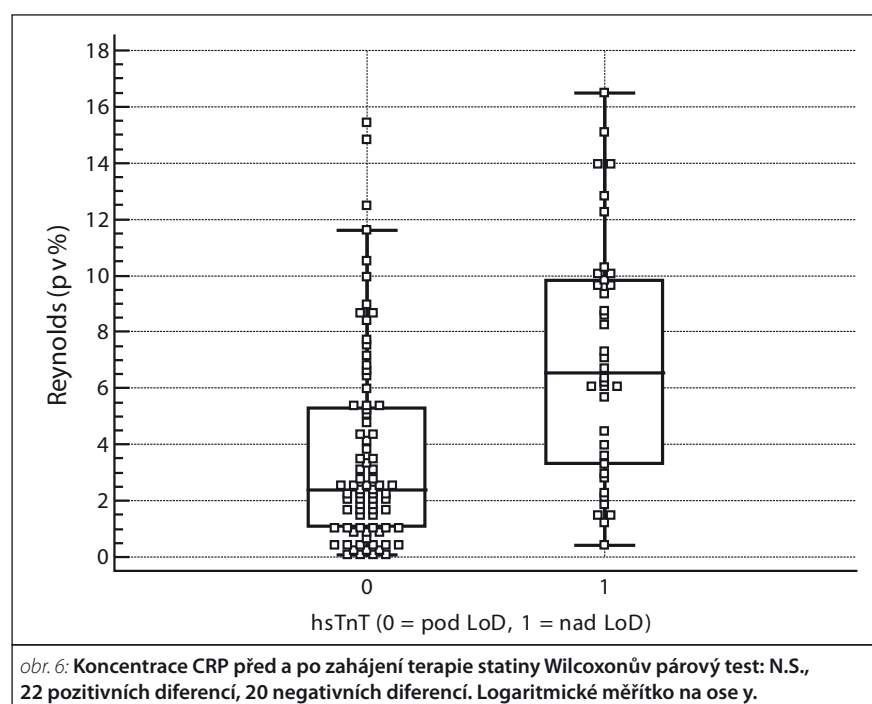
Fosfolipáza A₂ asociovaná s lipoproteiny

Lp-PLA₂ se ukazuje být perspektivním, nezávislým markerem pro identifikaci jedinců se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. V námi sledovaném souboru jsme mezi Lp-PLA₂ a věkem nezjistili žádný vztah, což je v souladu s literaturou. Pozorovali jsme významný rozdíl mezi koncentracemi u mužů a žen (vyšší koncentrace u mužů). Tento fakt je popsán i v literatuře (Mayo Clinic Reference Value Donors Program), ale příbalová informace diagnostické soupravy firmy DiaDexus (PLAC test) rozdíl mezi pohlavími neuvádí. Tento rozdíl také není zohledněn v doporučených cut-off hodnotách v algoritmu pro stratifikaci kardiovaskulárního rizika (Davidson, 2008). Lp-PLA₂ nevykazuje závislost na skórovacích systémech a proto ji můžeme považovat za nezávislý faktor rizika; vazba mezi Lp-PLA₂ a nestabilitou plátu tak získává jiný, diagnosticky významný rozměr. Logická závislost na celkovém a LDL cholesterolu byla u našeho souboru pacientů dle očekávání potvrzena. Vliv statinů na snížení koncentrace Lp-PLA₂ byl demonstrován ve všech třech sledovaných souborech (u souboru B nebyla Lp-PLA₂ stanovena). Po zahájení terapie statiny jsme v souboru C našli pokles o 26 % proti výchozí hodnotě před zahájením terapie (obr. 7), což je v souladu s literárními údaji, kde je popsán pokles od 20 do 50 % v závislosti na dávce statinů, výchozí koncentraci nebo aktivitě Lp-PLA₂ (Braun, 2010, Carlquist, 2007, O'Donoghue, 2006).

Lp-PLA₂ jako marker nestability plátu byla zvýšena u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ohledu na to, zda pacienti byli nebo nebyli léčeni statiny; platilo to pro muže i ženy. Nejtěsnější vazba mezi výskytem akutního koronárního syndromu a koncentrací Lp-PLA₂ byla pozorována u mladších jedinců ve věku do 62 let.

Cystatin C

V námi sledované skupině pacientů cystatin C vykazoval závislost na věku, což je v souladu s literárními údaji. Se stoupajícím věkem se zvyšuje kon-



centrace cystatinu C; tato závislost není ovlivněna terapií statiny. Nebyl zjištěn jednoznačný vztah cystatinu C k pohlaví, což je v souladu s literaturou a údaji výrobců diagnostických souprav. Podle našich zkušeností se však lze setkat s mírně vyššími koncentrace-

mi u mužů, například u souboru čtyřicetileté populace jsme našli významně vyšší koncentrace cystatinu C u mužů (medián 0,76 mg/l) než u žen (medián 0,69 mg/l, $p < 0,001$).

Podobně jako hsTnT měl i cystatin C signifikantní vztah ke kardiovasku-

lárnímu riziku odhadnutému dle skórovacích systémů (čím vyšší odhadnuté riziko, tím vyšší hsTnT a cystatin C). Tento vztah se uplatnil i ve skupině nízkorizikových pacientů ve věku 40 let, což vylučuje možnost primárního vlivu věku na tuto závislost. Se vztahem cystatinu C k odhadu kardiovaskulárního rizika podle skórovacích systémů jsme se v literatuře nesetkali, ale práce z posledních let poukazují na patofyziologickou souvislost cystatinu C a aterosklerózy a také na vztah cystatinu C k manifestaci kardiovaskulárních komplikací (Schlipak, 2005, Schlipak, 2006).

