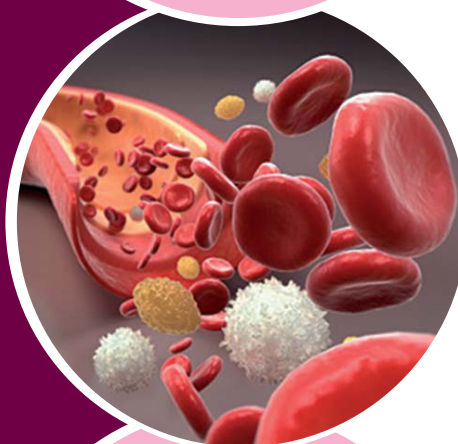


Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Česká společnost pro hypertenzi

04

2013

www.hypertension.cz

Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi
Spolupracující společnost:	Česká společnost pro aterosklerózu
Pracovní skupina:	Preventivní kardiologie ČKS Srdeční 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. Jiří 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 Mlíková Seidlerová, Ph.D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špínar, 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:	2.
Rok:	2013
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

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

Editorial

J. Widimský jr.	3
----------------------	---

Léčba hypertenze

• Jak správně provést 24hodinové monitorování krevního tlaku? <i>T. Zelinka, J. Widimský jr.</i>	4
• Adherence v léčbě hypertenze <i>M. Souček</i>	5
• Hypertenze dvakrát jinak <i>J. Brotánek</i>	8
• Existují metabolicky neutrální fixní kombinace v léčbě hypertenze? <i>J. Špínar</i>	13

Komentáře ke klinickým studiím

• Je rychlé snížení krevního tlaku kombinační léčbou výhodnější než nasazení monoterapie a pozdější přidání antihypertenziva? <i>J. Widimský sr.</i>	15
---	----

Lékové profily

• ACE inhibitor a jeho fixní kombinace s blokátorem kalciových kanálů, který si zaslouží naši pozornost podle evidenced based medicines <i>J. Mlíková Seidlerová</i>	18
• Urapidil v léčbě akutních hypertenzních stavů <i>T. Janota, T. Zelinka</i>	22

Česká společnost pro aterosklerózu

• Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011 <i>V. Soška, H. Vaverková, M. Vrablík, V. Bláha, R. Cífková, T. Freiburger, P. Kraml, J. Piřha, H. Rosolová, T. Štulc, Z. Urbanová</i>	26
• Lékové interakce statinů <i>V. Soška</i>	32
• Složení tuků z pohledu nutričního a senzorického <i>J. Brát, M. Vrablík, J. Piřha, M. Sahánek</i>	39

Zprávy a aktuality z České společnosti pro hypertenzi

• Historie Pracovní komise pro hypertenzi České kardiologické společnosti. Základ vzniku České společnosti pro hypertenzi <i>J. Widimský sr.</i>	44
• Webové stránky ČSH <i>J. Mlíková Seidlerová</i>	46
• Ohlédnutí za konferencí v Českém Krumlově <i>J. Widimský jr.</i>	47

Významná výročí

• Životní jubileum prof. MUDr. Karla Horkého, DrSc. <i>J. Widimský jr.</i>	48
---	----

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

Jsme rádi, že i v letošním roce vydáváme ve spolupráci s firmou TARGET-MD časopis Hypertenze & kardiovaskulární prevence. Toto periodikum vzniklo v rámci spolupráce České společnosti pro hypertenzi (ČSH), České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) a Pracovních skupin (PS) České kardiologické společnosti (PS Preventivní kardiologie, a PS Srdeční selhání). Chceme nadále 2× do roka přinášet nejen důležité aktuality z oblasti hypertenze, aterosklerózy, preventivní kardiologie či srdečního selhání, ale také zprávy ze sjezdů a sympózií či informace ze života výše uvedených odborných společností/PS. Nakolik jsou pro Vás následující stránky zajímavé, pestré a užitečné, můžete posoudit sami.

Jménem celého autorského kolektivu Vám přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na akcích pořádaných nebo spolupořádaných ČSH či ČSAT (těmi hlavními jsou letos nepochybně konference v Mikulově a ve Špindlerově Mlýně).

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

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Jak správně provést 24hodinové monitorování krevního tlaku?

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

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

Indikace k 24hodinovému monitorování krevního tlaku (TK) dle současných Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi z roku 2012[1]:

- a) Zvýšená variabilita TK.
- b) Diskrepance mezi domácími hodnotami TK a ve zdravotnickém zařízení (= k vyloučení fenoménu nebo hypertenze bílého pláště).
- c) Rezistence hypertenze k léčbě (= k odlišení od pseudorezistence).
- d) Podezření na absenci nočního poklesu TK.
- e) Podezření na epizody hypotenze, především u starších osob nebo u autonomního selhání.
- f) Zvýšení TK v graviditě a podezření na preeklampsii.

Jak nastavit 24hodinové monitorování krevního tlaku?

- a) Po instalaci softwaru monitoru do počítače je vhodné jako první krok nastavit základní data o pracovišti, které vyšetření provádí (objeví se na grafickém výstupu z vyšetření).
- b) Většinou je potřeba na nastavení a připojení přístroje cca 15 minut.
- c) Nastavení je vhodné provádět v klidné místnosti, bez stresů.
- d) Je nutné zaznamenat medikaci pacienta, případně ji zkontrolovat s léčbou uvedenou na doporučení (ne zřídka se stává, že pacient užívá jinou medikaci, než je uvedeno na žádance k vyšetření).
- e) Naprogramování dat o pacientovi.
- f) Při programování je nutno zvolit

správnou frekvenci měření – jako nejnižší frekvenci měření je nutno považovat 30 minut, tedy 2 měření za hodinu (v případě měření jen 1× za 60 minut může dojít při výpadku měření již k velkému časovému rozptylu měření). Není nutné významněji měnit četnost měření v různé době vyšetření.

- g) Před nasazením přístroje je nutné změřit TK na obou pažích, pokud je rozdíl <10 mm Hg, přikládáme manžetu na nedominantní paži, pokud je rozdíl >10 mm Hg, použijeme tu končetinu, kde je naměřená hodnota TK vyšší.
- h) Dle velikosti paže pacienta vybere správnou manžetu.
- i) Pokud je to potřebné, vypneme displej záznamníku (někdy mohou naměřené hodnoty TK pacienta spíše rozrušit).
- j) Poučíme pacienta o správném vedení deníku aktivit, případně také o vhodnosti změření TK mezi pravidelnými intervaly měření v případě subjektivních obtíží.
- k) Pokud se pacient nemůže za 24 hodin dostavit k sejmutí přístroje, vysvětlíme mu, jak přístroj správně sejmout a vypnout.

Jak zhodnotit 24hodinové monitorování krevního tlaku?

- a) Po nahrání dat do softwaru je nutné zaznamenat pro další hodnocení především čas spánku pacienta (nutno provést individuálně pro každého pacienta, některá „tovární“ nastavení mají čas spánku uveden

od 18. do 6. hodiny (např. od firmy SpaceLabs).

- b) Za minimální počet měření považujeme 14 měření v aktivní části dne a 7 v noci (= alespoň jedno měření za hodinu), případně je vhodné v hodnocení vyšetření zmínit kvalitu záznamu včetně různých přerušení.
- c) Jako minimální grafický výstup je možno považovat tabulku se základními demografickými údaji pacienta včetně současné medikace, kde jsou uvedeny průměry a směrodatné odchylky pro systolický a diastolický krevní tlak a srdeční frekvenci, zvláště vyjádřené pro jednotlivé periody měření (24 hodin, den a noc), případně i s tlakovou zátěží (= procenta měření nad stanovenou hodnotu).
- d) Každé vyšetření by mělo mít i slovní hodnocení, kde bychom se měli vyjádřit k těmto bodům (pokud nastaly):
 - a. zhodnocení hodnot krevního tlaku (případně i srdeční frekvence)
 - b. diurnální variabilita krevního tlaku, případně i srdeční frekvence – pro její hodnocení je nutné znát kvalitu spánku
 - c. variabilita měření – zde nás zajímá především fenomén bílého pláště, náhlé vzestupy (například při fyzické zátěži nebo pracovních stresech nebo po probuzení) a poklesy krevního tlaku
 - d. doporučení pro další terapeutický postup (pokud je to možné na základě získaných údajů).

LITERATURA

1. Filipovský J., Widimský J., Ceral J., et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a KV prevence 2012.

Adherence v léčbě hypertenze

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Spolupráce pacienta je nezbytným předpokladem úspěchu léčby. Při hodnocení vztahu pacienta k léčbě rozlišujeme perzistenci, kterou definujeme jako dobu trvání léčby od jejího zahájení do přerušení, a adherenci, kterou definujeme jako podíl léků, které byly skutečně užity z celkového množství předepsaných léků. Adherence je ovlivněna řadou faktorů, zejména množstvím užívaných tablet, závažností onemocnění, dobou léčby a věkem pacienta. Non-adherence má v léčbě hypertenze za následek špatnou kontrolu hypertenze a zhoršení kardiovaskulárního rizika. V klinické praxi je proto třeba využít možností, které adherenci zlepšují. Mezi tyto možnosti patří využívání dostupných fixních kombinací antihypertenziv, které snižují množství užívaných tablet a nověji i použití orodisperzních tablet, které zjednodušují užívání přípravku. V České republice je v současnosti dostupná orodisperzní forma perindoprilu argininu.

Intervence rizikových faktorů aterosklerózy vyžaduje spolupráci lékaře a pacienta. Pro dosažení optimálních výsledků léčby je nebytné, aby pacient přistoupil na režimová opatření, jakými jsou přerušování kouření tabáku, stravovací opatření a fyzická aktivita a také dodržování lékařem předepsané medikamentózní léčby. Jedním ze zásadních faktorů, které ovlivňují dopady léčby je ochota pacientů doporučený léčebný postup používat.[1] Při tom není důležité pouze setrvávat na léčbě (hovoříme o perzistenci, tedy době trvání léčby od jejího zahájení do přerušení), ale také léčbu přesně dodržovat (hovoříme o adherenci; adherenci k užívání léčiv

non-adherence byly méně časté. Čtrnáct procent pacientů uvedlo, že si nemyslí, že je trvalá léčba nutná, 7 % pacientů si nepřálo užívat tablety a 7 % pacientů uvedlo, že nechce být závislý na užívání tablet. U 6 % pacientů byl jako příčina non-adherence uveden výskyt nežádoucích účinků léčby. Ve vztahu k nežádoucím účinkům léčby se nověji vynořuje další faktor snižující adherenci a tím je náhrada předepisovaných léčiv generiky. Nemocní se často záměnou léčiva cítí zmatení, léčiva mají jiný název a nezdá se jim, že je to jiný vzhled či jinou chuť. Podle práce Toveruda a spol.[6] u 23 % pacientů došlo po záměně přípravku za generikum k rozvoji nových

s vědomím závažnosti onemocnění. Asymptomatictí nemocní často léčbu podceňují. Bylo například zjištěno, že 21 % pacientů, kterým bylo předepsáno antihypertenzivum, si nevyzvedlo v lékárně léky po předepsání druhého receptu.[9] Při srovnání adherence hypertoniců s nekomplikovaným onemocněním s nemocnými s ischemickou chorobou srdeční nebo srdečním selháním nemocní s ischemickou chorobou srdeční nebo srdečním selháním měli adherenci lepší než nekomplikovaní hypertonici. Při hodnocení adherence podle věku adherovali k antihypertenzní léčbě starší nemocní lépe než mladší pacienti.[10] Podle Van Wijka a spol. přestala užívat antihypertenzní léčbu do jednoho roku od zahájení terapie polovina hypertoniců ve věku 40–59 let.[11] V jiné práci zahrnující neselektovanou populaci 6100 hypertoniců bylo nesetrvání na léčbě u osob ve věku 40–49 let 2,5krát vyšší než u osob ve věku ≥50 let a dokonce 12krát vyšší u osob mladších 30 let. Ve stejné studii byla prevalence non-perzistence u mužů o 31 % vyšší než u žen.[12] V jiné práci hodnocení adherence podle etnické příslušnosti se ukázala lepší adherence k léčbě u bělošské populace.[10] Nezanedbatelným faktorem adherence je frekvence návštěv pacienta ve zdravotnickém zařízení. Častější kontroly u lékaře znamenají lepší adherenci pacienta.[9]

Důsledkem špatné adherence k antihypertenzní léčbě je špatná kontrola hypertenze. Adherenci pacienta může lékař příznivě ovlivnit několika způsoby. Nesporně je důležitá pravidelná

- Self report
- Mikroelektronické monitorovací systémy (MEMS)
- Medication possession ratio
- Stanovení hladin účinných látek či metabolitů v séru nebo v moči

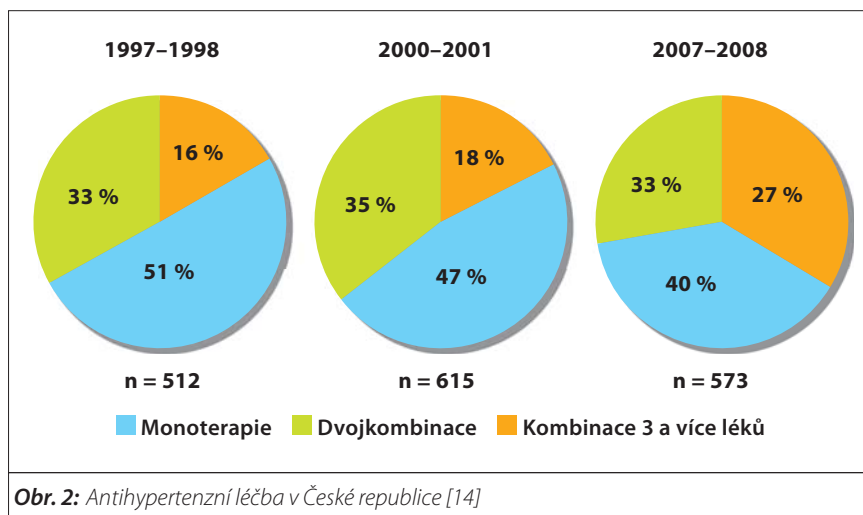
Obr. 1: Možnosti hodnocení adherence a perzistence s léčbou

můžeme vyjádřit jako podíl léků, které byly skutečně užity z celkového množství předepsaných léků).[2,3] Adherence pacienta k léčbě je ovlivněna řadou okolností, kam patří zejména množství tablet, které pacient musí užívat, vědomí závažnosti choroby, délka onemocnění, také věk pacienta, etnická příslušnost a úroveň zdravotního pojištění.[4]

Non-adherence je často způsobena zapomínáním. Ve studii Chenga a spol.[5] uvedlo 53 % pacientů, že občas zapomene užít léky. Ostatní příčiny

nežádoucích účinků léčby. V jiné práci hodnotící bioekvivalenci valsartanu až 50 % generických přípravků nesplnila kritéria bioekvivalence s originálem.[7] Také v práci hodnocení bioekvivalence přípravků obsahujících ramipril 24 % generických alternativ neobsahovalo přesnou dávku přípravku a mělo odlišnou kinetiku rozpouštění než originální přípravek. Po 3 měsících uskladnění při vyšší teplotě se odlišovalo více než 50 % generických přípravků.[8]

Adherence pacienta souvisí také



edukace pacienta, vysvětlování podstaty nezbytnosti léčby a informování o rizicích onemocnění. Neméně důležité je používání optimálních léčebných režimů. Z řady prací víme, že adherence snižuje počet užívaných tablet. Ve studii Schwartz a spol. měli pacienti užívající pouze antihypertenzivum nebo pouze hypolipidemikum lepší adherenci než nemocní užívající přípravky z obou skupin.[13] V moderní léčbě hypertenze se však bez kombinací léčiv neobejdeme. Jak ukázal průzkum způsobu léčby hypertenze v České republice, v letech 1997/1998 užívalo monoterapii 51 % hypertoniků, dvojkombinaci 33 % hypertoniků a trojkombinaci pouze 16 % hypertoniků, zatímco v letech 2007/2008 užívalo monoterapii 40 % hypertoniků, dvojkombinaci 33 % hypertoniků a trojkombinaci

již 27 % hypertoniků.[14] Vzhledem k uvedeným trendům zvyšování podílu kombinační léčby je nesporně výhodné používat fixní kombinace přípravků, které jsou u nás běžně dostupné.

Vedle používání fixních kombinací představuje další možnost přispívající ke zlepšení adherence používání nových lékových forem, které mohou snížit výskyt vedlejších účinků a zlepšit ochotu pacienta na léčbě setrvat.