Na základě našich pozorování se domníváme, že cystatin C by mohl mít význam jako další z biomarkerů charakterizujících kardiovaskulární riziko. Výsledky zpracování dalšího rozsáhlého souboru pacientů IKEM, který není součástí prezentace v této publikaci, prokázaly vztah mezi zvýšenou koncentrací cystatinu C a mortalitou u pacientů po akutním infarktu myokardu (zatím nepublikovaná data).

Pokud výsledky našeho sledování shrneme, mohou mít pro určení dlouhodobé prognózy pacienta v klinické praxi význam cystatin C a hsTnT; ani jeden z těchto biomarkerů není statinovou terapií výrazně ovlivněn a při interpretaci není nutné používat změněné cut-off hodnoty. Lp-PLA₂ je kandidátním markerem akutní nestability plátu a hrozícího rozvoje akutního koronárního syndromu. V neselektované populaci pacientů, vyšetřených v běžné ambulantní praxi jsou výsledky CRP pro posouzení individuálního kardiovaskulárního rizika málo vypovědné v důsledku často přítomných komorbidit. Výsledky naší práce jsou jistě limitovány tím, že jsme neměli dostatek dat, abychom prokázali přidanou hodnotu těchto biomarkerů k panelu „velkých“ rizikových faktorů. V souladu s literárními údaji lze ale považovat stanovení uvedených biomarkerů za perspektivní.

LITERATURA:

- Braun L.T., Davidson M.H.: Lp-PLA2: a new target for statin therapy. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 12, 2010, s. 29–33.
- Carlquist J.F., Muhlestein J.B., Anderson J.L.: Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new biomarker for cardiovascular risk assessment and potential therapeutic target. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 7, 2007, č. 5, s. 511–517.
- Davidson M.H., Corson M.A., Alberts M.J., Anderson J.L., Gorelick P.B., Jones P.H., et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am. J. Cardiol.*, 101, 2008, s. 51F–57F.
- Giannitsis E., Becker M., Kurz K., Hess G., Zdunek D., Katus H.A.: High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin. Chem.*, 56, 2010, č. 4, s. 642–650.
- Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K., et al.: Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin. Chem.*, 56, 2010, č. 2, s. 254–261.
- Greenland P., et al.: 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary. *Circulation*, 122, 2010, s. 2749–2764.
- Khuseynova N., Koenig W.: Predicting the risk of cardiovascular disease: where does lipoprotein-associated phospholipase A2 fit in? *Mol. Diagn. Ther.*, 11, 2007, č. 4, s. 203–217.
- Lutgens S.P.M., Cleutjens K.B.J.M., Daemen M.J.A., Heeneman S.: Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease. *FASEB J.*, 21, 2007, s. 3029–3041.
- O'Donoghue M., Morrow D.A., Sabatine M.S., et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation*, 114, 2006, č. 14, s. 1745–1752.
- Ridker M. P., et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*, 373, 2009, s. 1175–82.
- Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., et al.: Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds risk score. *J.A.M.A.*, 297, 2007, s. 611–619.
- Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., et al.: C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction. The Reynolds risk score for men. *Circulation*, 118, 2008, s. 2243–2251.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M. Jr., Kastelein J.J., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J.G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J. T., Glynn R.J.: JUPITER Study Group: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.*, 359, 2008, č. 21, s. 2195–2207.
- Saenger A.K. et al.: Multicenter analytical evaluation of high-sensitivity troponin T assay. *Clin. Chim. Acta*, 412, 2011, s. 748–754.
- Shlipak M.G., Katz R., Fried L.F., Jenny N.S., Stehman-Breen C.O., Newman A.B., Siscovick D., Psaty B.M., Sarnak M.J.: Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45, 2005, č. 2, s. 268–271.
- Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J., Fried L.F., Newman A.B., Stehman-Breen C., Seliger S.L., Kestenbaum B., Psaty B., Tracy R.P., Siscovick D.S.: Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.*, 145, 2006, č. 4, s. 237–246.
- Shlipak M.G., Massie B.M.: The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation*, 110, 2004, č. 12, s. 1514–1517.
- Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R., Fried L. F., Seliger S.L., Newman A.B., Siscovick D.S., Stehman-Breen C.: Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.*, 352, 2005, č. 20, s. 2049–2060.
- Wang J.T., Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*, 123, 2011, s. 551–565.



Česká internistická společnost ČLS JEP Vás zve na 8. CYKLUS SEMINÁŘŮ



**interna
informans**

MOST
9. 10. 2012
Hotel Cascade
Radniční 3

OLOMOUČ
17. 10. 2012
Umělecké centrum UP
Kaple Božího Těla
Univerzitní 3

JIHLAVA
30. 10. 2012
Hotel Gustav Mahler
Křížová 4

BRNO
15. 11. 2012
Hotel International
Husova 16

HRADEC KRÁLOVÉ
27. 11. 2012
Hotel Tereziánský dvůr
Jana Koziny 336

PRAHA
29. 11. 2012
Kino Lucerna
Vodičkova 36

registrace na: www.gsymposion.cz

Novinky v léčbě hluboké žilní trombózy

Vzácná onemocnění (Fabryho choroba)

Digitální ulcerace jako komplikace systémového onemocnění pojiva

Nežádoucí účinky statinu. Ovlivní myopatii koenzym Q 10?

Praktické otázky moderní antikoagulační léčby

Clostridiová enterocolitis - komplikace atb léčby - možnosti terapie

Quo vadis diabetologie?

Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci (2011–2012)

Výbor ČSH díky kontinuální podpoře firmy Servier s.r.o. pravidelně uděluje ceny za nejlepší publikované originální práce pro autory mladší 40 let,

členy ČSH, za uplynulé 12měsíční období (vždy od 1. 4. do 31. 3. následujícího roku). Výbor ČSH se domnívá, že tvůrčí práce mladých členů

společnosti je velmi důležitá a je třeba ji všemožně podporovat. Všem níže uvedeným autorům gratulujeme!

Výsledky za uplynulé období:

1. místo

MUDr. Petr Wohlfahrt

*Centrum kardiiovaskulární prevence
1. LF UK a FTN, Praha*

Wohlfahrt P., Palouš D., Ingrischová M., Krajčoviechová A., Seidlerová J., Galovcová M., Bruthans J., Jozífová M., Adámková V., Filipovský J., Cífková R. High ankle-brachial index is associated with increased aortic pulse wave velocity. The Czech post-MONICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011 Dec;18(6):790–6.

Wohlfahrt P., Wichterle D., Seidlerová J., Filipovský J., Bruthans J., Adámková V., Cífková R. J Hum Hypertens. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy. The Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens.* 2012 Jan;26(1):14–9.

Wohlfahrt P., Palouš D., Ingrischová M., Krajčoviechová A., Seidlerová J., Galovcová M., Bruthans J., Jozífová M., Adámková V., Filipovský J., Cífková R. A novel oscillometric device for peripheral arterial disease screening in everyday practice. The Czech-post MONICA study. *Int Angiol.* 2011 Jun;30(3):256–61.

2. místo

MUDr. Jan Václavík, Ph. D.

I. Interní klinika, FN Olomouc

Václavík J., Sedlák R., Plachý M., Navrátil K., Plášek J., Jarkovský J., Václavík T., Husár R., Kociánová E., Táborský M. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension.* 2011 Jun;57(6):1069–75.

Václavík J., Sedlák R., Plachý M., Navrátil K., Plášek J., Husár R., Kociánová E., Táborský M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT) – study protocol. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011; 155(2):143–148.

3. místo společné

Mgr. Michal Behuliak

Fyziologický ústav akademie věd Praha

Behuliak M., Pintérová M., Kuneš J., Zicha J. Vasodilator efficiency of endogenous prostanoids, Ca²⁺-activated K⁺ channels and nitric oxide in rats with spontaneous, salt-dependent or NO-deficient hypertension. *Hypertens Res.* 2011 Aug;34(8):968–75.

Zicha J., Dobešová Z., **Behuliak M.**, Kuneš J., Vaněčková I. Preventive dietary potassium supplementation in young salt-sensitive Dahl rats attenuates development of salt hypertension by decreasing sympathetic vasoconstriction. *Acta Physiol (Oxf).* 2011 May;202(1):29–38.

a

MUDr. Marian Felšöci

*Interní-kardiologická klinika
FN Brno-Bohunice*

Felšöci M., Pařenica J., Spinar J., Vítovec J., Widimský P., Linhart A., Fedorco M., Málek F., Cíhalík C., Miklík R., Jarkovský J. Does previous hypertension affect outcome in acute heart failure? *Eur J Intern Med.* 2011 Dec;22(6):591–6.

Vyhlášení cen za uplynulé období bude provedeno v průběhu konference ČSH v Českém Krumlově (4.–6. 10. 2012).

Přihlášky do dalšího ročníku soutěže posílejte na níže uvedenou adresu:

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro hypertenzi

3. interní klinika 1. LF UK a VFN

U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

jwidi@lf1.cuni.cz



19.–21. září 2013 • MIKULOV

XXX. konference České společnosti pro hypertenzi
XXII. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS
XVIII. konference pracovní skupiny Srdečního selhání ČKS

Rozhovor s jubilantem



prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

& Co Vás vedlo ke studiu mediciny. Proč jste se rozhodl studovat v Hradci Králové?

V naší rodině a příbuzenstvu se nikdo medicíně nevěnoval s výjimkou bratrance mé babičky – známého psychiatra prof. MUDr. Vladimíra Vondráčka. Při studiu na střední škole jsem nevynikal v matematice ani ve fyzice, ale bavila mě biologie a chemie. Proto jsem začal uvažovat o studiu mediciny. Za to, že jsem se ocitl v Hradci Králové, může moje tehdejší mladická nevyzrálость. Spolu se dvěma spolužáky jsme využili příležitosti podstoupit přijímací zkoušky na Vojenskou lékařskou akademii J. E. Purkyně a současné studium na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové. Motivem bylo přesvědčení, že úspěch při přijímacím řízení nás zbaví studijního úsilí při pozdější maturitě. Tak jsem ve věku 17ti roků přesídlil v roce 1959 do východních Čech. V době studií jsem 4 roky pracoval jako pomocná vědecká síla na Katedře válečné chirurgie. V posledních 2 letech studia jsem 1krát týdně jezdil s cévním chirurgem do tehdejšího Vojenského veterinárního ústavu v Praze 5 – Motole, kde jsem asistoval u cévních bypassových operací u ozářených pokusných zvířat.

& Kdy jste poprvé přišel do Ústřední vojenské nemocnice?