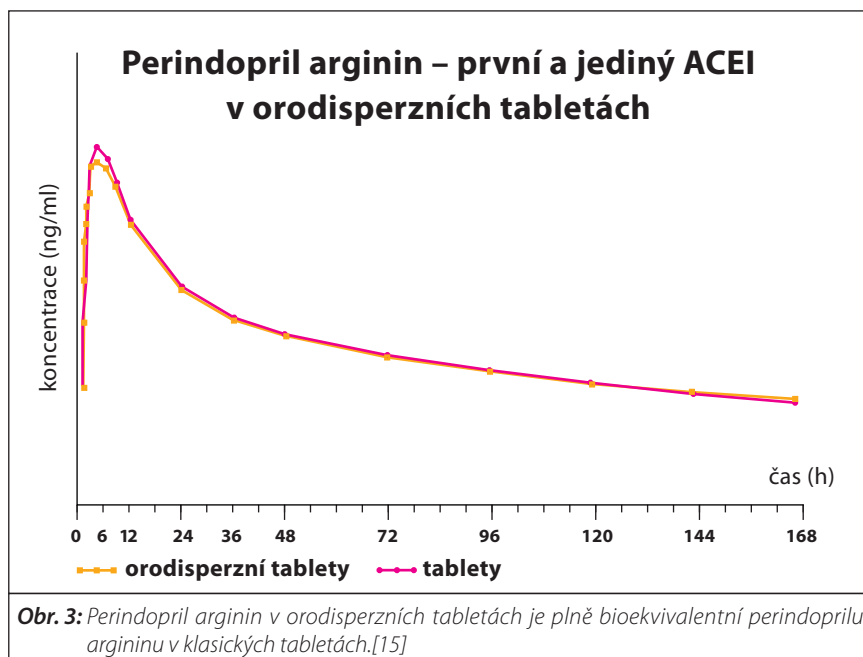
Jednou z nových forem jsou orodisperzní tablety. V současnosti je k dispozici na trhu orodisperzní forma perindoprilu argininu. Orodisperzní tablety se rozpouštějí v ústech a nevyžadují zapíjení tekutinou. Tableta se nechá samovolně rozpustit na jazyku a po rozpuštění je spolknuta se slinami, pacient tak může přípravek užít kdekoli bez specifické přípravy.

Orodisperzní tablety jsou svými účinky plně srovnatelné s klasickými tabletami. Výsledky studie bioekvivalence ukázaly srovnatelné uvolňování účinné látky perindoprilu argininu z orodisperzní formy i z klasické tablety. Orodisperzní tableta perindoprilu argininu má stejně jako klasická tableta 24hodinovou účinnost, která zajišťuje spolehlivou kontrolu krevního tlaku v ranních hodinách.[15] Jednoduchost užívání usnadňuje akceptovatování chronické léčby, a tím může přispívat ke zlepšení adherence.

Adherence k léčbě je zásadní a ovlivnitelný rizikový faktor. Špatná adherence je významnou překážkou zlepšení kardiovaskulárního rizika. Vedle aktivnějšího přístupu lékařů může pomoci zlepšit adherenci využívání moderních lékových forem.

LITERATURA

1. Vrablík M. Adherence k léčbě hypertenze: pomohou nové lékové formy? Interní medicína pro praxi 2012; 14(1):413-18.
2. International Society for Pharmacoeconomics – Outcomes Research. http://www.ispor.org/signs/mcp_accomplishment.asp.
3. Motlová L, Holub D. Compliance a adherence: spolupráce při léčbě. Remedica 2001;15:514-16.
4. Baptista LE. Predictors of persistence with antihypertensive therapy. Results from the NHANES. Am J Hypertens 2008;21:183-8.
5. Cheng JWM, Kalis MM, Feiffer S. Patient-reported adherence to guidelines of the Sixth Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Pharmacotherapy. 2001;21:828-41.
6. Toverud EL, Røise AK, Hogstad G, Wabø I. Norwegian patients on generic antihypertensive drugs: a qualitative study of their own experiences. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:33-8.
7. Iqbal M, Khuroo A, Batolar LS, Tandon M, Monif T, Sharma PL. Pharmacokinetics and bioequivalence study of three oral formulations of valsartan 160 mg: a single-dose, randomized, open-label, three-period crossover comparison in healthy Indian male volunteers. Clin Ther 2010;32:588-96.
8. Angeli DG, Trezza C. Quality and stability of ramipril generics/copies versus reference ramipril (Tritace): a 3-month stability comparative study. Clin Drug Investig 2009;29:667-76.
9. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. Am J Hypertens 1997;10:697-704.
10. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. Am J Public Health 1996;86:1805-8.
11. Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. Journal of Hypertension 2005;23:2101-7.
12. Bautista LE. Predictors of Persistence With Antihypertensive Therapy: Results From the NHANES. Am J Hypertens 2008;21:183-8.
13. Schwartz JS, et al. J Am Coll Cardiol. 2003;41:526A.
14. Jozifová M, Cífková R, Škodová Z, et al. Léčba a kontrola hypertenze v České republice v období 1997/1998–2006/2009. Interní Med 2010;12:212–17.
15. Speirs C, Wagniar F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47,351 hypertensive patients. Br J Clin Pharmacol 1998;46:63-70.



Hypertenze dvakrát jinak

MUDr. Jaroslav Brotánek

Interní oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha

SOUHRN

V článku předkládáme dvě kazuistiky pacientů s hypertenzí. První představuje pacienta s podezřením na možnou rezistentní hypertenzi, u kterého teprve adekvátně nastavená medikace vedla k normalizaci krevního tlaku. Ve druhém případě demonstrujeme pacienta, u kterého mylné hodnocení pravděpodobného nežádoucího účinku léčby mohlo vést k fatálním následkům.

Klíčová slova: rezistentní hypertenze – hypokalémie – sekundární hypertenze – primární hyperalosteronismus – Prestarium Neo Combi

Arteriální hypertenze pro svoji vysokou prevalenci v dospělé populaci (40 %), s významným nárůstem ve vyšších věkových skupinách, představuje velmi závažný medicínský problém.[1] I když je patrný příznivý trend ve zlepšování kompenzace hypertenze, jak dokumentovala například data z české epidemiologické studie PostMonica[2], cílových hodnot dosahujeme pouze u 30 % hypertoniků.[1] U velkého počtu nemocných k normalizaci krevního tlaku navíc musíme použít kombinaci antihypertenziv.

V našem článku přinášíme popis dvou kazuistik. V první prezentujeme případ domněle rezistentní hypertenze. Ve druhé pak poukazujeme na případ mylně interpretovaného nežádoucího efektu podávané terapie.

Do naší kardiologické ambulance se dostavil 80letý muž. Byl doporučen praktickým lékařem na vyšetření pro suspekt *rezistentní hypertenzi*. I přes užívání čtyřkombinace antihypertenziv (Tenaxum 1×1, Vasocardin 50 mg 2×1, Lozap 50 mg 2×1, Lomir SRO 5 mg 1×1) se nedařilo u pacienta normalizovat krevní tlak. Při vyšetření v ordinaci se TK pohyboval kolem 160/95 mm Hg. V domácím prostředí si pacient opakovaně měřil hodnoty kolem 140/90 mm Hg. Anamnesticky nemocný sděloval, že s vysokým tlakem se léčí již osm let. Před pěti lety prodělal tranzitorní ischemickou ataku. Během hospitalizace pro toto onemocnění byl u něj diagnostikován diabetes mellitus. V rodinné anamnéze popisuje hypertenzi u matky, na nemoci

otce si nevzpomíná. K výše uvedeným antihypertenzivům dále chronicky užívá Anopyrin 100 mg 1×1 a Glucophage 1000 mg 2×1. Nekouří a alkohol požívá pouze příležitostně. Subjektivně žádné potíže nepocitoval. Při somatickém vyšetření bylo na první pohled patrné, že máme před sebou biologicky mnohem mladšího a aktivnějšího jedince, než by odpovídalo jeho kalendářnímu věku. Krevní tlak byl při opakovaném měření v ordinaci 160/100 mm Hg, BMI byl 29. Ostatní somatický náález byl normální. EKG křivka byla zcela bez patologie. Laboratorně prokázujeme vyšší, ale uspokojivé hodnoty glykémie (6,4 mmol/l) a glykovaného hemoglobinu (4,0 mmol/mol). Patologický je lipidogram (celkový cholesterol 5,4 mmol/l, LDL cholesterol 3,6 mmol/l, HDL cholesterol 0,9 mmol/l, triglyceridy 1,9 mmol/l). Ostatní hodnoty biochemických vyšetření a krevního obrazu jsou normální. V moči neprokazujeme mikroalbuminurii. Echokardiografické vyšetření popisuje zcela normální velikost levé komory srdeční, bez hypertrofie jejích stěn, se zachovalou systolickou funkcí. U pacienta byla provedena další vyšetření k vyloučení možné sekundární hypertenze. Ultrazvukové vyšetření ledvin neproazuje jejich patologii, nadledviny nejsou zvětšené. Dopplerovské vyšetření průtoku renálními tepnami vylučuje jejich stenozu. Nemocnému jsme provedli změnu v léčbě. Nasadili jsme fixní kombinaci ACE inhibitoru perindoprilu s diuretikem indapamidem (Prestarium

Neo Combi 5/1,25 mg 1×1), doplněnou o podávání kalciového blokátoru amlodipinu (Agen 10 mg 1×1). Vzhledem k přítomnému diabetes mellitus a kombinované hyperlipoproteinemii s nízkým HDL cholesterolem doplňujeme léčbu o statin – atorvastatin v dávce 20 mg 1× denně. Léčbu kyselinou acetylsalicylovou a metforminem ponecháváme. Při další ambulantní kontrole byl pacient zcela bez potíží. Léčbu dobře toleroval, krevní tlak se normalizoval – 130/80 mm Hg. Před touto kontrolou nemocný ještě podstoupil 24hodinové monitorování krevního tlaku. Průměrné denní i noční hodnoty TK při tomto vyšetření byly zcela v normě. Laboratorně se normalizovaly hodnoty lipidogramu, přetrvávala pouze nižší hodnota HDL cholesterolu (0,96 mmol/l). Ostatní biochemické parametry, jako renální funkce a mineralogram zůstaly normální.

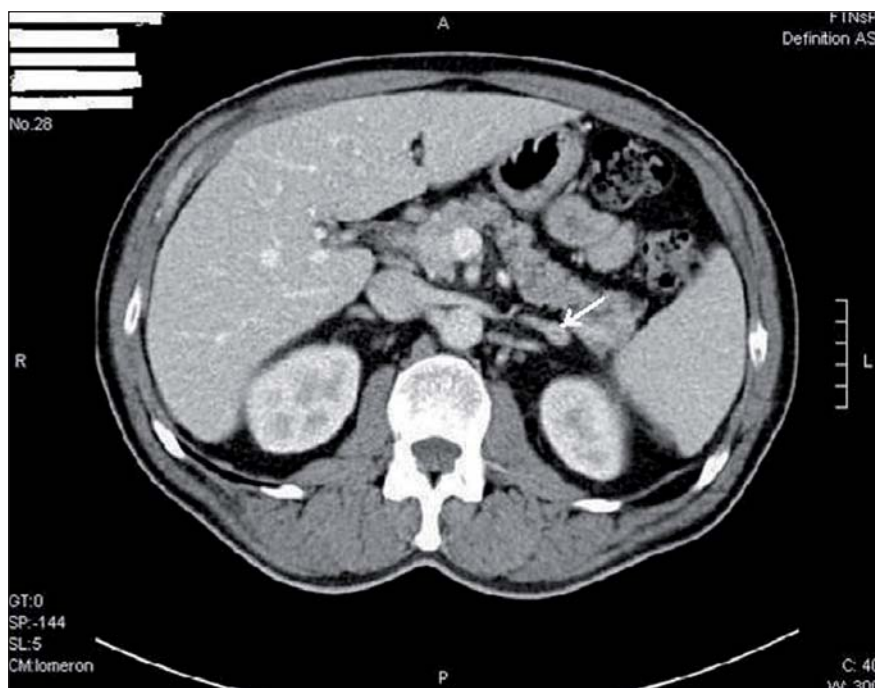
Kazuistika prezentuje velmi rizikového nemocného, hypertonika, diabetika, s kombinovanou dyslipidémií, navíc provázenou sníženou hladinou HDL cholesterolu. Ilustruje nemocného, který již prodělal manifestní kardiovaskulární onemocnění v podobě tranzitorní ischemické ataky. U našeho pacienta se jistě nejednalo o diagnózu rezistentní hypertenze, jak bylo stanoveno praktickým lékařem. Pacient nesplňoval kritéria definice tohoto onemocnění (přetrvávající TK ≥ 140/90 mm Hg navzdory podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik v maximálních tolerovaných dávkách[1]). U pacienta nebyla v předchozí medikaci

diuretika podávána vůbec. V naší léčbě byl použit indapamid, který patří mezi tzv. thiazidová analoga, ve fixní kombinaci s ACE inhibitorem. Tato kombinace se ukazuje velmi vhodná u diabetiků a starších osob. Důkazy o tom nám přinesly studie ADVANCE a HYVET. Studie ADVANCE byla prováděna u diabetiků 2. typu s hypertenzí. Vlivem použité kombinace perindopril + indapamid zde došlo k poklesu kardiovaskulární mortality o 18 % a celkové mortality o 14 %.[3] Studie HYVET se zabývala otázkou hypertenze u velmi starších osob. I zde byla v aktivně léčené skupině použita léčba indapamidem, ke kterému byl přidán perindopril u více než 70 % pacientů. Studie byla z etických důvodů předčasně ukončena pro významně nižší celkovou mortalitu (o 21 %) a nižší výskyt fatálních cévních mozkových příhod (o 39 %) v léčené větvi.[4] Studie HYVET tak přinesla velmi důležité poznatky o jednoznačném příznivém efektu léčby indapamidem a perindoprilem u osob nad 80 let věku. Dále dle výsledků studie PROGRESS[5] je kombinace perindoprilu a indapamidu vhodná u pacientů po TIA nebo CMP, kde výrazně snižuje riziko recidivy tohoto onemocnění. Nezanedbatelná je v léčbě i výhoda kombinace ACE inhibitoru perindoprilu s kalciovým blokátorem amlodipinem, o čemž nás přesvědčily studie ASCOT[6] a EUROPA.[7]

Na výše uvedeném klinickém případě vidíme, že nasazená kombinační léčba hypertenze měla pro pacienta výrazně pozitivní vliv. Zvolená anti-hypertenzíva nejenom dobře ovlivnila vlastní krevní tlak, ale zároveň nepůsobila zhoršování dalších přidružených metabolických chorob u nemocného. Vhodné se zde jeví použití indapamidu ve fixní kombinaci s ACE inhibitorem. Indapamid, ač se řadí mezi diuretika, je metabolicky vůči pacientovi neutrální.

Ve druhé kazuistice se nám představuje 65letý pacient. Inženýr parních a atomových strojů, který v zásadě doposud nikdy vážněji nestonal. Štíhlý, nekuřák, abstinents, sportovec. Kombinace, která u našich pacientů je dnes spíše výjimkou. Před několika měsíci byl vyšetřen u praktického lékaře pro náhle vzniklé bolesti hlavy a tinnitus. Opakovaně mu byl v ordinaci naměřen vysoký krevní tlak (hodnoty se pohybovaly kolem 160–170/100–105 mm Hg). Kromě TK byl ostatní fyzikální nález v normě. Lékař se velmi záhy rozhodl nasadit kombinační terapii lékem Prestarium Neo Combi 5/1,25 mg 1×1. Dále pacienta odeslal na oční, ORL a neurologické vyšetření. Neurolog vyslovil domněnku, že se jedná o hypertonickou encefalopatii. Rovněž otorinolaryngolog, po podrobném vyšetření, jako hlavní příčinu potíží zvažoval souvislost s vyšším krevním

tlakem. Na očním pozadí nemocný neměl hypertenzní změny. U pacienta došlo při užívání léku ke zlepšení stavu, vymizely bolesti hlavy i šumění v uších. Rovněž se vylepšily i hodnoty tlaku, ale rozhodně se nenormalizovaly (byly nyní kolem 150/95 mm Hg). Pacient si pořídil domů tonometr a pečlivě si zaznamenával naměřené hodnoty. I při domácí monitoraci krevního tlaku bylo ale patrné, že hypertenze není stále dobře korigována. Proto ošetřující lékař poslal pacienta na laboratorní vyšetření. V tuhle chvíli asi většinu čtenářů napadne myšlenka, která mi stále neodbytně vrtá hlavou. Proč vlastně byla laboratoř vyšetřena až nyní? Proč nebyla provedena před započítím léčby? Na tyto otázky nám už asi nikdo zpětně neodpoví. Ale my můžeme zatím jenom tušit, že tato záležitost bude mít do budoucnosti ve vývoji a diagnostice onemocnění zásadní dopad. A naše kazuistika nám jej bude postupně odhalovat. Vraťme se však nyní k našemu pacientovi. Laboratorní testy měl téměř zcela normální, až na jednu hodnotu. Byla to hladina kalia, která činila 2,7 mmol/l. Lékař zhodnotil výsledek tím, že se nejspíše jedná o hypokalémii při užívání diuretika, a při kontrole nemocnému do medikace přidal Kalnormin 1×1. Při následujícím laboratorním vyšetření i přes suplementaci draslíku byla hodnota kalia 2,5 mmol/l, proto byl odeslán na naši ambulanci ke korekci hypokalémie. Pacient byl přijat na lůžkové oddělení, draslík byl podáván parenterálně. Prestarium Neo Combi 5/1,25 mg bylo vysazeno a nahrazeno lékem Prestance 10/10 mg 1×1. Během pobytu na lůžku byly hodnoty TK v rozmezí 135–145/85–90 mm Hg. Při hospitalizaci jsme ale nebyli zcela spokojeni se závěrem, že hypokalémie je způsobena pouze podáváním indapamidu. Hypertenze ve spojitosti s hypokalémií vzbuzovala velmi naléhavé podezření na možnou sekundární hypertenzi. Diagnostický program k jejímu vyloučení jsme zahájili sonografií břicha. Ale již toto první vyšetření nás v tomto podezření významně utvrdilo. Bylo při něm totiž patrné zvětšení levé nadledviny. Diagnóza se rázem změnila z mylně posouzeného nežádoucího efektu léku na suspektní primární hyperaldosteronismus.