Ústřední vojenskou nemocnici jsem poznal po absolvování třetího ročníku vysokoškolského studia během 14 denní stáže zaměřené na ošetrovatelství, kdy jsem byl přidělen na Oddělení

hrudní a břišní chirurgie. Tehdy jsem nebyl dost zkušený na to, abych mohl ocenit na tomto pracovišti prováděné srdeční a náročné břišní operace. Zaujala mě „komplexnost“ péče o pacienty. Velkých vizit vedených primářem oddělení kromě početného zástupu lékařů a sester se pravidelně účastnila i dietní sestra, která před sebou tlačila vozík se zajímavým obsahem. A tak jsem jen zíral, když pacient udávající po operaci žlučníku sníženou chuť k jídlu dostal láhev pilsnerského piva a jiný pacient s úplným nechutenstvím během rekonvalescence po žaludeční operaci dokonce malou sklenku brandy. Tehdy byl mezi pražskými nemocnými velký zájem podstoupit operaci ve středo- východní nemocnici. A já si jen potichu říkal, že se do této nemocnice určitě musím po promoci dostat. Ale nic netrvá věčně. Rok se s rokem sešel, nastoupil nový ministr obrany a já při příští stáži zjistil, že alkohol v dietoterapii už nemá místo. Ani tato skutečnost mne neodradila od mého úmyslu.

Po promoci v roce 1965 jsem byl zařazen na dvouleté postgraduální školení v Ústřední vojenské nemocnici v Praze. Šestiměsíční pobyt na III. interním oddělení natrvalo změnil můj úmysl stát se chirurgem. Způsobilo to tehdejší primář MUDr. Josef Šedivý, vzdělaný a uznávaný internista se širokým rozhledem, který před 2. světovou válkou pracoval v Praze na interní klinice prof. Josefa Pelnáře. V letech 1968–1972, kdy jsem působil jako vojenský lékař v posádkách Jince a později v Praze, jsem se rád na toto oddělení v rámci odborných stáží vracel. Až v roce 1973 se mi podařilo na III. interní oddělení ÚVN nastoupit natrvalo.

& Jaké bylo zaměření III. interní oddělení ÚVN?

Toto oddělení, již od počátku specializované na nefrologii, vzniklo v roce 1959. Nejprve byla jeho náplní diagnostika, léčba a posudkové hodnocení renálních onemocnění, ale již záhy byla snaha o zavedení hemoeliminací léčby.

V roce 1961 III. interní odd. získalo, i přes embargo na dovoz „západní“

techniky, moderní Kolff-Watsching-rův dialyzační přístroj. K jeho uvedení do provozu bohužel v ÚVN nedošlo. Rozhodnutím Ministerstva obrany z důvodu zajištění hemodialyzační péče Slovenska musel být předán Vojenské nemocnici v Košicích.

V roce 1964 MUDr. Milan Jaroš po stáži na nefrologickém pracovišti u prof. MUDr. Jana Broda v Ústavu pro choroby oběhu krevního v Praze 4 zavedl v ÚVN perkutánní biopsii ledvin pomocí originální Vim-Silvermannovy jehly ve Franklinově modifikaci. Po nástupu na III. vnitřní odd. ÚVN jsem byl vyškolen v provádění této vyšetřovací metody s lokalizací místa odběru pomocí mřížky a nativního nefrogramu. Později jsem využíval sonografický přístup a v devadesátých letech minulého století jsem přešel na provádění renálních biopsií pod přímou kontrolou CT. Výhodou bylo jak přesnější zacílení biopsické jehly s bezprostřední kontrolou jejího umístění před odběrem ledvinové tkáně, tak také možnost včasnější a přesnější detekce komplikací (krvácení).

& Kdy se v ÚVN podařilo zahájit léčbu umělou ledvinou?

V roce 1969 získalo III. interní odd. ÚVN dva hemodialyzační monitory RSP Travenol. Dialyzační léčba pacientů jak s chronickým selháním ledvin, tak také s akutním renálním postižením a závažnými intoxikacemi byla zahájena až v roce 1972.

Tehdejší primář III. interního odd. MUDr. Josef Navrátil, původní specializací kardiolog, spolupracoval s prof. MUDr. Albertem Válkem v oblasti vyšetřování hemodynamiky u hemodialyzovaných pacientů. Byl členem výboru Československé nefrologické společnosti. Aktivně podporoval úsilí pracovníků Vývojových dílen ČSAV v Praze při vývoji čs. hemodialyzačního monitoru. Dva mladí středoškolaři (strojař a elektrotechnik) vyvinuli a ve spolupráci s III. interním odd. ÚVN po úspěšném klinickém zkoušení uvedli do rutinního dialyzačního provozu celkem 3 prototypy čs. umělé ledviny. Bylo to v době, kdy výzkumný ústav Chirana v Brně měl s náklady přesahujícími 10 miliónů Kč svůj dialyzační monitor (pozdější Chiradis B) v nefunkčním mo-

delu. Nekalá konkurence musela být po zásluze potrestána a tak oba pracovníci byli z důvodu „reorganizace“ z Vývojových dílen ČSAV propuštěni. Předností čs. dialyzačních monitorů UL-1 a UL-2 bylo stavebnicové uspořádání a výroba z výlučně tuzemských materiálů. Čs. dialyzační monitory jsme měli v rutinním provozu 8 roků.

V první polovině 70. let se oddělení intenzivně zabývalo možnostmi využití hemodialýzy za mimořádných situací. V r. 1975 byl u pacienta s chronickým selháním ledvin proveden hemodialyzační výkon v rámci cvičení vojenského polního zdravotnického zařízení. Byl použit dialyzační monitor RSP Travenol. Ve stejném roce byla na prototypu čs. dialyzačního monitoru UL-2 provedena 4 hod. hemodialýza v transportním prostředku (upraveném autobusu Pražského dopravního podniku) v bydlíšti pacienta s chronickým selháním ledvin, který na dialýzu do ÚVN dojížděl ze vzdálenosti 60 km.

& Je o Vás známo, že jste se řadu let zabýval hemoperfúzí.

V druhé polovině 70. let III. interní odd. ÚVN jako první pracoviště v České republice rozšířilo spektrum hem eliminačních metod o sorpční hemoperfúzi. První výkony byly provedeny u závažných intoxikací léky a chemickými látkami. Zpočátku jsme používali zahraniční hemoperfúzní kolony s aktivním uhlím (od fy Gambro). V té době jsem začal spolupracovat s Ústavem makromolekulární chemie ČSAV v Praze při preklinickém ověřování uhelných a pryskyřičných hemoperfuzních sorbentů čs. výroby. Získané výsledky byly předmětem mé kandidátské disertační práce v r. 1981. Oba typy sorbentů jsme po úspěšném klinickém zkoušení začali používat při léčbě život ohrožujících intoxikací. Velmi dobré zkušenosti s hemoperfúzí jsme získali při léčbě otrav jedovatými muchomůrkami. Ve spolupráci s Ústavem toxikologie a soudní chemie 1. LF UK v Praze jsme v pokusech in vitro prokázali účinnost čs. uhelných a pryskyřičných sorbentů při odstraňování muchomůrkových toxinů alfa- i beta-amanitinu. V první polovině 80. let jsem se stal řešitelem rezortního, státního a koaličního výzkumného úkolu s tematikou sorpční

hemoperfúze. Ve spolupráci s Katedrou vojenské toxikologie a Katedrou válečného vnitřního lékařství Vojenské lékařské akademie JEP v Hradci Králové jsme použili sorpční hemoperfúzi při léčbě zvířecích intoxikací nervově-paralytickými látkami (sarin a VX látka). Protože se jednalo o bojové chemické látky nebylo možné výsledky prokazující úspěšnost hemoperfúze publikovat dříve než po roce 1989.

& Použili jste sorpční hemoperfúzi i v jiných indikacích?

Zkoušeli jsme kombinaci hemoperfúze s hemodialýzou u chronicky dialyzovaných nemocných. Prokázali jsme dobrou účinnost při odstraňování některých uremických toxinů, např. kyseliny hippurové. Ale širšímu uplatnění této kombinované hemoeliminace bránila tehdejší technická a ekonomická náročnost. Sorpční hemoperfúze byla efektivní také u pacientů s torpidními formami psoriázy, podobně jako již dříve na našem pracovišti v této indikaci zkoušená hemodialýza.

V roce 1986 jsem poprvé v ČR použil hemoperfúzi také z důvodů diagnostických. Její úspěšnost při objasnění mikrobiálního původce nejasného septického stavu podnítila další bádání. Ve spolupráci s mikrobiologickým odd. tehdejšího Vojenského ústavu hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, I. interní klinikou 3. LF UK a Ústavem makromolekulární chemie ČSAV jsme provedli zvířecí experimenty na králících s navozenou stafylokokovou a kolibacilární bakteriemií. Záchyt mikrobů hemoperfuzním sorbentem byl významně vyšší než průkaz klasickou hemokultivací. Malá diagnostická hemoperfúzní kolona a její použití při detekci mikrobiálních původců u nejasných septických stavů získaly český a evropský patent.

& Jste jedním z nejstarších členů výboru nefrologické společnosti. Jaké byly začátky?

Ve výboru České nefrologické společnosti jsem pracoval od r. 1990 s výjimkou funkčního období 2006–2009 až dosud. Ve vedení společnosti jsem zažil více jak 5 předsedů. Zpočátku měl výbor společnosti, která tehdy byla ještě součástí ČLS JEP, dvě komise – pro

klinickou nefrologii a pro dialýzu. V začátku devadesátých let jsem byl vedoucím skupiny členů výboru, která měla na starosti zpracování návrhů znění, časových a nákladových kalkulací nefrologických výkonů do historicky prvního Sazebníku zdravotnických výkonů s bodovým ohodnocením. Protože šlo o velice náročnou práci, vzal jsem si na její splnění v požadovaném termínu týdenní dovolenou. Z dnešního pohledu to působí úsměvně.

& Patříte mezi nefrology, kteří se věnují problematice hypertenze

O arteriální hypertenzi jsem se začal intenzivně zajímat v roce 1985, kdy jsem převzal vedení III. interního odd. ÚVN. Ve spolupráci s radiology, endokrinology a chirurgickými obory to začalo vyhledáváním pacientů s chirurgicky léčitelnou hypertenzí a také sledováním prevalence zvýšeného krevního tlaku během akutních postižení ledvin a po ukončení jejich léčby.

Z té doby mám i jeden nepříjemný zážitek. U jednoho absolventa vysoké školy jsem během výkonu povinné jednorocní vojenské služby stanovil posudkový závěr, že jeho hypertenze vzhledem k orgánovému postižení vyžaduje přerušování vojenské služby. Následně jsem byl vojenskými orgány vyšetřován pro podezření, že mé jednání bylo účelové (snad i proto, že otec pacienta byl lékař). Velkým zklamáním pro mne bylo, když dnes již nežijící profesor vnitřního lékařství (kardiolog a známý hypertenziolog, kterého jsem si velice vážil) vypracoval posudek se závěrem o mém údajném odborném pochybení, protože jsem při diagnostice orgánového postižení – hypertrofie levé srdeční komory nesprávně vycházel z voltážových kritérií ekg. Velkou satisfakcí pro mě bylo, že když byl po půl roce z vojny propuštěný vysokoškolák znovu vojenskými úřady přezkoumáván, byla hypertrofie levé komory nezávisle echokardiograficky potvrzená v IKEM Praha.