Obr. 1: CT obrázek adenomu levé nadledviny

U pacienta bylo ihned provedeno CT břicha, které bylo v souhlasu s abdominální sonografií a popisovalo adenom levé nadledviny (*Obr. 1*). Na základě laboratorních a přístrojových vyšetření přidáváme u pacienta do medikace Verospiron 25 mg 2×1. Po této změně léčby byly hodnoty krevního tlaku zcela v normě. Pacient byl přeložen na specializované pracoviště, zabývající se sekundární hypertenzí. Zde byla definitivně potvrzena diagnosa primárního hyperaldosteronismu. Nemocný následně podstoupil laparoskopickou levostrannou adrenalektomii. V resektátu byly potvrzeny buňky produkující aldosteron. Při dalších kontrolách na naší ambulanci byl pacient zcela bez potíží, nemusel užívat žádnou medikaci. Měl zcela normální krevní tlak a mohl se spokojeně vrátit ke svým životním a sportovním aktivitám.

Na případu druhého pacienta ukazujeme situaci, jak chybně interpretovaný laboratorní výsledek by mohl vést na scestí při stanovení správné diagnózy. Pod obrazem nežádoucího efektu léku byla vlastně maskována velmi závažná diagnóza primárního hyperaldosteronismu. Primární hyperaldosteronismus je nejčastější příčinou nejenom endokrinní, ale i sekundární hypertenze.[8] Jeho podkladem je autonomní nadprodukce aldosteronu z kůry nadledvin, většinou způsobené adenomem nebo bilaterální

hyperplazií nadledvin.[9] Léčebnou metodou volby je dnes laparoskopická adrenalektomie.[8] Ve 30–40 % případů po operaci je možno očekávat návrat k normotenzii.[10] U pacientů, kde operace není indikována, je doporučována trvalá léčba spironolaktonem.[8]

Samozřejmě ale nemůžeme opomenout, že hypokalémie je skutečně jedním z hlavních nežádoucích efektů při užívání některých typů diuretik.[11] Manifestuje se hlavně při podávání thiazidových diuretik hydrochlorothiazidu a chlortalidonu a zvláště při užívání kličkových diuretik typu furosemidu. Indapamid, jako zástupce thiazidových analog, má mnohem menší diuretický efekt. Jeho antihypertenzní účinek spočívá hlavně ve vasodilatačním působení na cévní stěnu.[11] Hypokalémii určitě nemůžeme vyloučit ani při užívání indapamidu. Z vlastní zkušenosti ji občas pozorujeme při vyšetřování pacientů na naší ambulanci, zvláště u těch, kteří ho užívají samostatně. Hypokalémie v tomto případě ale nebývá většinou těžká. Ve spojitosti s užíváním ACE inhibitoru se většinou vyskytuje minimálně.

V případě kombinovaného preparátu Prestarium Neo Combi máme před sebou velmi vhodné antihypertenzivum pro naše pacienty. Tato fixní kombinace ACE inhibitoru perindoprilu a diuretika indapamidu vede k plně aditivnímu efektu na snížení krevního

tlaku. Podání diuretika navodí aktivaci renin-angiotensinového systému s vasokonstrikcí a retencí sodíku a vody. Tato negativní odpověď organismu je potlačena současným podáváním ACE inhibitoru. Jeho podávání rovněž eliminuje možnou hypokalémii, jakožto nežádoucí efekt užívání diuretika. ACE inhibitory jsou dnes nejuniverzálnější antihypertenziva, vzhledem k množství jejich pozitivních efektů, jako jsou kardioprotektivita, vasoprotektivita, nefroprotektivita a příznivé metabolické působení. Indapamid je rovněž velmi metabolicky „přátelský“, protože neovlivňuje glycidový a lipidový metabolismus. Diuretika jsou preparáty vhodné rovněž ve stáří. Antihypertenzní účinek perindoprilu i indapamidu trvá 24 hodin, proto umožňuje podávání 1× denně. Snížení počtu tablet v medikaci, s podáváním 1× denně vede jistě ke zlepšení compliance nemocných k léčbě.

Podání kombinovaného preparátu Prestarium Neo Combi nám umožňuje dosáhnout účinné kontroly krevního tlaku. Tato kombinace je vhodná u pacientů s nutností časně normalizace krevního tlaku, zvláště ještě v případě vyššího kardiovaskulárního rizika a při přítomnosti metabolických poruch. Podávání jedné tablety denně terapii zjednodušuje a zlepšuje adherenci k léčbě u nemocných s mnohdy celoživotní antihypertenzní léčbou.

LITERATURA

1. Ceral, J., Horký, K., Linhart, A., Monhart, V., Rosolová, H., Seidlerová, J., Souček, M., Špinar, J., Widimský sr., J.: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. *Hypertenze & kardiovaskulární prevalence*. 2012; 3, 5, 40.
2. Karen, I.: Kombinační terapie hypertenze. *Postgraduální medicína*. 2010; 4, 5 – 8
3. Patel, A.: ADVANCE Collaborating Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 370, 829 – 840.
4. Becket, N. S., Peters, R., Fletcher, A. E. et al.: HY-VET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358, 1887 – 1898.
5. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood pressure regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358, 1033 – 1041.
6. Poulter, N. R., Wedel, H., Dahlöf, B., et al.: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005; 366, 907 – 913.
7. Fox, K. M.: EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362, 782 – 788.
8. Widimský jr., J.: Arteriální hypertenze – současné klinické trendy VI. sympozium. Praha: Triton 2008; 42–45.
9. Widimský jr., J.: Arteriální hypertenze – současné klinické trendy VIII. Praha: Triton 2010; 55–58.
10. Widimský sr., J., et al.: Hypertenze. Praha: Triton 2008; 645–647.
11. Widimský jr., J.: Arteriální hypertenze – současné klinické trendy X. Praha: Triton 2012; 129–138.

Existují metabolicky neutrální fixní kombinace v léčbě hypertenze?

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Metabolickou neutralitu antihypertenziva lze chápat jako absenci vedlejších účinků přípravku, které by negativně ovlivňovaly další rizikové faktory aterosklerózy. V této souvislosti je sledován zejména účinek antihypertenziv na zhoršení hladiny sérových lipidů, zhoršení glykémie nebo na riziko vzniku nového diabetes mellitus. Současná doporučení nedefinují jednoznačně metabolickou neutralitu antihypertenziva. Výsledky rozsáhlých klinických studií ukazují, že z hlediska metabolické neutrality se jeví být nejvýhodnější léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru pro angiotensin. Výhodné jsou rovněž blokátory kalciových kanálů a také indapamid, zejména v kombinaci.

Klíčová slova: antihypertenzní léčba – metabolická neutralita – klinická studie – doporučené postupy

Metabolická neutralita antihypertenziva je jednou z žádoucích vlastností přípravků používaných v léčbě vysokého krevního tlaku. Metabolickou neutralitu, ale není snadné definovat. Vedle antihypertenzního účinku od přípravku očekáváme absenci vedlejších účinků, které by negativně ovlivňovaly další rizikové faktory, jako je dyslipidémie, diabetes mellitus, tělesná hmotnost, případně další parametry, jako je například hladina kyseliny močové. Nejedná se o zanedbatelné nároky na antihypertenzní léčbu. Z tabulek SCORE víme, že zvýšení hladiny celkového cholesterolu nebo poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu je spojeno se zvýšením desetileté kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality. Navíc hyperlipidémie je u pacientů s hypertenzí častější než u normotenzíků. Například ve studii MacMahona a spol.[1] se dyslipidémie vyskytovala u 18,1 % mužů s normální hodnotou krevního tlaku, u 28,5 % mužů s vysokým krevním tlakem a dokonce u 34,6 % mužů na antihypertenzní léčbě. Podobné výsledky měla tato studie v populaci žen (19,1 %, resp. 37 %, resp. 36,3 %). Ze studie MRFIT[2] víme, že výše krevního tlaku je spojena s kardiovaskulární mortalitou. Nejvyšší kardiovaskulární mortalita byla zjištěna u osob s hodnotou systolického krevního tlaku >160 mm Hg, přičemž nejzávažnější dopady arteriální hypertenze byly patrné v populaci osob se systolickým krevním tlakem >160 mm Hg a diastolickým krevním tlakem <70 mm Hg, kde byl výskyt 81 úmrtí z kardiovaskulárních příčin na 1000 osob za rok. Zvýšená hladina cholesterolu má následně aditivní účinek na riziko úmrtí na ischemickou chorobu srdeční. Ve studii Neatona a spol.[2]

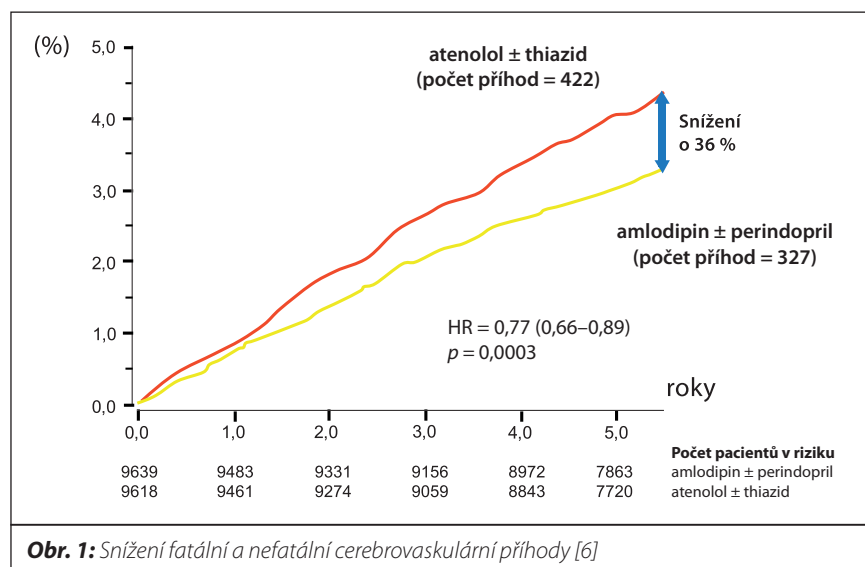
zahrnující více než 300 tisíc osob, byla nejvyšší mortalita přítomna u osob v nejvyšším kvintilu systolického krevního tlaku (≥ 142 mm Hg) a cholesterolu ($\geq 6,3$ mmol/l). Léčba arteriální hypertenze a léčba dyslipidémie naproti tomu kardiovaskulární riziko snižuje. Antihypertenzní léčba byla spojena s 35–40% poklesem cévních mozkových příhod a 20–25% poklesem infarktu myokardu. Léčba statiny pak snižuje cévní mozkové příhody o 27–29 % a výskyt ischemické choroby srdeční o 23 % resp. 36 %.[3,4]

Závažné dopady na prognózu pacienta má diabetes mellitus, který zjišťujeme až u 1/5 hypertenzíků. Přítomnost diabetu je spojena s dvojnásobným kardiovaskulárním rizikem a při současném výskytu diabetu a arteriální hypertenze je kardiovaskulární riziko zvýšeno čtyřikrát.

Je tedy důležité, aby léčba hypertenze nebyla spojena se zhoršením hladiny

sérových lipidů a aby nezvyšovala riziko diabetu. Pokud však chceme podrobněji prozkoumat otázku metabolické neutrality, ani současná platná doporučení nenabízejí na tuto otázku podrobný pohled. Guidelines[5] požadují u pacienta s hypertenzí vyšetření glykémie, sérových lipidů, kyseliny močové, moči a močového sedimentu a mikroalbuminurie, není však požadována dokumentace základních antropometrických údajů (tělesná váha, výška, body mass index), které mohou již při fyzikálním vyšetření vytvořit představu o kardiovaskulárním riziku pacienta.

Ve vztahu k metabolickému účinku antihypertenziv jsou údaje v doporučených postupech kusé. Je zmiňován příznivý vliv na snížení rizika nového diabetu u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a u blokátorů receptoru pro angiotenzin. Dále je zmiňována relativní kontraindikace diuretik u diabetu. Více se však otázkou



metabolických vlivů antihypertenziv doporučené postupy nevěnují. Není například uveden údaj o vztahu blokátorů kalciových kanálů a betablokátorů k diabetu. Z guidelines nevyplývají informace o vztahu antihypertenziv k lipidům, kyselině močové ani obezitě.

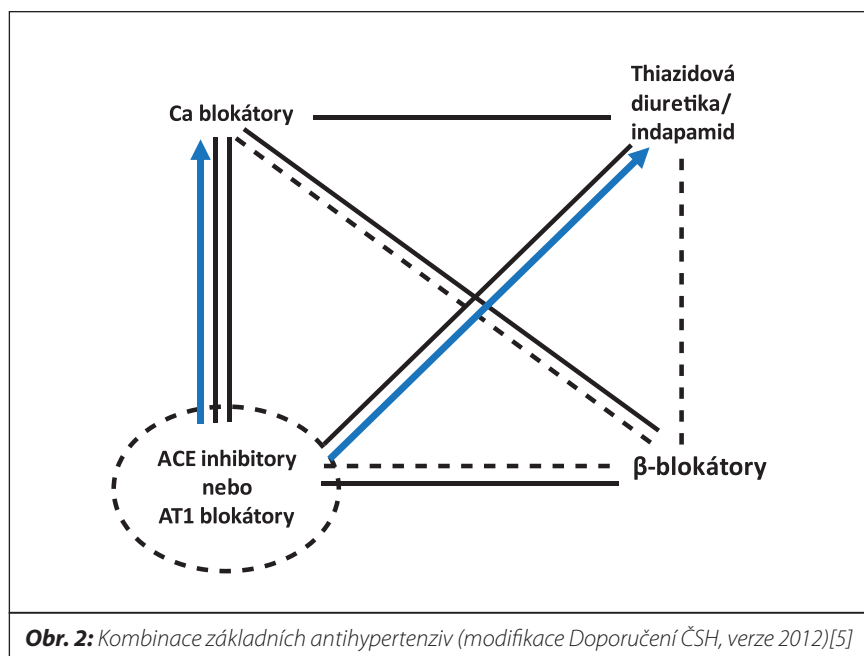
Je nutné prostudovat závěry velkých klinických studií léčby arteriální hypertenze, zejména studie LIFE, ASCOT, ADVANCE, VALUE a INVEST. Studie ASCOT[6] byla velká studie zahrnující více než 19 tisíc pacientů s hypertenzí. Nemocní byli randomizováni do dvou větví léčby. V první větví byli nemocní léčení atenolem ± bendroflumethiazidem a v druhé větví léčby byl podáván amlodipin ± perindopril. V obou větvích léčby bylo dosaženo srovnatelného poklesu systolického i diastolického krevního tlaku. Léčba ve větví amlodipin ± perindopril byla přesto spojena s 23% poklesem fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod a s 30% poklesem výskytu nového diabetu. V podstudii ASCOT-LLA, která zahrnovala více než 10 tisíc pacientů s hladinou sérového cholesterolu ≤6,5 mmol/l bylo navíc přidání atorvastatinu v dávce 10 mg spojeno s 36% snížením nefatálního infarktu myokardu a fatální ischemické choroby srdeční (Obr. 1). V souhrnných výsledcích studie ASCOT pak byla léčba amlodipinem ± perindopilem oproti léčbě atenolem ± bendroflumethiazidem spojena se 48% poklesem relativního rizika nefatálního infarktu myokardu a fatální ischemické choroby srdeční a 44% poklesem relativního rizika fatální a nefatální cévní mozkové příhody. Ve studii LIFE[7] byl porovnáván účinek losartanu a atenololu s cílem dosažení hladiny krevního tlaku <140/90 mm Hg. V obou ramenech léčby bylo pro účely dosažení cílové hladiny krevního tlaku povoleno podání hydrochlorothiazidu. Obě ramena měla srovnatelný pokles krevního tlaku. Přesto podání losartanu bylo spojeno s 13% poklesem relativního rizika primárního

kombinovaného cíle kardiovaskulární mortality a morbidity. Losartan také snížil fatální a nefatální mozkové cévní příhody o 25 % a výskyt nového diabetu o 25 %.

Z výsledků uvedených studií vidíme, že blokátory renin-angiotenzinového systému (RAS) a/nebo blokátory kalciových kanálů měly významný metabolický přínos vyjádřený nižším výskytem nového diabetu. Studie VALUE[8] pomohla rozlišit, zda jsou v prevenci diabetu stejně přínosné obě skupiny antihypertenziv. V této studii byli nemocní zařazováni do skupiny léčby amlodipinem a do skupiny léčby valsartanem. Zatímco obě skupiny měly obdobné výsledky mortality a kombinovaného kardiovaskulárního cíle, výskyt nového diabetu byl významně nižší ve skupině valsartanové. Lze tedy usuzovat, že v prevenci diabetu hrají významnou roli zejména blokátory RAS. Zda blokátory kal-

kombinace trandolapril a v dalším kroku hydrochlorothiazid, zatímco větvev atenololová byla bez možnosti podávat blokátor kalciových kanálů; v této větvi byl do kombinace postupně přidáván trandolapril a hydrochlorothiazid. V obou skupinách léčby bylo dosaženo srovnatelné kontroly krevního tlaku. Výsledky kardiovaskulárních endpointů se v obou skupinách rovněž nelišily. V subanalýze byl však verapamil spojen s významně nižším výskytem nového diabetu. Lze tedy říci, že z hlediska metabolického účinku vyjádřeného novým diabetem je léčba verapamilem výhodnější než léčba atenolem.

Ve světle výsledků klinických studií je základem antihypertenzní léčby inhibitor konvertujícího enzymu nebo blokátor receptoru pro angiotenzin doplněný v kombinaci léčbě s blokátorem kalciových kanálů (Obr. 2).



ciových kanálů mohou přesto prokázat neutrální metabolické vlastnosti, napovídají výsledky studie INVEST. Studie INVEST[9] porovnávala léčbu blokátorem kalciových kanálů verapamilem s atenolem. Ve verapamilové větvi byl přidáván do

Jinou možností je přidání indapamidu, který v kombinaci prokázal příznivé dopady na prognostické cíle ve studii ADVANCE.[10] Betablokátor má pak nesporné místo v léčbě hypertoniků s ischemickou chorobou srdeční.

LITERATURA:

- MacMahon SW, Macdonald GJ, Blacket RB. Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women. The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. *Arteriosclerosis* 1985;54:391-6.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Jacobson TA, Schein JR, Williamson A, Ballantyne CM. Maximizing the cost-effectiveness of lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1977-89.
- Nová doporučení ČSH pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze 2012. <http://www.hypertension.cz/odborna-doporučení-1404042002.html>
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
- Patel A, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.

Je rychlé snížení krevního tlaku kombinační léčbou výhodnější než nasazení monoterapie a pozdější přidání antihypertenziva?

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC

Klinika kardiologie IKEM

V letošním roce vyšla zajímavá práce Gradmana a spol., která porovnávala iniciační nasazení kombinační léčby oproti opožděnému nasazení kombinační léčby. Jednalo se o kohortovou retrospektivní studii získanou z elektronických dat řady center, nemocnic i lékařů v době od ledna 2005 do listopadu 2009.

Do studie byli zařazeni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí po dobu 3 měsíců, ze studie byli vyřazeni pacienti po prodělané kardiovaskulární příhodě.

Tabulka 1 ukazuje některé základní charakteristiky obou souborů.

Celková tělesná hmotnost a kouření nebyly bohužel známy přibližně u poloviny nemocných. Glykémie rovněž nebyla známa přibližně u poloviny nemocných a cholesterol u více jak 70 % pacientů.

Před zahájením náboru pacientů uplynulo 90 dní provázených nejméně jedním měřením TK. Tato perioda byla zachována k tomu, aby do studie byli zařazeni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, resp. nekontrolovaným vysokým normálním krevním tlakem.

Další Tabulka 2 přináší stadia hypertenze.

Jednalo se o retrospektivní analýzu elektronických dat mnoha center.

Kombinační léčba zahrnovala následující kombinace buď fixní nebo volné: ACE inhibitor + blokátor kalciových kanálů. ACE inhibitor + diuretikum nebo AT1 blokátor + blokátor kalciových kanálů a AT1 blokátor + diuretikum.

Nekontrolovaná hypertenze byla v této práci definována jako TK $\geq 140/90$ mm Hg a u pacientů s diabetem nebo chronickým onemocněním ledvin jako TK $\geq 130/80$ mm Hg.

Hlavní cíle studie představovaly následující kardiovaskulární komplikace: akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda (CMP) nebo TIA, hospitalizace pro srdeční selhání a celková mortalita.

Byla rovněž sledována doba do dosažení cílových hodnot TK. Ta byla

definována jako doba od zahájení léčby do dosažení cílových hodnot TK (měřených 2×). Cílové hodnoty byly TK $< 140/90$ mm Hg a $< 130/80$ mm Hg u pacientů s diabetem nebo chronickým onemocněním ledvin.

Výskyt kardiovaskulárních příhod ukazuje Tabulka 3.

Tab. 1: Některé základní charakteristiky obou souborů

Charakteristiky	Kombinační léčba n = 1762	Pozdější přidání dalšího antihypertenziva n = 1762	p
Průměrná doba do přidání dalšího léku (dny)		521 $\pm$ 388	
Průměrný věk (roky)	60,7 $\pm$ 13,8	60,4 $\pm$ 13,5	0,5587
Ženy, n (%)	975 (55,3 %)	1019 (57,8 %)	0,1239
Chronické onemocnění ledvin, n (%)	161 (9,1 %)	177 (10,0 %)	0,3540
Diabetes mellitus, n (%)	564 (32,0 %)	544 (30,9 %)	0,4103
Hypercholesterolemie, n (%)	766 (43,5 %)	788 (44,7 %)	0,4325
Systolický TK, mm Hg, průměr $\pm$ SD	150,5 $\pm$ 14,7	150,3 $\pm$ 14,3	0,5591
Diastolický TK, mm Hg průměr $\pm$ SD	84,3 $\pm$ 10,5	85,6 $\pm$ 10,5	0,6592

Tab. 2: Stadia hypertenze

Charakteristiky	Kombinační léčba n = 1762	Pozdější přidání dalšího antihypertenziva n = 1762	p
Vysoký normální TK (130–139/80–89 mm Hg)	226 (12,8 %)	226 (12,8 %)	1,0000
Stadium 1 (140–159/90–99 mm Hg)	952 (54,0 %)	952 (54,0 %)	1,0000
Stadium 2 ($\geq 160/100$ mm Hg)	584 (33,1 %)	584 (33,1 %)	1,0000

Tab. 3: Výskyt kardiovaskulárních příhod

	Incidence (kombinační léčba vs pozdější přidání antihypertenziva)	IRR (95 % CI)	p
Akutní IM	0,45 vs 0,99	0,19 (0,10–0,34)	<0,0001
CMP/TIA	2,57 vs 2,84	0,79 (0,59–1,06)	0,1172
Hospitalizace pro srdeční selhání	0,55 vs 0,78	0,54 (0,31–0,95)	0,0311
Všechny komplikace	3,34 vs 4,10	0,62 (0,48–0,80)	0,0002
Všechny komplikace + úmrtí	3,58 vs 4,28	0,66 (0,52–0,84)	0,0008
Vysvětlivky: IM = infarkt myokardu; CMP = cévní mozková příhoda; TIA = transientní mozková příhoda; IRR = incidence rate ratio			

Z těchto výsledků je překvapivé, že snížení CMP/TIA nebylo statisticky významné, ačkoliv je dobře známo, že léčba hypertenze snižuje CMP/TIA více nežli infarkty myokardu.

Cílových hodnot TK bylo dosaženo po 3 měsících u 27,9 % pacientů léčených kombinační léčbou oproti 19,6 % ve skupině, které byl druhý lék přidán později. Po 6 měsících činily poměry 40,3 % vs. 32,6 % a po 12 měsících 56,1 % vs. 50,6 %. Medián do dosažení cílového TK byl významně kratší u skupiny léčené hned od počátku kombinační léčbou: 9,7 oproti 11,9 měsícům (log-rank $p = 0,0040$).

Námitkou vůči této studii je skutečnost, že k měření krevního tlaku byl použit jen kauzální TK a nikoliv

ambulantní 24hodinové měření TK.

12,8 % souboru mělo jen vysoký normální TK, kde je sporné, zda se má používat léčba při chybění jakéhokoliv dalšího rizikového faktoru. Ale dalších 54 % pacientů mělo hypertenzi 1 stadia. U těchto pacientů je známo, že plná jedna třetina ztrácí hypertenzi při ambulantním nebo domácím měření TK. Hypertenze bílého pláště se vyskytuje totiž až u jedné třetiny těchto hypertoniků.

Již studie VALUE (Weber a spol. 2004) ukázala, že snížení TK v prvních 6 měsících trvání studie vedlo ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod (rychlejší pokles TK byl pozorovaný ve větvi léčené amlodipinem oproti větvi léčené valsartanem).

Pozdější italská studie Correy

a spol. měla epidemiologický charakter. Hypertoniky z provincie Lombardie rozdělila na ty, kteří prodělali kardiovaskulární komplikace a ty, kteří měli hypertenzi bez kardiovaskulárních komplikací. Pacienti léčení od počátku kombinační léčbou vykazovali snížení kardiovaskulárního rizika o 11 % oproti těm, kteří začínali léčbu hypertenze monoterapií.

Závěry studie Gradmana a spol. nelze interpretovat jako důkaz nutnosti kombinační léčby u všech hypertoniků. Nicméně lze předpokládat, že kolem 75 % hypertoniků vyžaduje zahájení léčby hypertenze kombinační léčbou. Platí to zejména pro hypertoniky ve 2. stadiu hypertenze a dále pro hypertoniky s diabetem mellitem nebo chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA:

1. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients. A matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61: 309-318.
2. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.
3. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension* 2011; 58: 566-572.

ACE inhibitor a jeho fixní kombinace s blokátorem kalciových kanálů, který si zaslouží naši pozornost podle evidenced based medicines

MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Úvod

Lisinopril je léty prověřený inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu. Historicky se jedná o třetí ACE inhibitor (po kaptoprilu a enalaprilu) uvedený do praxe již na konci 80. let minulého století. Na rozdíl od předchozích dvou molekul se jedná o látku s dlouhým poločasem, kterou lze podávat jedenkrát denně (po požití jedné tablety dojde k úplné obnově aktivity ACE až za 72 hodin).[1] Lisinopril není v organismu metabolizován, takže je možné jej bez obav použít i u polymorbidních nemocných s bohatou medikací, u kterých lze předpokládat velké zatížení jater. Je vylučován plně ledvinami, jeho plazmatický poločas je zhruba 12 hodin. Další jeho výhodou je možnost podávání nezávisle na jídle, tedy resorpce lisinoprilu není ovlivněna potravou v trávicím traktu. Lisinopril se na rozdíl od ostatních ACE inhibitorů prakticky neváže na plazmatické bílkoviny, což znamená, že jeho dostupnost není ovlivněna hypoproteinémií a navíc se tak snižuje možnost interakcí s jinými léky, které se na plazmatické bílkoviny také vážou. Navíc, opět na rozdíl od většiny farmak této skupiny nepůsobí jako prodrug, ale má účinek přímý.

Lisinopril má bohatá data o své účinnosti a bezpečnosti z klinických studií a je indikován pro léčbu arteriální hypertenze (ALLHAT), ať už v monoterapii nebo v kombinaci (ALFESS, HAMLET), u nemocných se srdečním selháním (ATLAS, ONTARIO II), u nemocných po akutním infarktu myokardu (GISSI 3) a v sekundární prevenci po IM, a u diabetické nefropatie (EUCLID). Vzhledem ke všem těmto faktům je lisinopril např. v USA nejčastěji předepisovaným ACE inhibitorem.

Maximální plazmatické koncentrace lisinoprilu po požití tablety je dosaženo

asi po 7 hodinách. Významný je také jeho dostatečný poměr T/P (through/peak). Tato hodnota vyjadřuje účinek léku (v tomto případě pokles krevního tlaku) na konci dávkovacího období a v době maximálního účinku. Pro léky podávané 1× denně by tento poměr měl být vyšší než 0,5. Pro lisinopril se tato hodnota pohybuje mezi 0,59–0,74 pro systolický a 0,59–0,64 pro diastolický krevní tlak.[2,3] Běžná terapeutická dávka lisinoprilu je 20 mg podávaná 1× denně, maximální dávka je 40 mg denně.

Indikace

Indikace každého léku má být schválena na základě studií, které ukazují nejen bezpečnost, ale především účinnost u dané skupiny nemocných.

Arteriální hypertenze

Studie ALLHAT u nemocných starších 55 let s arteriální hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem srovnávala vliv lisinoprilu, amlodipinu a chlortalidonu na výskyt ICHS a nefatálního IM.[4] Přestože žádná ze sledovaných léčebných větví nebyla superiorní proti ostatním ve výskytu primárního ukazatele, užívání lisinoprilu bylo spojeno s nižší incidencí nově vzniklého diabetu mellitu.[5]

V menší studii u nemocných s anginózními potížemi, u kterých však nebyla koronarograficky prokázána významná stenóza koronárních tepen, došlo po 6měsíčním podávání lisinoprilu k regresi myokardiální fibrózy v histologickém vzorku, což vedlo ke zlepšení diastolické funkce levé komory srdeční.[6]

Sekundární prevence po infarktu myokardu a u nemocných se srdečním selháním

Významný důkaz účinku lisinoprilu u pacientů s akutním IM poskytla italská studie GISSI 3.[7] Do studie bylo zařazeno celkem 18 895 pacientů. V této studii byl porovnáván vliv lisinoprilu a nitroglycerinu podávaných po dobu 6 týdnů po infarktu myokardu. Zatímco efekt nitroglycerinu na celkovou mortalitu byl podobný placebu, nemocní léčení s lisinopriem měli menší výskyt komplikací a nižší mortalitu. Vliv léčby lisinopriem přetrvával i po 6 měsících od infarktu myokardu, přestože léčba byla ukončena po 6 týdnech. Z podávání lisinoprilu po IM zvláště profitovali diabetici.[7]

Protože u nemocných se srdečním selháním je snížena kvalita života z důvodu častých rehospitalizací, sníženého fyzického výkonu, dušnosti, je důležité sledovat i tyto „měkké“ parametry. Studie ATLAS porovnávala efekt malé (2,5 až 5 mg denně) a vysoké (32,5–35 mg denně) dávky lisinoprilu u nemocných se srdečním selháním. Nemocní léčení vyšší dávkou měli nevýznamně nižší riziko úmrtí, ale významně se u nich snížilo riziko rehospitalizací a mortality z důvodu srdečního selhání.[8] V další práci byl porovnáván lisinopril oproti kaptoprilu a bylo zjištěno, že u nemocných léčených lisinopriem došlo k výraznějšímu zvýšení funkční kapacity než u nemocných léčených kaptopriem.[9] Navíc u nemocných léčených lisinopriem došlo ke zvýšení ejekční frakce levé komory srdeční. Další zajímavou prací byla studie ONTARIO II.[10] Tato kanadská observační práce využívala data z hospitalizačních údajů u starších nemocných přijatých pro městnavé srdeční selhání. V rámci této studie byly získávány údaje o preskripci léků po hospitalizaci. Jako referenční ACE inhibitor byl zvolen ramipril. U všech předepisovaných ACEI,

včetně lisinoprilu, byla mortalita srovnatelná s ramipilem. Jedinou výjimkou byly enalapril a kaptopril, které byly spojeny s vyšší úmrtností.[10] Z toho lze vyvodit, že lisinopril je nejméně tak účinný u nemocných se srdečním selháním jako u nás velmi oblíbený ramipril.