Později jsem se soustředil na problematiku diagnostiky a léčby sekundární renální hypertenze. Pro praxi zajímavé výsledky vzešly ze sledování farmakologické kontroly hypertenze u nefrologických pacientů. Získané poznatky jsem zúročil ve dvou vydáních mono-

grafie „Hypertenze a ledviny“ (2004 a 2007).

Od roku 2001 jsem členem výboru České společnosti pro hypertenzi, kde se podílím na vypracování periodicky vydávaných českých doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. V rámci působení v evropské hypertenziologické společnosti jsem v roce 2001 získal osvědčení „European Hypertension Specialist“. Každoročně se aktivně (posterová sdělení) účastním jednání kongresů ESH. Letos jsem v Londýně prezentoval výsledky kontroly hypertenze u pacientů s IgA nefropatií dlouhodobě sledovaných na našem pracovišti (medián follow-up 21 roků).

Za přínosnou považuji osobní účast na déletrvajícím a nelehkém vyjednávání (přesvědčování) zdravotnických pojišťoven o nutnosti provádění 24hod. ambulantní monitorace krevního tlaku nefrology. Naštěstí s příznivým výsledkem.

& Často jezdíte na kongresy do zahraničí. Vzpomínáte si na nějaký neobvyklý zážitek?

Nejrůznějších zážitků bylo mnoho, ale ten který chci vylíčit, stojí za všechny. Týká se XII. mezinárodního nefrologického kongresu v Jeruzalémě

v červnu 1993, kde jsem prezentoval sdělení „Arterial hypertension during and after acute glomerulonephritis in adolescent and adult age“. Po skončení vědeckého programu, což byl pátek, jsem se vypravil do historické části Starého města sledovat křížovou cestu. Protože do doby jejího zahájení v 16.00 zbývala asi hodina, procházel jsem se po hradbách a pozoroval, co se nachází dole a na protějším kopci. Uvědomil jsem si, že by mohlo jít o Olivetskou horu a Getsemanskou zahradu. Rozhodl jsem se, že se tam ve zbývajícím čase podívám. Nikdo z účastníků kongresu o mě nevěděl a já netušil, že jdu do arabské čtvrti. Při vchodu do zahrady se mě ujal ochotný mladý muž, nechtěl abych platil vstupné a udělal mi výklad v jednoduché angličtině. Pak mě odvedl ven a sešli jsme kopcem dolů do chrámu, kde byl jen duchovní. Po rychlé prohlídce průvodce žádal neskutečných 50 dolarů. Nespokojil se s částkou izraelských šekelů odpovídající 40 dolarům a chtěl další peníze. Najednou se z ochotného průvodce stal arogantní a zlý člověk, který mě nechtěl nechat odejít. Potřeboval jsem vystoupat cca 20 schodů k nejbližší silnici, kde se procházeli lidé a jezdila auta. Průvodce vztekale nadával, držel

mě za šaty a ohmatával, zda nemám někde další peníze. Podařilo se mi vytrhnout a v pudu sebezáchovy, aniž bych tušil, jaký bude výsledek a co mě nahoře čeká, jsem pádlil po schodech vzhůru. Stal se zázrak! Z posledního schodu jsem uviděl stojící auto a u něho prof. MUDr. V. Tesaře s manželkou. Rychle jsem zakřičel, co se stalo. Všichni jsme skočili do auta a drželi dveře. Mezitím můj „průvodce“ na nás poštval svoje krajany, kteří začali bušit do vypůjčeného auta. Pořádek zjednala až policie. Tak manželům Tesařovým jsem stále vděčný za svoji záchranu. A pak, že se zázraky nedějí!!!

& Říká se, že nejen práci živ je člověk. Jak to vypadá s koníčky a zálibami?

Baví mě cestování, sledování dobrých divadelních představení a filmů. Zajímavé a poučné jsou pro mne opakované každoroční návštěvy Mezinárodního filmového festivalu pro děti a mládež ve Zlíně. Rád se také podívám na domácí či zahraniční výstavu malířského a sochařského umění. Z rekreačního sportu jen pěší turistika a cyklistika.

V posledních letech přibyla ještě jedna záliba a tou je dobré víno. Na jižní

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

absolvoval v letech 1959–1965 studium na Lékařské fakultě UK a Vojenském lékařském výzkumném a doškolovacím ústavu J. E. Purkyně v Hradci Králové. Má atestaci I. i II. stupně z vnitřního lékařství a z nefrologie. V roce 1981 obhájil kandidátskou disertační práci (CSc.) na 3. LF UK v Praze (téma: Možnosti použití pryskyřičných sorbentů při hemoperfúzi u intoxikací psychofarmaky). Docentem vnitřního lékařství byl od roku 1988. V roce 1994 byl jmenován profesorem pro obor vnitřní lékařství.

Od roku 1973 pracuje v Ústřední vojenské nemocnici v Praze, v letech 1985–2003 zastával pozici primáře III. interního oddělení Ústřední vojenské nemocnice Praha. V současnosti pracuje na Interní klinice 1. LF UK a ÚVN Praha. Od roku 1986 se věnuje i výuce studentů lékařských fakult (1. LF a 2. LF UK).

V rámci vědecko-výzkumné činnosti spolupracoval v letech 1978–1985 s Ústavem makromolekulární chemie ČSAV v Praze při vývoji a ověřování hemoperfúzních sorbentů: preklinické a klinické zkoušení hemoperfúzních kolon čs. výroby před zavedením do léčebné praxe. V letech 1981–1990 byl řešitelem výzkumných úkolů koaličního, státního, rezortního a ústavního charakteru s problematikou sorpční hemoperfúze. Je spoluautorem 2 československých a 1 evropského patentu v oblasti hemoperfúze.