Všechna tato data vedla k tomu, že lisinopril je uveden v odborných doporučeních jako ACE inhibitor vhodný u nemocných se srdečním selháním.[11]

Diabetes mellitus

Jak ukázala již dříve zmíněná studie ALLHAT, lisinopril významně snižuje výskyt diabetu mellitu u starších nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem.[5] Výraznější efekt lisinoprilu byl také zjištěn u diabetiků po IM než u nemocných bez poruchy glukózového metabolismu.[7] Menší studie CALM u diabetiků 2. typu prokázala stejnou účinnost lisinoprilu v dávce 20 mg a candesartanu v dávce 16 mg na snížení krevního tlaku a mikroalbuminurie.[12]

Nefroprotektivní efekt lisinoprilu u inzulin dependentních diabetiků prokázala randomizovaná placebem kontrolovaná studie EUCLID.[13] Do této studie byli zařazeni diabetici se systolickým krevním tlakem menším než 155 mm Hg s věkem od 20 do 59 let. U nemocných léčených lisinopilem došlo ke snížení mikroalbuminurie. ACE inhibitory ovlivňují u diabetiků také autonomní funkce. Podávání lisinoprilu vede ke zvýšení tonu parasymptiku, což může přispívat k antiarytmickému účinku.

Další práce ukázala prospěšný efekt lisinoprilu u nemocných po transplantaci ledviny.[14] Podávání lisinoprilu nevedlo ve srovnání s ostatními antihypertenzivy ke zhoršení funkce štěpu

a navíc v lisinoprilové větvi došlo k výraznějšímu snížení proteinurie, odpadu amoniaku a plazmatického aldosteronu, což jsou parametry naznačující zachování funkce štěpu.

Kombinační léčba

Víme, že naprostá většina hypertoniků potřebuje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku kombinační léčbu. Dále víme, že užívání fixních kombinací zlepšuje adherenci nemocných k léčbě. Při vhodné kombinaci léků se jejich benefit potencuje a zároveň může dojít k omezení jejich nežádoucích účinků a neposledním plusem je také snížení ekonomických nákladů. V současné době je nejvíce preferovanou kombinací ACE inhibitor a blokátor kalciových kanálů (BKK).[15] Tento postoj se zakládá na výsledcích studie ASCOT-BPLA a především studie ACCOMPLISH, v níž byli nemocní léčení ACE inhibitorem a poté byli randomizováni na přídatnou léčbu buď amlodipinem nebo hydrochlorothiazidem.[16] Kombinace ACEI + BKK byla účinnější v prevenci KV příhod, jako je IM a revaskularizace koronárních tepen.

Kombinace ACEI/blokátor kalciových kanálů je zvláště vhodná u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, jako je přítomnost manifestní aterosklerózy, nefropatie, metabolického syndromu a diabetu mellitu. Dalšími preferovanými dvojkombinacemi antihypertenziv jsou ACEI/sartan + thiazidová diuretika nebo BKK + thiazidová diuretika.

Co se lisinoprilu týče, máme v České republice k dispozici fixní kombinace lisinopril + amlodipin (Amesos) a lisinopril + hydrochlorothiazid (Diroton Plus H). Ve studii ALFESS[17] byla zkoumána účinnost fixní kombinace

lisinopril + amlodipin u hypertoniků, u nichž nebylo při léčbě blokátorem kalciových kanálů a/nebo ACE inhibitorem dosaženo cílových hodnot krevního tlaku. Tato práce ukázala nejen výborný účinek na pokles krevního tlaku, ale zároveň prokázala bezpečnost této fixní kombinace a její výbornou snášenlivost.[17]

Kombinace ACE inhibitoru/sartanu a thiazidového diuretika je vhodná u nemocných s projevy lehkého srdečního selhávání a starších osob, a dále u nemocných, kde je diuretikum indikováno do více-kombinační léčby. Obě skupiny léků mají protichůdný vliv na hladinu kalie. Proto kombinace ACE inhibitoru s thiazidovým diuretikem minimalizuje vznik hypokaliémie. Ovlivnění koncentrace kalie je velice důležitým parametrem, protože hypokaliémie je zodpovědná za rozvoj inzulinové rezistence, a tak za postupný rozvoj diabetu. Navíc samostatně podávaná diuretika vedou po určité době k aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron a k opětovnému vzestupu TK. V kombinaci s ACEI/sartanem je tato aktivace blokována.

Závěr

Závěrem lze říci, že lisinopril je nejen dobře vyzkoušený (v zahraničí má výborné renomé), ale zároveň má za sebou data z klinických studií, se kterými se většina ostatních ACE inhibitorů nemůže srovnávat. Navíc máme pro naše pacienty k dispozici fixní kombinace lisinoprilu buď s amlodipinem nebo thiazidovým diuretikem s dostatečným spektrem dávek účinných látek, což je v dnešní době velmi výhodné, protože užití fixních kombinací v léčbě arteriální hypertenze je výrazně podporováno.

LITERATURA

- Goa KL, Haria M, Wilde MI. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. *Drugs* 1997;53:1081-1105.
- Stergiou GS, Efstathiou SP, Roussias LG, Mountrakis TD. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough:peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:491-496.
- Omboni S, Fogari R, Palatini P, Rappelli A, Mancica G. Reproducibility and clinical value of the trough-to-peak ratio of the antihypertensive effect: evidence from the sample study. *Hypertension* 1998;32:424-429.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
- Black HR, Davis B, Barzilay J, Nwachuku C, Baimbridge C, Marginean H, Wright JT, Jr, Basile J, Wong ND, Whelton P, Dart RA, Thadani U. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008;31:353-360.
- Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102:1388-1393.

7. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:337-344.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
9. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirlin P, Powers E, Rich S, Hackshaw B, Chiaramida A. Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. The Multicenter Lisinopril-Captopril Congestive Heart Failure Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1240-1247.
10. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008;178:1303-1311.
11. Špinar J, Vítovec J, Hradec J, Málek I, Meluzín J, Špinarová L, Hošková L, Hegarová M, Ludka O, Tábořský M. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání 2011. *Cor et Vasa* 2013;54:161-184.
12. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-1444.
13. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349:1787-1792.
14. Amara AB, Sharma A, Alexander JL, Alfirevic A, Mohiuddin A, Pirmohamed M, Close GL, Grime S, Maltby P, Shawki H, Heyworth S, Shenkin A, Smith L, Sharma AK, Hammad A, Rustom R. Randomized controlled trial: lisinopril reduces proteinuria, ammonia, and renal polypeptide tubular catabolism in patients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2010;89:104-114.
15. Filipovský J, Widimský J, Jr., Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní Lék* 2012;58:785-801.
16. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
17. Farsang C, Ábrahám G, Kovács P, Karányi Z, Ofner P. The effectivity and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESsential hypertension (ALFESS study). *Hypertension and Nephrology* 2009;13:81-88.

Urapidil v léčbě akutních hypertenzních stavů

MUDr. Tomáš Janota, CSc., doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

SOUHRN

Urapidil je periferní α -blokátor a současně slabší agonista centrálních 5-hydroxytryptaminových receptorů. Snižuje periferní cévní rezistenci bez výraznější reflexní tachykardie. Je velmi dobře snášený. Z pohledu kardiologa intenzivisty je důležitá i.v. forma. Jako lék s rychlým, téměř okamžitým nástupem efektu a s relativně rychlým odezníváním účinku je předurčen pro léčení emergentních hypertenzních stavů. Vzhledem k velké účinnosti a parenterální aplikaci je samozřejmě vhodný pro všechny stavy s těžší rezistentnější hypertenzí bez možnosti enterální léčby, s nedostatečnou účinností perorální léčby, s potřebou velmi rychlého nástupu účinku se současným rizikem příliš rychlého nebo příliš velkého poklesu TK. Urapidil je vhodným lékem první volby pro téměř všechny emergentní hypertenzní stavy. Je ale potřeba znát jeho vlastnosti a správně je využívat.

Klíčová slova: urapidil, akutní hypertenzní stavy

Úvod

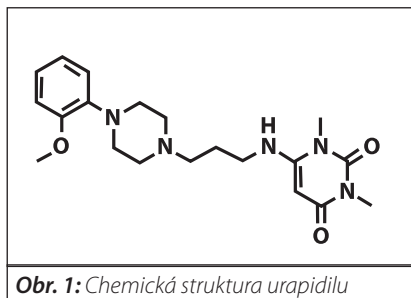
Urapidil je v i.v. formě užíván v České republice 26 let. Přesto nebo právě proto jeho používání vychází spíše z empirie než ze znalostí jeho vlastností, limitací a vhodného dávkování. Je využíván zejména v indikacích jako je cévní mozková příhoda, kde je k dispozici minimum vhodných léků. Jakožto velmi účinný lék s dobrou titrovatelností účinku je ale užíván při těžší rezistentní hypertenzi s potřebou i.v. léčby téměř v jakékoliv klinické situaci.[1]

Při nesprávném použití ovšem může být nebezpečný. Bohužel ani informace v příbalovém letáku a v českém SPC (summary of product characteristics) nedávají dostatečně přehledně a jednoduše návod k praktickému použití.

Farmakologická charakteristika

Urapidil hydrochlorid je antagonistu periferních α 1-postsynaptických receptorů a podle animálních studií je současně také agonistou centrálních 5-hydroxytryptamin-1A receptorů. Snižuje především periferní cévní rezistenci, vede tedy k vazodilataci. Snižuje preload i afterload. Uváděna je výraznější selektivní renální a pulmonální vasodilatace. Na rozdíl od ostatních vazodilatátorů, zejména neselektivního α -blokátoru phenoxybenzaminu, nepůsobí významnější tachykardii. Je to zřejmě důsledek centrální modulační kardiovaskulární center prostřednictvím 5-hydroxytryptaminových receptorů.[2] Zmiňována je i slabá β 1-blokáda.[3,4,5] Urapidil

sníží vyváženě systolický i diastolický krevní tlak (TK). Neovlivňuje nepříznivě srdeční výdej. Při srdečním selhání a hypertenzi může vést snížení TK dokonce k vzestupu srdečního výdeje.



Obr. 1: Chemická struktura urapidilu

Nástup účinku je prakticky okamžitý. Maximální účinek je patrný do 2–5 minut. Sérový poločas je 2–3 hodiny. Antihypertenzní efekt plně odeznívá během několika hodin, podle klinické praxe do 4 hodin. Z hlediska použití u cévních mozkových příhod je důležité, že na rozdíl od jiných antihypertenziv nezvyšuje mozkový edém a intrakraniální tlak.

Urapidil je metabolizován z 50–70 % játry a většina neaktivních metabolitů je vylučována ledvinami, 15–50 % nezměněné látky je také vylučováno ledvinami.

Nežádoucí účinky

Vedlejší účinky, pokud jsou přítomné, nejsou těžké. Může se objevit tachykardie s palpitacemi, pocení, hrudní dyskomfort, dyspnoe, slabost a další méně časté obtíže. Ve vyšších dávkách má urapidil sedativní efekt. Centrální

tlumivý efekt může stěžovat interpretaci postižení při hypertenzní encefalopatii a cévní mozkové příhodě, ale není běžně závažnější klinickou komplikací.

Účinnost

Antihypertenzní efekt by měl být podle limitovaných literárních údajů podobný enalaprilátu, nitroprusidu, nifedipinu a dihydralazinu. Rezistence vůči urapidilu je však vzácnější než vůči enalaprilátu a nifedipinu.[6,7] Urapidil také nemá některé nežádoucí vlastnosti těchto léků. Podle vlastní zkušenosti je mírně účinnější než ultrakrátké působící betablokátor esmolol u nemocných s cévní mozkovou příhodou a těžkou hypertenzí, ale za cenu vysokých dávek s občasným centrálním útlumem.

Dávkování

Standardně je léčba zahajována bolusem s navazující kontinuální léčbou. SPC doporučuje speciální vyšší dávkování pro perioperační emergentní hypertenzní stavy (EHS) než pro ostatní EHS zřejmě s představou, že na operačním sále jde o krátkodobé podávání, ale s potřebou okamžitého efektu bránícího krvácení rány.

Při EHS je podle výšky TK a klinické situace doporučováno **zahájit léčbu bolusem** 10–50 mg během 20 vteřin. Bolus 10 mg představuje 5 ml z 50 ml stříkačky lineárního dávkovače s obsahem 100 mg urapidilu (viz dále). Při dostatečném poklesu TK za pět minut po podání bolusu je možné přejít ke kontinuální léčbě, která je popsána

dále. Při nedostatečném efektu prvního bolusu lze zejména v případě potřeby rychlé kontroly TK podat další bolusy a stav znovu přehodnotit po 5 minutách. Opakované bolusy až do dosažení cílového TK s navazující udržovací léčbou jsou cestou k co nejrychlejší úpravě TK, ale celková dávka úvodních bolusů by raději neměla přesáhnout 50 mg kvůli riziku náhlého těžkého propadu TK. Dávka 100 mg je variantou jen pro velmi rezistentní těžkou hypertenzi se známkami orgánového poškození. Při velké obavě z propadu TK a méně emergentním stavu lze naopak začínat léčbu rovnou kontinuální i.v. aplikací rychlostí 120 mg/h bez podání úvodního bolusu s následným snížením dávky při poklesu TK.

Udržovací kontinuální léčbu je doporučováno zahajovat dávkou 2–10 mg/h podle stavu a TK. Maximální doporučovaná dávka pro dlouhodobější podávání je 30 mg/h.

Při ředění 100 mg urapidilu s fyziologickým roztokem nebo glukózou do objemu 50 ml jsou v 1 ml roztoku 2 mg urapidilu. Urapidil může být také ředěn do infúze.

V doporučeném dávkování není obsaženo zohlednění váhy nemocného. Jen při výjimečném podání osobám mladším 18 let je doporučována úvodní vysycovací dávka maximálně 2 mg/kg/h a udržovací dávka 0,8 mg/kg/h. Maximální doporučovaná doba užívání je 7 dní především kvůli toxikologickým studiím trvajícím maximálně tuto dobu. Při delším podávání je třeba úzkostlivější monitorování stavu. Při jaterním nebo renálním selhání je doporučováno také jen pečlivé hemodynamické monitorování bez snižování dávky. Nejčastější udržovací dávka u dospělých je podle literárních údajů 9 mg/h. Zkušenost autora z kardiologického a neurologického pracoviště je spíše dvojnásobná dávka s maximem do 50 mg/h. Při takto vysokých dávkách se však již častěji objevuje tlumivý efekt a proto je místo dalšího zvyšování dávky urapidilu vhodnější přidání dalšího antihypertenziva. Při potřebě kombinací léčby s dlouhodoběji působícím lékem z důvodu rezistence se již nemusíme obávat propadu TK po dlouhodobě působícím léku. Propad TK lze řešit omezením dávky krátkodoběji

působícího preparátu. Po přidání léků jako je enalaprilát nebo klonidin může být problémem spíše pomalost poklesu TK. Rychlý efekt na TK může přinést přidání velmi rychle působících látek jako je esmolol nebo nitroprusid. Pro riziko těžké hypotenze jsou kontraindikované kombinace urapidilu s jiným α -blokátozem. Při předávkování urapidilu nebo objevení se nežádoucích účinků většinou stačí jen snížení dávky nebo zastavení léčby. Při trvajícím závažnější hypotenzí je samozřejmě postupem volby volumexpanze eventuálně i.v. katecholaminy.

Při perioperační hypertenzi je doporučováno zahájení léčby bolusem 25 mg. V případě dostatečného účinku 2 minuty po úvodním bolusu je možné přejít k udržovací léčbě. Předpokládáno je zřejmě kontinuální měření TK. Pokud efekt není dostatečný ani po 5 minutách, je doporučováno podání dalšího bolusu 25 mg a následující zhodnocení efektu po 2 minutách s eventuálním přechodem na kontinuální léčbu. Pokud ani druhý bolus nevede ani po 5 minutách k požadovanému poklesu TK, je doporučován třetí bolus 50 mg a poté kontinuální udržovací léčba. Doporučovaná dávka urapidilu pro udržovací perioperační léčbu je 60–180 mg/h.

Využití

Urapidil je jako lék s téměř okamžitým nástupem efektu a relativně rychlým odezníváním účinku předurčen pro léčení EHS. Vzhledem k velké účinnosti a parenterální aplikaci je vhodný pro všechny stavy s těžší hypertenzí rezistentní například k podávání běžně užívaných i.v. nitrátů, bez možnosti enterální léčby, s nedostatečnou účinností perorální léčby, s potřebou velmi rychlého nástupu účinku nebo s rizikem příliš rychlého nebo příliš velkého poklesu TK. Urapidil je vhodným lékem první volby pro téměř všechny EHS. Velmi dobré zkušenosti jsou s léčbou těžké hypertenze při **cévní mozkové příhodě**, kde není možné nebo vhodné podávat léky perorálně. V této indikaci je obzvláště důležité, aby TK neklesl nekontrolovaně příliš rychle. Na druhou stranu při plánované trombolytické léčbě musí být TK $\leq 185/105$ mm Hg a to nejlépe během 10 minut, aby mohla

být trombolýza zahájena v úzkém terapeutickém okně.[8,9] Urapidil s maximálním antihypertenzním efektem dosažitelným po bolusu do 2–5 minut tento požadavek velmi dobře splňuje. Zároveň na rozdíl od jiných antihypertenziv nezhoršuje nitrolební hypertenzi a edém mozku. Nesmíme ale zapomínat na jeho centrální tlumivý účinek při vyšších dávkách. **Při hypertenzní encefalopatii** může být centrální tlumivý účinek obtížně odlišitelný od projevů hypertenzní encefalopatie. Stejně jako při iktu je naléhavý požadavek na rychlost snížení TK **při perioperační hypertenzi**. Dobře je urapidil využitelný také **při potřebě řízené hypotenze při disekujícím aneurysmatu aorty**. **Při srdečním selhání** je vedle snížení periferní cévní rezistence výhodná nepřítomnost reflexní tachykardie. Na rozdíl od jiných léků je urapidil relativně dobře účinný **při akutním renálním selhání** je urapidil na rozdíl od jiných léků relativně dobře účinný. I zde je tedy lékem první volby. **Při feochromocytomu** se při stavech s těžší hypertenzí a při předoperační přípravě léčba opírá většinou také o urapidil eventuálně v kombinaci s betablokátozem, když jinak indikovaný α -blokátor fentolamin je dostupný jen na mimořádný dovoz a využíván je jen při chirurgickém odstranění feochromocytomu.[10] **Při hypertenzi navozené exogenními toxami** je pravděpodobná vazokonstrikce a tachykardie. Vhodná je proto vazodilatační a bradykardizující medikace, tedy i urapidil. Chybí data pro těhotenskou hypertenzi a přestup urapidilu do mateřského mléka. **V těhotenství a v době kojení** by tedy urapidil neměl být podáván.

Stejně jako u ostatních antihypertenziv nemáme pro urapidil k dispozici údaje o dlouhodobějším dopadu léčby těžkých hypertenzních stavů ve srovnání s jinými léky. V těchto situacích jde především o zvládnutí bezprostředně život ohrožující situace. Podstatná je účinnost a snášenlivost léku a není očekáván zásadní dlouhodobý rozdíl po krátkodobé léčbě jednotlivými léky.

Řadu let byl parenterální urapidil kupodivu dostupný jen v 7 evropských zemích. V současnosti je již dostupný v celé Evropě, hojně je využíván

například také v Rusku a Japonsku. Stále ale nemá schválení Food and Drug Administration v USA. Nesmíme se proto divit, že použití urapidilu není vůbec popisováno v řadě publikací o léčbě těžkých hypertenzních stavů, pokud vznikaly v USA. Lékaři z celého světa, kteří se školí v Americe, jsou zvyklí EHS léčit především labetalolem.[11] I u něj je kromě významné β -blokády důležitá α -blokáda jako u urapidilu. Výraznou nevýhodou labetalolu je ale dlouhý poločas účinku, limitací může být i bradykardizující efekt. V České republice je navíc labetalol dostupný jen s omezením pro eklampsii a pre-eklampsii s představou objednání léku pro řešení nenadálé emergentní situace na jméno pacienta předem.

Kontraindikace

Opatrnost je nutná kromě výše zmíněných stavů s rizikem rychlého poklesu TK také u nemocných s dehydratací, renálním selháním a s poškozením jaterních funkcí. Zkušenosti s podáváním u dětí jsou malé. Použití v těhotenství je možné jen ve velmi naléhavých případech, i když zkušenosti z menší studie byly příznivé.[7] Velká opatrnost je doporučována při stenotických srdečních vadách stejně jako u všech ostatních účinných antihypertenziv.

Vlastní zkušenost

Intravenózní urapidil je autorem využíván s velmi dobrým efektem již 25 let. Přes tuto dlouhou zkušenost jeho používání přináší stále nové poznatky. Více než u jiných léků musí každý lékař vedle prostudování sporých literárních údajů získat určitou vlastní zkušenost. Nejdříve je začínající lékař většinou mile překvapován rychlostí

a mocností účinnosti léku. Dříve nebo později však narazí na problémy spojené s touto účinností. Tradiční uváděnou limitací urapidilu je sedativní efekt při podávání vyšších dávek. Jaká dávka a jak dlouho podávána bude již působit sedativně není jednoduché odhadnout. Efekt urapidilu je v tomto směru velmi individuální. Dávky kolem 30 mg/h již tlumivý potenciál jistě mají. Tak vysoké dávky ale dostávají nejspíše nemocní s kombinací chorobných stavů, u kterých není jednoduché posoudit, zda je útlum vědomí důsledkem léčby urapidilem, komorbidit či jiné medicíny. Obzvláště nejasné je to při již dříve zmíněné hypertenzní encefalopatii a cévní mozkové příhodě. Naštěstí přes možný tlumivý efekt nejsou známy jeho závažnější komplikace.

Velmi často je zahajována parenterální léčba hypertenze nitrátem. Teprve při nedostatečném efektu nitrátu je přidáván urapidil. Vzniká tak ovšem kombinace s omezenou možností potenciace účinku s ohledem na podobný mechanismus působení. Urapidil by měl ve vyšší dávce navozovat dostatečnou vazodilataci i bez doplnění nitrátu. Navíc u nitrátu vzniká záhy rezistence nebo se objevují bolesti hlavy a léčba musí být ukončena. Tato kombinace je tedy racionální jen pro krátkou přechodnou dobu.

Ani tak účinný lék jako je urapidil nevede k dostatečné kontrole TK ve všech situacích. Pak se samozřejmě zamyslíme nad kombinacemi urapidilu s dalšími antihypertenzivy. Pokud není přítomna kontraindikace, je výhodným lékem do kombinace enalaprilát, i když v případě perorální léčby tato kombinace kvůli nedostatku dat není doporučována. Mechanismus působení enalaprilátu a urapidilu je jiný a vzniká

tak předpoklad pro aditivní efekt. Účinek enalaprilátu je protrahovaný s pozvolnějším trochu nepredikovatelným účinkem. V případě přílišného poklesu TK však stačí snížit rychlost podání urapidilu. U obzvláště rezistentních stavů je dobrá zkušenost s kombinací urapidilu a nitroprusidu. Oproti literárním údajům je ale při delší léčbě vyšší dávkou patrná tachyfylaxe. V takové situaci je znovu lepší zkusit kombinaci léčby třeba i s perorální medicínou a nezvyšovat urapidil. S doporučovanými velkými dávkami na operačním sále nejsou velké zkušenosti, nejsou prakticky podávány. Opravdu těžká rezistentní hypertenze je perioperačně vzácná a většinou je nejprínosnějším řešením hlubší anestézie respektive pooperačně analgetická léčba.

Vedle parenterální formy je urapidil k dispozici i ve formě perorální. Výše popsané poznatky a zkušenosti jsou však vztaženy výhradně k intravenózní formě.

Závěr

Intravenózní urapidil je velmi účinné antihypertenzivum, které je nejen velmi dobře tolerované, ale také dobře titrovatelné a má rychlý nástup účinku. Pro řadu EHS je to lék první volby. V některých situacích je urapidil poslední nadějí na snížení výrazně zvýšených hodnot TK, které jsou rezistentní vůči základním skupinám antihypertenziv.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Tomáš Janota, CSc.
Kardio JIP, III. interní klinika
Všeobecná fakultní nemocnice
U Nemocnice 1, Praha 2, 128 08
E-mail: tomas.janota@vfn.cz

LITERATURA:

- Filipovský J, Widimský Jr J, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2012; 1: 1-15.
- http://agence-prd.ansm.sante.fr/html/par_eu/20081209_fr342_urapidil-spc.pdf
- Verberne AJM, Rand MJ. Effect of urapidil on β -adrenoceptors of rat atria. Eur J Pharmacol 1985; 108: 193-196.
- Schoetensack W, Bruckschen EG, Zech K. Urapidil. New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs. 1983, 19.
- Ramage AG. Influence of 5-HT_{1A} receptor agonists on sympathetic and parasympathetic nerve activity. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15: S75-S85.
- Dooley M, Goa KL. Drugs. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. 1998;56:929-955.
- Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:318-325.
- http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guidelines_CZ.pdf.
- Aiyagari V, Gorelick PB. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. Stroke 2009;40(6):2251-2256.
- Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay MB, Sautereau A, Ballanger P. Preparation for surgery of pheochromocytoma by blockade of alpha-adrenergic receptors with urapidil: what dose? J Hum Hypertens 2009;23:605-9.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. Stroke; a journal of cerebral circulation 2013;44:870-947.

Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011

V. Soška^{1,2}, H. Vaverková³, M. Vrablík⁴, V. Bláha⁵, R. Cífková⁶, T. Freiburger⁷, P. Kraml⁸, J. Piřha⁹, H. Rosolová¹⁰, T. Štulc⁴, Z. Urbanová¹¹

¹ Oddělení klinické biochemie, ICRC a FN u sv. Anny v Brně, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

² II. interní klinika LF MU Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

³ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

⁴ III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

⁵ III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, DrSc.

⁶ Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTNsP Praha, vedoucí centra prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

⁷ Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA, FETCS

⁸ II. interní klinika FN KV Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

⁹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM v Praze, vedoucí MUDr. Jan Piřha, CSc.

¹⁰ II. interní klinika FN Plzeň a UK Praha – LF Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

¹¹ Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.

Úvod

Tento komentář k posledním Evropským doporučením pro léčbu dyslipidemií[1] si klade za cíl informovat ve stručné formě o tom, co je nového a/nebo co se změnilo v přístupu k nemocným s dyslipidemií od roku 2007, kdy byla publikována poslední česká „Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti“, vypracovaná výborem České společnosti pro aterosklerózu[2]. Komentář není překladem originálního textu ani ho nenahrazuje; jeho součástí nejsou také žádné tabulky a schémata z originální publikace, na které však v případě potřeby odkazuje.

Nová doporučení pro management dyslipidemií (DLP) jsou integrální součástí doporučení pro prevenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Veškeré navrhované postupy v diagnostice či léčbě DLP jsou v nich rozděleny do 4 úrovní (tříd) v závislosti na tom, jaké existují důkazy o jejich prospěšnosti (tabulky 1 a 2 originálního textu). V textu doporučení je pak podle toho pro konkrétní postup důsledně používána vždy jedna z následujících formulací: a) je doporučeno (třída I); b) má být zváženo (třída IIa); c) může být za určitých podmínek zváženo (třída IIb); d) není doporučeno (třída III).

Posuzování celkového kardiovaskulárního rizika

Základním krokem v rozhodování o postupu u konkrétního pacienta

zůstává kategorizace individuálního rizika. Způsob odhadu rizika je nezměněn: u osob v primární prevenci je to použití tabulek SCORE, které odhadují riziko fatální aterosklerotické příhody ve výhledu 10 let. Používat bychom měli již existující tabulky specifické pro ČR, vysoké je riziko $\geq 5\%$. Tabulky se nepoužívají u osob, které jsou vždy ve vysokém nebo velmi vysokém riziku, jak uvádíme níže.

Relativně novým přístupem je **koncept kontinuálního nárůstu rizika**. Je obtížné definovat přesnou hranici rizika, od které má být zahájena intervence (např. léčba DLP), protože riziko narůstá kontinuálně se zvyšující se úrovní jednotlivých rizikových faktorů (např. hladiny cholesterolu či hodnoty krevního tlaku). Současné platné rozhodovací hodnoty jsou určeny spíše arbitrárně na základě toho, od kdy byl zřetelný benefit intervence v klinických studiích. Definovány jsou **4 kategorie rizika**:

1. Velmi vysoké riziko: manifestní KV onemocnění, subklinická ateroskleróza dokumentovaná invazivně či neinvazivně (např. karotický plát na UZ); diabetes mellitus (DM) 2. typu a DM 1. typu s orgánovým postižením (např. s mikroalbuminurií); riziko dle tabulek SCORE $\geq 10\%$; chronické renální onemocnění (CKD) 3. a vyššího stupně s glomerulární filtrací (GF) $< 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. U nemocných s DM a u nemocných s CKD však existuje nesoulad mezi textem těchto doporučení

a novějšími Evropskými doporučeními pro prevenci KV onemocnění z roku 2012[3]. Co se týče nemocných s DM, novější doporučení z roku 2012 zařazují do velmi vysokého rizika diabetiky 1. i 2. typu pouze za předpokladu, že mají současně orgánové postižení (např. mikroalbuminurii) a/nebo nejméně jeden další rizikový faktor. Diabetici 1. i 2. typu, kteří nemají postižení cílových orgánů ani další rizikové faktory, jsou zařazeni do kategorie vysokého rizika. Nemocné s CKD řadí novější doporučení z roku 2012 do velmi vysokého rizika pouze tehdy, mají-li GF $< 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ (CKD 4. a 5. stupně). Mají-li GF $0,5\text{--}0,9 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, jsou zařazeni do kategorie vysokého rizika. Autoři tohoto komentáře se domnívají, že by bylo vhodné u nemocných s DM a s CKD respektovat tuto novější kategorizaci rizika.

2. Vysoké riziko: riziko dle tabulek SCORE ≥ 5 a $< 10\%$; osoby s jedním velmi vysokým rizikovým faktorem (např. těžká hypertenze, familiární hyperlipidemie).

3. Střední riziko: riziko dle SCORE ≥ 1 a $< 5\%$ Výše rizika těchto osob, většinou ve středním věku, je dále modifikována dalšími faktory, jako je rodinná anamnéza předčasné ICHS, přítomnost subklinické aterosklerózy, abdominální obezita, fyzická inaktivita, vyšší hladina triglyceridů (Tg), lipoproteinu (a), fibrinogenu, apolipoproteinu B (apoB), homocysteinu (HCy), snížená

(ev. zvýšená) hladina HDL-cholesterolu (HDL-C), mírné zvýšení CRP a také nevýhodné sociální postavení. Ačkoli komentovaná doporučení neuvádějí v této kategorii prediabetes, domníváme se, že prediabetes KV riziko zvyšuje nad rámec hodnot vypočtených dle SCORE a je nutné jeho přítomnost zohlednit.

4. Nízké riziko: rizikodle SCORE pod 1 %. Se zvyšujícím se rizikem by měla adekvátně narůstat i intenzita doporučení lékaře k intervenci existujících rizikových faktorů se snahou o snížení rizika, včetně případné terapie hypolipidemiky. Rad ke snížení rizika změnami životního stylu by se mělo dostat i těm, kteří jsou v pásmu nízkého rizika a mají LDL-C nad 2,5 mmol/l. Ostatním osobám v nízkém riziku se má dostat rad/doporučení, jak nízké riziko udržet. Konkrétní intervenční strategie v závislosti na kategorii rizika a hladině LDL-cholesterolu (LDL-C) jsou podrobně uvedeny v tabulce 3 originálního textu.

Další novinkou je zavedení jednoduché tabulky, která umožňuje posoudit nikoliv absolutní, ale **relativní riziko u mladých osob** (obr. 3 v originálním textu). Ve věku pod 40 let vychází absolutní riziko prakticky vždy velmi nízké. Za tímto nízkým absolutním rizikem se ale může skrývat vysoké relativní riziko, vyžadující intervenci změnou životního stylu. Z tabulky na jmenovaném obr. 3 je dobře patrné, jak změny životního stylu mohou zásadně ovlivnit výši relativního rizika a tím i snížit budoucí absolutní riziko ve vyšším věku.

Zdůrazněna je dále problematika **odhadu rizika u osob ve vysokém věku**, kdy riziko z tabulek SCORE vždy přesahuje 5–10 %, i když úroveň ostatních rizikových faktorů je relativně nízká. Teoreticky by pak byla u všech osob vyššího věku indikována farmakoterapie hypolipidemiky. Protože však pro její paušální použití chybí důkazy z intervenčních studií, má lékař rozhodnutí o farmakoterapii vždy velmi pečlivě zvažovat. Preferovány by měly být spíše změny životního stylu (pokud jsou možné), jinak hrozí nadužívání hypolipidemik.