Členem Vědecké rady Ústřední vojenské nemocnice je od r. 1989 (předsedou Vědecké rady ÚVN v letech 1990–1994 a 1997–2000) a v letech 1990–2008 byl členem Vědecké rady Vojenské lékařské akademie JEP v Hradci Králové. Zastával pozici hlavního odborníka zdravotnické služby armády ČR pro obor vnitřní lékařství (1994–2001).

Je autorem 4 monografií a autorem/spoluautorem kapitol v 18ti monografiích. V odborných časopisech publikoval přes 250 sdělení. Za publikační činnost obdržel 2× cenu Čs. literárního fondu – sekce pro vědeckou a odbornou literaturu (1987, 1988), České nefrologické společnosti (1984, 1994) a cenu Jana Broda (2005). Je předsedou redakční rady časopisu Postgraduální medicína a dlouholetým členem redakční rady časopisu Aktuality v nefrologii. Je členem výboru a čestným členem České společnosti pro hypertenzi, členem výboru a čestným členem České nefrologické společnosti, členem České internistické společnosti ČLS JEP a členem několika zahraničních odborných a vědeckých společností (European Society of Hypertensiology, European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association a New York Academy of Science).

Moravě v Dolních Věstonicích jsem měl možnost, díky vlastnímu malému vinnému hradu, blíže poznat pěstování a zpracování vinné révy. Touha po dalším poznání mě dovedla až k jednoročnímu dálkovému studiu ve Vinařské akademii ve Valticích a k získání osvědčení Sommelier. Začal jsem se blíže zabývat problematikou vztahu alkoholu a zdraví, což jsem zúročil ve více jak dvou desítkách odborných seminářů pro lékařskou veřejnost.

& Čemu se v medicíně věnujete v současnosti?

V posledních letech se věnuji převážně ambulantní nefrologické činnosti, a to jak v rámci Interní kliniky 1. LF UK a ÚVN Praha, tak také v am-

bulanci společnosti Synlab s.r.o. sídlící v areálu střešovické nemocnice. Kromě diagnostiky a léčby nemocí ledvin se zabývám problematikou hypertenze, kde provádím a vyhodnocuji 24 hod. ambulantní monitorace krevního tlaku. Účastním se na pregraduální a postgraduální výuce (Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Nefrologická klinika IKEM). Jsem předsedou redakční rady časopisu Postgraduální medicína a předsedou správní rady České nadace pro nemoci ledvin.

Letos jsem se v rámci šestičlenného autorského kolektivu kardiologů a hypertenziologů podílel na zpracování Odborného stanoviska České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetri-

začních renálních denervací v České republice, které bylo zveřejněno v čísle 3.–4. časopisu *Cor et Vasa*. Jako člen výboru České společnosti pro hypertenzi jsem se spolupodílel na přípravě nových Doporučení ČSH pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, která budou prezentována začátkem října na XXIX. konferenci České společnosti pro hypertenzi, XXI. konferenci pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS a XVII. konferenci pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS v Českém Krumlově.

*na otázky časopisu
Hypertenze & KV prevence odpovídal
prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.*

Dovolujeme si Vás pozvat na

**XIX. kongres
České internistické
společnosti
ČLS J. E. Purkyně**

24. – 27. 10. 2012

BRNĚNSKÉ VÝSTAVIŠTE, PAVILON E



B | R | N | O



In Memoriam

prof. MUDr. Otto Küchel, DrSc., FRCP(C), FACP

významná osobnost české a světové hypertenze



Je tomu právě jeden měsíc, co v Montrealu zemřel významný český (československý) odborník v oblasti hypertenze. Tímto krátkým nekrologem bychom chtěli připomenout jeho přínos pro českou i světovou nauku o hypertenzi a to tím více proto, že prof. Küchel je více znám v zahraničí než u mladší české generace. Je to dáno jeho emigrací v roce 1968 do Kanady, kde působil 44 roků, tedy přesně polovinu svého života. Na americkém kontinentě je považován za jednoho z „otců zakladatelů“ moderní hypertenziologie, především problematiky o úloze sympato-reno-adrenálního systému v patogeneze tohoto onemocnění.

Studium hormonálních faktorů hypertenze mu ostatně bylo blízké jako atestovanému endokrinologovi a blízkému spolupracovníkovi a žáku prof. Josefa Charvátka, který s ním počítal jako s možným nástupcem v přednostnictví kliniky i Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus (LEM). Tento jeho úmysl byl zmařen invazí „spřátelených“ armád do ČSSR v srpnu 1968. Sovětská invaze přiměla prof. Küchela, aby již třetí den

po invazi urychleně emigroval s celou rodinou do Německa.

Při příležitosti jeho nedávného úmrtí nám spolu s Jirkou Widimským jako jeho žákům dovoluje zavzpomínat působení profesora Küchela jak v ČR, tak v Kanadě, připomenout jeho vědeckou kariéru a přínos pro obecnou medicínu a hypertenzi zvláště.

Ač svým původním zaměřením obecný internista a endokrinolog, se brzy na III. interní klinice začal zabývat i o humorální aspekty hypertenze. Přispěl k tomu i boom recentně popsaného Connova syndromu, ale i existence steroidní laboratoře na III. interně, resp. Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus (LEM). Obhajovat tento tehdy netradiční názor proti nervistickému pojetí a především exaktním hemodynamickým studiím nebylo lehké. Přesto se mu podařilo vybudovat spolu s mladšími spolupracovníky a následovníky (mezi které se oba autoři dovoluji počítat) laboratoř, která byla poprvé v ČR schopná titrovat reninovou aktivitu. Tato laboratoř je v intencích bádání Otty Küchela dále rozvíjena prof. Jiřím Widimským juniorem, dnes již s celou druhou generací spolupracovníků. Proto můžeme říci, že prof. Küchel tak „jaksi na dálku“ vybudoval svou vlastní vědeckou školu, která významně ovlivnila vývoj české hypertenziologie.

Na tomto místě mi dovoluje vzpomenout některá životopisná data prof. MUDr. Otty Küchela: Narodil se dne 22. 6. 1924 na Slovensku ve Staré Spišské Vsi v rodině známého spišského lékaře. To formovalo i jeho rozhodnutí stát se lékařem a to i přes krutou persekuci celé jeho rodiny v době druhé světové války, kdy většina jejich členů přišla o život. Otto unikl tomuto osudu jen díky tomu, že

se po celý zbytek války skrýval. Tyto vzpomínky přispěly také k jeho rozhodnutí v roce 1968 emigrovat.

Po válce dokončil střední školu a pak přešel do Prahy, kde vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK. Této Almae Matris pak zůstal věrný až do svého odchodu do zahraničí. Promoval v době tzv. „umístěnek“, z nichž jedna ho odeslala do Košic. Ale po velmi krátkém pobytu se dr. Küchel vrací zpět do Prahy, kde byl přijat na III. interní kliniku FVL UK (dnešní 1. LF UK). Prošel zde celým kariérním postupem od aspiranta v LEM, přes sekundárního lékaře, asistenta, docenta (1961) až po profesuru v roce 1968. Kandidátskou práci obhájil v roce 1956 a titul DrSc. získal v roce 1966. Mimo to v letech 1963–1966 zastával funkci proděkana FVL pro vědu a výzkum. V době Charvátova předsednictví České endokrinologické společnosti byl Küchel jejím vědeckým sekretářem. Koncem 60. let byl také členem výkonného výboru Mezinárodní endokrinologické společnosti. Jeho přínos pro českou endokrinologii a hypertenziologii jsme měli možnost podrobněji hodnotit v r. 2002 kdy byl profesor Küchel při příležitosti Světového kongresu hypertenze jmenován čestným členem České společnosti pro hypertenzi.

Okupace ČSSR v 1968 dramaticky změnila osudy prof. Küchela a celé jeho rodiny. Již třetí den po příchodu vojsk s celou rodinou (manželkou a 2 malými dětmi) odchází dobrodružně do emigrace do Německa, odkud se přes své vědecké kontakty snaží dostat na USA nebo Kanadu. Zvací dopis s nabídkou pracovního místa se 4 letenkami přišel od profesora Genesta, ředitele nově zřízeného Clinical Research Institute of Montreal.

Prof. Küchel tuto velkorysou nabídku přijímá. Brzy po svém příchodu do CRIM se stává ředitelem Laboratoře pro výzkum katecholaminů a sympatického nervového systému. Je záhy jmenován „full time“ profesorem na frankofonní Université de Montréal a anglofonní McGill University v Montrealu. Ve své vědecké, publikační i odborné činnosti pokračuje na těchto mateřských institucích až do vysokého věku, Jeho velká píle a formulační lehkost, stejně jako zcela mimořádná znalost 7 světových jazyků usnadňuje jeho vědeckou publikační činnost. Tvoří ji stovky článků v renomovaných žurnálech a desítky přednášek jako „invited speaker“ na významná světová pracoviště a kongresy. Vzpomeňme v této souvislosti alespoň jeho podíl na vydání v té době jedné z nejkompexnějších monografií o hypertenzi, na které se spolu s J. Genestem, M. Cantinem a P. Hametem podílel.

Za svou činnost byl opakovaně vyznamenán, jak vyplývá z následu-

jícího výčtu nejvýznamnějších poct: Čestné členství Kanadské společnosti pro hypertenzi, Fellow of American College of Physicians, cena Marcel Piché, cena provincie Québec a následně prestižní jmenování rytířem této provincie, Fellow of the Royal Society of Medicine in London, Cena asociace francouzsky mluvících lékařů Kanady za vědecký přínos a již vzpomínané čestné členství ČSH.

Mimo vědeckou práci se věnoval jako lékař i praktické medicíně (univerzitní nemocnice Hotel-Dieu Hospital a Royal Victoria Hospital, Montreal), kde byl znám jako pečlivý diagnostik s téměř encyklopedickými znalostmi medicíny. Dosvědčuje to i historické pozvání do Moskvy jako konsultanta při nakonec fatálním onemocnění vedoucího představitele Sovětského svazu Jurije Andropova.

Všechna tato činnost a možnost soustředit se na odbornou a vědeckou práci byla umožněna vzácným pochopením jeho rodiny, především jeho čínorodé manželky Gáby, která

z něho snímala řadu denních rutinních povinností, včetně péče o jeho dnes již dospělé děti George, Majku, Suzanne a šest vnoučat.

Za dobu působení v CRIM vychoval řadu svých žáků, kteří dnes působí jako přední experti v oblasti hypertenze v Kanadě, USA, Maďarsku, Německu a ČR. Je nám ctí, že se můžeme spolu s Jirkou Widimským (oba jsme v CRIM v Montrealu delší dobu pracovali a máme s prof. Küchelem řadu společných publikací) hlásit k jeho vědeckému i lidskému odkazu. Odchod profesora Küchela je pro nás všechny bolestivou ztrátou. Na jeho citlivý a přátelský přístup ke svým „fellows“ budeme jistě dlouho vzpomínat.

Za celou českou „hypertensiologickou obec“

prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.,
prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.,
Praha, 20. 9. 2012.