Velká pozornost je věnována **významu HDL-C v odhadu rizika**. Riziko odečtené z tabulky SCORE podle celkového cholesterolu (T-C) nemusí odpovídat skutečnosti při snížení/zvýšení HDL-C. Tento problém řeší

nová doporučení v Příloze 1 pomocí samostatných tabulek SCORE pro hladiny HDL-C 0,8 mmol/l, 1,0 mmol/l, 1,4 mmol/l a 1,8 mmol/l. Výpočet rizika s použitím hodnoty HDL-C může být proveden též elektronicky na adrese **www.heartscore.com**. Málokdo ale asi bude pracovat s tolika verzemi tabulek; v klinické praxi proto může postačovat použití již existující varianty tabulky SCORE, která má na vodorovné ose poměr T-C/HDL-C. Týká se to především osob, u kterých je hraniční riziko kolem 5 %.

Laboratorní vyšetření lipidů a lipoproteinů

Preventivní vyšetření krevních lipidů (T-C, HDL-C, LDL-C, Tg) je i nadále doporučováno u dospělých mužů ≥ 40 let, u žen ≥ 50 let (nebo u časně postmenopauzálních žen i v mladším věku) a dále u skupin **populace se zvýšeným rizikem KV onemocnění**. K těm jsou nově zařazeni nemocní s chronickými zánětlivými autoimunitními onemocněními (revmatoidní artritida, psoriáza, systémový lupus erythematoses), nemocní léčení anti-retrovirovými léky a nemocní s chronickým renálním onemocněním.

Co se týče získání **hodnoty LDL-C**, v předchozích doporučeních byl preferován jeho výpočet, nyní jsou však výpočet a přímé měření LDL-C zrovnoprávněny a doporučení se přiklání spíše na stranu přímého měření (nová generace metod pro přímé stanovení LDL-C). Je-li to možné, má být odběr krve na krevní lipidy proveden nalačno, i když je lačnění nutné pouze pro stanovení Tg (a tím i pro výpočet LDL-C). Vyšetření Tg během dne (tedy ne nalačno) může být sice lepším ukazatelem rizika, zatím ale není jasné jak tento fakt v praxi využívat.

Doporučení konstatují, že základním vyšetřením zůstává měření T-C a LDL-C, protože: a) klinický prospěch z měření ostatních parametrů včetně apo B, non-HDL-C a různých indexů nebyl doposud jednoznačně prokázán; b) snižování KV mortality je vázáno na snížení T-C a LDL-C. Posuzování rizika podle T-C ale může být někdy zavádějící u žen (mají často vysoký HDL-C) a u metabolického syndromu (zde bývá snížený HDL-C). Z hlediska charakteristiky dyslipidémie před léčbou je proto doporučeno vyšetřovat i hodnoty HDL-C

a Tg, které upřesňují velikost rizika a jsou nápomocné při výběru léčby.

Co se týče využití **apo B** k odhadu rizika, nedávají tato doporučení jasné stanovisko. Apo B sice může dát lepší informaci o počtu aterogenních částic v krvi (především u osob s DM a MS) než LDL-C, nicméně data z různých studií, týkající se klinického využití apo B, jsou rozporná. Navíc apo B není zahrnut do algoritmů kalkulace rizika a v intervenčních studiích nebyl primárním cílem léčby. Co se týče **Lp(a)**, jeho měření není doporučeno ke screeningu rizika a má být zváženo pouze: a) u osob s vysokým rizikem; b) u osob se silnou RA aterosklerotickými onemocněními. Měření subfrakcí lipoproteinů (LDL, HDL) není doporučováno v žádné indikaci.

Cílové hodnoty lipidů a lipoproteinů

Primárním cílem léčby zůstává LDL-C, protože jeho snížení o 1 mmol/l je spjato se snížením KV mortality a morbidit o 22 %. U pacientů s velmi vysokým rizikem je cílem LDL-C $< 1,8$ mmol/l nebo alespoň jeho snížení o 50 % z výchozí hodnoty. Pro osoby ve vysokém riziku je cílem LDL-C $< 2,5$ mmol/l, u osob ve středním riziku má být zvážen cíl LDL-C $< 3,0$ mmol/l. Je ale na úsudek lékaře, aby nezařadil zbytečnou léčbu hypolipidemiky. Doporučení konstatují, že zatímco změny životního stylu mají vždy velmi důležitý a dlouhodobý vliv na zdraví, dlouhodobý přínos farmakoterapie pro nemocného je třeba zvažovat v kontextu jeho možných nežádoucích účinků.

Novinkou těchto doporučení je konstatování, že LDL-C jako cíl léčby může být nahrazen **apolipoproteinem B**. Ten může být dokonce lepším ukazatelem adekvátnosti terapie, než LDL-C. Navíc jeho stanovení je nyní zatíženo menší chybou, než stanovení LDL-C, především u osob se zvýšenými Tg. Cílová hodnota apo B pro osoby ve velmi vysokém riziku je stanovena $< 0,8$ g/l, pro osoby ve vysokém riziku $< 1,0$ g/l. Stanovení apo B má tedy význam především při posuzování účinku terapie (cíle léčby), zatímco jeho přínos pro odhad rizika je sporný. Cílové hodnoty **non-HDL-C** zůstávají nezměněny – jsou o 0,8 mmol/l vyšší, než cílové hodnoty LDL-C. Co se týče Tg a HDL-C je

konstatováno, že z klinických studií je zatím nedostatek důkazů pro to, že by jejich úprava dále snížila riziko KV komplikací, a proto zůstávají jen jako fakultativní cíl léčby. Jako cíl léčby není zatím doporučován hs-CRP, i když může být užitečný u osob ve vysokém riziku k lepší stratifikaci celkového rizika. Modifikace (zintenzivnění) již zavedené terapie podle sekundárních cílů léčby může být zvážena u osob ve velmi vysokém riziku, které již dosáhly cílového LDL-C.

Změny životního stylu v léčbě DLP (nefarmakologický přístup)

Poslední guidelines evropských společností pro léčbu DLP považují nefarmakologické postupy za **základ intervence u všech** a nezbytnou součást léčby i u pacientů indikovaných k farmakoterapii. Vybrané nové aspekty dietní a režimové intervence ve srovnání s českými doporučeními z roku 2007 budou komentovány níže.

Dieta: v textu doporučení EAS/ESC je detailně probrán vliv složek potravy na hladiny jednotlivých tříd lipoproteinů, velkou pozornost věnují rozboru významu tzv. funkčních potravin modifikujících lipoproteinové koncentrace. Nadále platí doporučení **omezení celkového příjmu tuků** na 25–35 % celkového energetického příjmu s důrazem na **náhradu nasycených tuků živočišného původu** (těch by mělo být do 7 % příjmu energie) tuky nenasycenými. Sacharidy mají tvořit 45–55 % celkové energetické spotřeby, přičemž jednoduché cukry by neměly být zastoupeny více jak 10 %. Z hlediska zhoršení inzulinové sensitivity a hypertriglyceridemie je nutné minimalizovat konzumaci potravin bohatých na **fruktózu** (typicky např. slazené nápoje). Naopak trvá důraz na zvýšení spotřeby **vlákniny**, jejíž denní konzumace by se měla pohybovat mezi 25–40 g. **Příjem cholesterolu** potravou by měl být limitován na méně než 300 mg denně. Ačkoli česká doporučení z roku 2007 uvádějí jako doporučenou hranici 200 mg/den, oba dokumenty se shodují, že odpověď na dietní cholesterol je velmi individuální a sledování množství saturovaných a trans-mastných kyselin má pro výslednou hladinu cholesterolu větší význam. Nezměnil se názor na konzumaci **alkoholu**, který v množství do 20–30 g denně pro muže a 10–20 g pro ženy může příznivě ovlivňovat koncentrace HDL-C

i KV riziko. U osob s hypertriglyceridemií ale i toto množství může zhoršit kontrolu metabolické poruchy.

Zvláštní pozornost věnují evropská guidelines potravinovým doplňkům a funkčním potravinám. Za vhodné považují zejména zvýšení spotřeby potravin obohacených **rostlinnými steroly**, jejichž příjem kolem 2 g denně snižuje hladiny celkového a LDL-C. Nadále platí požadavek na konzumaci alespoň 1 g vícenenasycených **mastných kyselin řady omega-3** u osob s manifestní komplikací aterosklerózy v anamnéze; vyšší dávky (2–3 g denně) lze využít v léčbě hypertriglyceridemie. Záměna živočišných bílkovin za rostlinné a zvýšení příjmu sojové bílkoviny má příznivý vliv na cholesterolémii.

Jedním z hlavních cílů dietní intervence zůstává i při snaze o ovlivnění DLP dosažení **redukce hmotnosti** u pacientů s nadváhou a obezitou. Zvláště u osob s metabolickým syndromem vede i malá změna hmotnosti o 5–10 % k významnému ovlivnění hladiny Tg i HDL-C.

Pohybová aktivita a další režimová opatření: podle očekávání se názor na kouření neliší od českých doporučení a nadále platí nutnost **ukončení/abstinence kouření** u všech nemocných. Zdůrazněna je i nezbytnost vyvarovat se expozici tabákovému kouři (pasivnímu kuřáctví). Oblast dalších režimových opatření není guidelines evropských společností blíže řešena a v plném rozsahu platí stávající česká doporučení. Z nich v souvislosti s režimovými opatřeními zasluhuje připomenutí otázky managementu stresu jako důležité součásti nefarmakologických postupů v léčbě DLP i nezbytného předpokladu pro jejich prosazení u nemocných.

Farmakoterapie DLP

Farmakoterapie DLP v doporučeních ESC/EAS z roku 2011 se významným způsobem neliší od našich posledních doporučení ČSAT z r. 2007.

Statiny (inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A reduktazy): zůstávají i nadále základem farmakoterapie DLP, protože významně snižují KV morbiditu a mortalitu v primární i sekundární prevenci a snižují potřebu koronárních revaskularizací. V dávkách, které snižují LDL-C

o 50 %, snižují progresi či dokonce mohou navodit mírnou regresi koronární aterosklerózy. Jsou všeobecně dobře tolerovány a závažné nežádoucí účinky jsou vzácné. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je myopatie, která extrémně vzácně může progredovat v rhabdomyolýzu a event. vést až k renálnímu selhání a úmrtí. Zvýšení hladiny kreatinkinázy (CK) je nejlepším, byť ne nepochybným, ukazatelem statiny indukované myopatie. Za závažné zvýšení CK, které je důvodem přerušování léčby, je považováno zvýšení nad 5násobek horní hranice normy, zjištěné při 2 měřeních. Myalgie (bez zvýšení CK) se vyskytuje u 5–10 % pacientů v klinické praxi. Tito pacienti mohou pokračovat v léčbě, pokud jsou jejich potíže tolerovatelné. Pokud ovšem myalgie progredují nebo nejsou tolerovány, je nutno léčbu ukončit. Je možné vyzkoušet snížení dávky statinu, změnu statinu či lékovou kombinaci s nižší dávkou statinu. Ke snížení nežádoucích účinků je možno též podávat statiny s delším biologickým poločasem jako atorvastatin nebo rosuvastatin ob den, či dokonce 2–3× týdně. Mezi faktory, které ovlivňují vznik těchto nežádoucích účinků, patří pokročilý věk, ženské pohlaví, porucha funkce jater a ledvin, perioperační období, hypotyreóza, systémová onemocnění, vyšší konzumace alkoholu a lékové interakce. Poškození jater při léčbě statiny, hodnocené hladinou alanin aminotransferázy (ALT), se vyskytuje v 0,5–2 % léčených pacientů a je závislé na dávce statinu. Za klinicky závažné je považováno zvýšení ALT > 3násobek horní hranice normy. Pokud přetrvává při dalších vyšetřeních, terapie statiny by měla být přerušena. Nedávno zjištěný častější výskyt diabetes mellitus u pacientů léčených statiny by neměl odradit od léčby těmito přípravky, neboť snížení rizika KV onemocnění významně převažuje možné nežádoucí účinky velmi malého zvýšení rizika výskytu diabetu.

Sekvestranty žlučových kyselin: jejich hypocholesterolemický účinek je podstatně nižší než u statinů (snížení LDL-C při nejvyšším dávkování o 18–25 %). Sekvestranty neovlivňují HDL-C a mírně zvyšují hladiny Tg. I když použití sekvestrantů žlučových kyselin v klinických studiích přispělo k průkazu efektivnosti snížení LDL-C

z hlediska snížení výskytu KV příhod, jejich použití je omezené pro špatnou snášenlivost. Colesevelam je lépe snášen než cholestyramin, zatím však není na našem trhu. V současnosti je u nás dostupný pouze cholestyramin na mimořádný dovoz.

Inhibitory vstřebávání cholesterolu (ezetimib): v monoterapii snižuje LDL-C o 15–22 % a v kombinaci se statiny snižuje aditivně LDL-C o dalších 15–20 %. Je velmi dobře snášen a jeho nejčastějšími nežádoucími účinky jsou mírné zvýšení jaterních enzymů a svalové bolesti. V randomizovaných klinických studiích nebyl v monoterapii dosud zkoušen, kombinace ezetimibu se statinem ve studii SHARP vedla k signifikantnímu 17 % snížení KV příhod ve srovnání s placebem u pacientů se závažným renálním onemocněním.

Kyselina nikotinová: ovlivňuje příznivě všechny hlavní lipoproteinové třídy: zvyšuje HDL-C až o 25 %, snižuje LDL-C o 15–18 % a Tg o 20–40 %. Jako jediné hypolipidemikum snižuje též Lp(a) o 30 %. Ve studii CDP podávání kyseliny nikotinové v monoterapii signifikantně snížilo výskyt hlavních koronárních příhod a po dalších 9 letech od skončení studie i celkovou a KV mortalitu. Hlavním nežádoucím účinkem kyseliny nikotinové je kožní flush, jehož výskyt byl příznivě ovlivněn v preparátu obsahujícím pozvolna se uvolňující formu kyseliny nikotinové (niacin ER) v kombinaci se selektivním inhibitoru receptoru prostaglandinu D2 laropiprantem. Další nežádoucí účinky kyseliny nikotinové zahrnují hyperurikémii, zvýšení jaterních enzymů (<1 %) a mírné zvýšení glykemie, které občas vyžaduje u diabetiků úpravu terapie diabetu. Kombinovaný preparát niacin ER/laropiprant byl zkoušen ve velké randomizované studii HPS2-THRIVE: pacientům s přítomností KV onemocnění léčených simvastatinem nebo kombinací simvastatin + ezetimib, jejichž průměrný LDL-C byl 2,0 mmol/l a HDL-C 1,0 mmol/l, byl přidán kombinovaný preparát niacin ER/laropiprant nebo placebo. V okamžiku přípravy tohoto stanoviska máme k dispozici první komentáře dosud nezveřejněných výsledků studie, z nichž vyplývá, že přidání niacinu nemělo u takovéto skupiny pacientů vliv na výskyt primárního sledovaného cíle. Naopak bylo provázáno vzestupem

počtu závažných (nefatálních) nežádoucích účinků. Na základě těchto výsledků bylo zahájeno stahování fixní kombinace niacin ER/laropiprant z trhu.

Jde tedy o druhou velkou studii s niacinem z poslední doby (spolu se studií AIM-HIGH), která u pacientů v sekundární prevenci KVO s LDL-C < 2 mmol/l neprokázala benefit přidání niacinu k léčbě statinem (resp. ke kombinaci statin + ezetimib). Použití niacinu zcela jistě bude přehodnoceno a teprve úplné zveřejnění výsledků studie HPS-THRIVE ukáže, zdali můžeme od této léčby očekávat nějaký přínos alespoň v určitých podskupinách pacientů.

Fibráty: jsou to agonisté PPAR- α receptorů, které výrazně snižují především hladiny Tg a mírně zvyšují HDL-C. Ve velkých randomizovaných klinických studiích (HHS, VA-HIT, BIP, FIELD) vedla monoterapie fibráty ke snížení nefatálního infarktu myokardu, při čemž největšího efektu bylo dosaženo ve skupině osob se současným zvýšením Tg a snížením HDL-C. Také studie ACCORD, která porovnávala kombinovanou léčbu simvastatin + fenofibrát se samotným simvastatinem, snížila výskyt KV příhod u diabetiků 2. typu pouze u pacientů se současným zvýšením Tg ($\geq 2,3$ mmol/l) a snížením HDL-C (<0,88 mmol/l). V žádné z výše uvedených fibrátových studií nebylo prokázáno snížení KV či celkové mortality a výsledky fibrátových studií jsou tedy méně přesvědčivé než výsledky studií statinových. Nejčastějšími nežádoucími účinky fibrátů jsou myopatie a zvýšení jaterních enzymů. Riziko myopatie je srovnatelné s monoterapií statiny a i kombinace statinu s fenofibrátem je relativně bezpečná. Fibráty mírně zvyšují hladiny kreatininu, což však neodráží zhoršení renálních funkcí (hodnoceno podle glomerulární filtrace). Naopak, fenofibrát ve studiích DAIS, FIELD a ACCORD vedl ke snížení progresu mikroalbuminurie, která je známkou poškození ledvin, i dalších mikrovaskulárních komplikací diabetu.

n-3 mastné kyseliny [kyselina eicosapentaenová (EPA) a docosahexaenová (DHA)]: v dávkách 2–4 g snižují hladiny Tg o ~ 30 %. V klinické studii u japonských pacientů s hypercholesterolemíí kombinace n-3 mastných kyselin

s malou dávkou statinu snížila výskyt KV příhod. Klinický efekt n-3 mastných kyselin se zdá být spíše v důsledku jejich nelipidových účinků.

Farmakoterapie u pacientů s hypercholesterolemíí

Lékem první volby jsou zde statiny. Klinický přínos je nezávislý na typu statinu, ale závisí především na velikosti snížení LDL-C. Vhodný statin proto vybíráme podle procentuálního snížení LDL-C potřebného k dosažení cílové hodnoty LDL-C (dle rizika KV onemocnění konkrétního pacienta). Úprava dávkování za účelem dosažení cílové hodnoty LDL-C je často nezbytná, neboť odezva na léčbu je individuální. Při výběru statinu a jeho dávkování je nutné též zohlednit současnou další farmakoterapii z hlediska možných interakcí a individuální snášenlivosti dávky či daného statinu. U vysoce rizikových osob, které nedosahují cílové hodnoty LDL-C, může být zvážena kombinovaná léčba statinu s ezetimibem nebo sekvestranty žlučových kyselin; bude-li se používat kombinace s kyselinou nikotinovou, bude pravděpodobně vyhrazena speciálním indikacím. Před zahájením kombinované léčby by však statiny měly být použity v nejvyšší tolerovatelné dávce. Při intoleranci statinů nebo při jejich kontraindikaci by mělo být zváženo podání sekvestrantů žlučových kyselin nebo kyseliny nikotinové. Ezetimib v monoterapii nebo v kombinaci se sekvestranty žlučových kyselin či s kyselinou nikotinovou může být při intoleranci statinů rovněž zvážen. U vysoce rizikových osob, jakou jsou jedinci s familiární hypercholesterolemíí, je možno použít i další kombinace, jako trojkombinaci statinu se sekvestrantem žlučových kyselin a ezetimibem, při intoleranci statinu pak ezetimib se sekvestrantem žlučových kyselin nebo ezetimib s kyselinou nikotinovou (jakkoli pro tento postup postrádáme důkazy z velkých klinických studií a postavení k. nikotinové bude pravděpodobně přehodnoceno).

Farmakoterapie u pacientů s hypertriglyceridemií

Farmakoterapie k ovlivnění rizika akutní pankreatitidy: Pacienti s hodnotami Tg > 10 mmol/l (někteří i s hodnotami Tg 5–10 mmol/l) jsou ohroženi především akutní

pankreatitidou. Zde jsou nutná především nefarmakologická opatření a lékem volby jsou fibráty v kombinaci s n-3 mastnými kyselinami; použití dosud doporučované kyseliny nikotinové v této indikaci se bude pravděpodobně měnit. U diabetiků je nutná úprava glykemie inzulínem. V akutních případech je možná aferéza.

Farmakoterapie k ovlivnění rizika aterosklerotických KV onemocnění:

i když role Tg jako rizikového faktoru KV onemocnění je nejistá, hodnoty lačných Tg < 1,7 mmol/l jsou žádoucí. Kombinace zvýšených Tg a nízkého HDL-C – tzv. aterogenní DLP – je častá u mnoha vysoce rizikových osob včetně diabetiků 2. typu a metabolického syndromu. Zhruba jedna třetina Evropanů má hladiny Tg > 1,7 mmol/l. I při normální hladině LDL-C mají tito jedinci vysoké KV riziko. Primárním cílem je zde dosáhnout cílovou hodnotu LDL-C (event. sekundárních cílových hodnot non-HDL-C a apo B), neboť důkazy o přínosu snížení hladin Tg jsou zatím slabé. Použití farmakoterapie ke snížení hladin Tg by proto mělo být zváženo pouze u vysoce rizikových jedinců s hladinami Tg > 2,3 mmol/l, pokud je nelze ovlivnit nefarmakologickými opatřeními. Lékem první volby ke snížení KV rizika a mírně zvýšených hladin Tg jsou statiny (vhodné použít statiny s vyšším hypolipidemickým potenciálem – atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin). Další farmakoterapie zahrnuje fibráty, kyselinu nikotinovou a n-3 mastné kyseliny v kombinaci se statiny nebo samostatně (kombinace statinu s fenofibrátem je bezpečná).

Farmakoterapie u pacientů s kombinovanou dyslipidémií

Primárním cílem zůstává dosažení cílové hodnoty LDL-C, případně vedlejších cílů (non-HDL-C a apoB) terapií statinem, jak je popsáno v předchozích odstavcích. Pokud trvá zvýšení hladin TG a/nebo nízká hladina HDL-C volíme kombinaci statinu s fibrátem ev. n-3 mastnými kyselinami; pozice dříve doporučené kyseliny nikotinové není aktuálně jasná (viz popis farmakoterapie u pacientů s hypertriglyceridemií).

Farmakoterapie k ovlivnění nízkých koncentrací HDL-C

Nízké koncentrace HDL-C, zejména

v oblasti velmi nízkých hladin HDL-C 0,66–1,17 mmol/l, představují silný a nezávislý ukazatel zvýšeného rizika KV onemocnění. Nicméně, zatím neexistují žádné přímé důkazy podporující předpoklad, že zvýšení hladin HDL-C vede ke snížení rizika KV onemocnění, neboť všechna hypolipidemika použitá v intervenčních studiích ovlivňovala i ostatní lipoproteinové třídy. K ovlivnění nízkých koncentrací HDL-C je v současnosti nejúčinnější kyselina nikotinová, nad jejímž použití visí aktuálně velký otazník (viz výše). Podání statinů a fibrátů za účelem zvýšení hladin HDL-C může být rovněž zváženo; jejich účinek na HDL-C je však relativně malý a v dlouhodobých studiích většinou srovnatelný.

Léčba DLP ve specifických skupinách pacientů

Specifické aspekty léčby DLP ve vybraných skupinách pacientů uvádějí guidelines EAS/ESC ve zvláštní kapitole, jejichž hlavní závěry jsou shrnuty níže.

Léčba DLP u žen: pravidla indikace hypolipidemické farmakoterapie jsou stejná pro muže i ženy; stejné jsou i cílové hodnoty léčby. Toto platí v primární i sekundární prevenci, v obou případech statiny představují léky volby nejen k ovlivnění DLP ale zejména ke snížení KV rizika. Farmakoterapie nemá být zahajována u žen plánujících těhotenství, těhotných nebo kojících.

Léčba DLP u starších nemocných: u nemocných v sekundární prevenci platí stejná doporučení pro indikaci léčby i stejné cílové hodnoty jako pro mladší věkové kategorie. S ohledem na komorbiditu a častou nutnost konkomitanti medikace se doporučuje zahajovat léčbu nízkou dávkou a postupně ji titrovat. V primární prevenci má být farmakologická léčba zvážena u osob s alespoň jedním dalším významným rizikovým faktorem KV onemocnění kromě věku. U osob nad 80–85 let není k dispozici dostatek přesvědčivých důkazů a léčba má být vedena individuálně.

Léčba DLP u diabetiků: u diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií je indikován statin k dosažení alespoň 30 % poklesu LDL-C ve srovnání s výchozí hodnotou. Diabetici 2. typu s manifestním KV onemocněním, onemocněním ledvin, starší 40 let, nositelé alespoň

jednoho dalšího rizikového faktoru a/nebo ti se známkami poškození cílových orgánů mají být léčeni statinem k cílové hodnotě LDL-C < 1,8 mmol/l. U ostatních diabetiků 2. typu v primární prevenci zůstává cílem dosažení hladiny LDL-C < 2,5 mmol/l. Založení léčby diabetiků na statinech vyplývá z rozsáhlé dokumentace účinků této skupiny léčiv v této skupině nemocných a požadavek na dosažení velmi nízkých hladin LDL-C u vysoce rizikových diabetiků je oprávněný. Na druhé straně připomeňme, že diabetik 2. typu má často elevaci Tg a/nebo snížení koncentrace HDL-C a může profitovat z kombinací hypolipidemické léčby.

Léčba pacientů s renálním onemocněním: renální onemocnění se poprvé v doporučeních EAS/ESC uvádí jako rizikový ekvivalent ICHS. Česká doporučení z roku 2007 klasifikovala nemocné s nefropatií jako vysoce rizikové. Proto hlavním cílem intervence DLP zůstává i nemocných s CKD (chronic kidney disease) snížení LDL-C. Statiny by měly být zváženy ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace, zmírnění proteinurie a snížení celkového KV rizika. Cílovou hodnotou LDL-C pro nemocné s CKD 1.–3. stupně je 2,5 mmol/l, u pacientů s eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m² usilujeme o dosažení hodnoty LDL-C < 1,8 mmol/l.

Léčba nemocných s periferní aterosklerózou: nemocní s periferní aterosklerózou (aterosklerotické postižení karotid, ischemická choroba dolních končetin, aneurysma abdominální aorty) představují populaci s velmi vysokým rizikem. Statiny jsou léky volby ke zpomalení progresu karotické aterosklerózy i k prevenci zvětšování aneurysmatu abdominální aorty.

Léčba pacientů se zvýšeným rizikem CMP nebo po prodělané TIA/CMP: u nemocných po TIA nebo ischemické CMP jiné než kardioembolizační etiologie je doporučeno podávání statinu. V takových situacích klasifikujeme léčeného jako velmi vysoce rizikového a usilujeme o dosažení cílové hodnoty LDL < 1,8 mmol/l. V primární prevenci u nemocného s vysokým rizikem ischemické CMP doporučují guidelines rovněž statinovou terapii k dosažení cíle LDL-C podle aktuálního celkového rizika pacienta.

Je zřejmé, že lékem první volby pro

většinu specifických skupin pacientů zůstává, tak jako u ostatních pacientů, statin. Je tomu tak mimo jiné proto, že statiny mají důkazy potvrzující jejich účinnost i bezpečnost i ve vyjmenovaných populačních skupinách. Statin by měl tvořit základ hypolipidemické farmakologické intervence, ale v řadě případů jej bude třeba doplnit dalším léčivem k dosažení cílové hodnoty (T-C nebo LDL-C), či k modifikaci markerů rizika – Tg a HDL-C.

Laboratorní monitorování pacientů léčených hypolipidemikou

Tato část je pouze konsensem odborníků, protože zde existuje jen omezené množství dat z klinických studií.

Krevní lipidy: po zahájení léčby statiny (nebo při zvýšení jejich dávky)

by mělo být provedeno jejich měření za 6–8 týdnů. Kontrola při léčbě fibráty či při změně životního stylu má být později, protože změny laboratorních ukazatelů jsou pomalejší. Pro další monitorování léčby pak stačí kontroly za 6–12 měsíců.

Bezpečnostní parametry: CK a ALT má být vyšetřeno před nasazením statinů s cílem identifikovat pacienty, u kterých jsou statiny kontraindikovány. Pravidelné stanovení CK při léčbě není doporučováno s výjimkou osob s vysokým rizikem myopatie (velmi vysoký věk s komorbiditami, předchozí svalová symptomatologie, riziko lékových interakcí) s frekvencí 6–12 měsíců. Další indikací jsou samozřejmě svalové bolesti nebo svalová slabost. Za závažné zvýšení CK, které je důvodem přerušení léčby považujeme vzestup nad pětinašobek

horní hranice normy, potvrzený dvěma po sobě jdoucími měřeními. Při zvýšení AST, ALT nad trojnásobek horního limitu je třeba myslet v první řadě na abusus alkoholu či steatotické onemocnění jater a teprve při přetrvávání uvedených hodnot při opakovaných kontrolách by měly být statiny vysazeny. Mohou však být znovu s opatrností nasazeny po normalizaci jaterních testů. Sumarizace hlavních bodů, týkajících se laboratorních vyšetření při léčbě DLP, je v tabulce 33 originálního textu.

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN
Praha
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
E-mail: michal.vrablik@lf1.cuni.cz

LITERATURA

1. Catapano AL, Reiner Z, Backer GD et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
2. Vavřková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitřní Lék* 2007; 53(2):181-197.
3. Perk J, Backer GD, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(4):585-667.

Lékové interakce statinů

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

*Oddělení klinické biochemie, Mezinárodní centrum klinického výzkumu a FN u sv. Anny v Brně
II. interní klinika LF MU Brno*

SOUHRN

Interakce statinů s jinými léky mohou vyvolat klinický obraz intolerance a nežádoucích účinků statinů, především myalgie a myopatie. Podstatou je většinou zpomalení degradace a/nebo eliminace statinu z organismu účinkem jiného léku. Největší riziko interakcí je u simvastatinu a lovastatinu, které jsou metabolizovány výlučně systémem cytochromu P450 3A4. Méně interakcí má fluvastatin a atorvastatin, nejméně pak rosuvastatin a pravastatin. Příkladem léků, které mohou nejčastěji vyvolat interakce s některými statiny, jsou makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, antivirotika ze skupiny inhibitorů proteáz, některá antihypertenziva ze skupiny blokátorů kalciových kanálů, amiodaron a cyklosporin. U pacientů kteří užívají statiny je proto nutné vždy sledovat i další předepisovanou medikaci a při rizikových kombinacích léků raději změnit statin s rizikem interakce za jiný bezpečnější. Vždy je v těchto situacích doporučeno monitorovat ev. nežádoucí účinky statinů.

Úvod

Hypolipidemia ze skupiny statinů se staly v posledních několika letech jedním z nejvíce předepisovaných léků. Jsou indikovány ke snížení LDL-cholesterolu u osob ve vysokém riziku kardiovaskulárních příhod jak v primární, tak i v sekundární prevenci. V roce 2010 bylo předepsáno téměř 334 milionů DDD (doporučených denních dávek) léků ovlivňujících hladinu krevních lipidů, z toho většinu tvořily statiny.[1] Současně s tím, jak se jejich používání rozšiřuje na stále větší část populace, se zvyšuje také riziko jejich lékových interakcí a tím i riziko vzniku nežádoucích účinků. Podle výsledků metaanalýzy klinických intervenčních studií jsou statiny léky velmi bezpečné.[2] Současně je ale třeba konstatovat, že i když byl výskyt myopatie v intervenčních studiích se statiny velmi nízký a obvykle se nelišil od skupiny placebové[3,4], ve studiích observačních byl výskyt myopatie po statinech mnohem větší a dosahoval někdy až 5–10 % léčené populace.[5,6] Vysvětlením může být skutečnost, že do intervenčních studií se statiny byla zařazována jen velmi selektovaná část populace a zařazování nebyli pacienti se zvýšeným rizikem myopatie včetně těch, kteří užívali léky s rizikem interakcí. Kromě toho byla v klinických studiích dokumentována pouze myopatie, definovaná jako opakovaně potvrzený vzestup CK na více

než desetinásobek normy spojený se svalovou bolestí. Taková myopatie je ale poměrně vzácná. Mírné formy myopatie, které jsou častější, v těchto studiích dokumentovány nebyly.[7]

Riziko lékových interakcí a tím i riziko nežádoucích účinků statinů se v klinické praxi zvyšuje především u nemocných v sekundární prevenci KVO a u osob s dalšími přidruženými onemocněními, kteří užívají současně se statiny dlouhodobě i další léky, jako jsou některá antihypertenziva, antiarytmika, antikoagulancia či imunosupresiva. Největší riziko je u polymorbidních nemocných, užívajících velké množství jiných léků.

Typy lékových interakcí se statiny

1. Zvýšení hladiny statinu jako důsledek podávání jiného léku. Může to být způsobeno např. zvýšením resorpce, zpomalením degradace, nebo zpomalením eliminace statinu. Klinicky se projeví jako zhoršená tolerance, intolerance nebo nežádoucí účinky statinu, laboratorně také jako zvýšený účinek statinu na LDL-cholesterol.

2. Snížení hladiny statinu jako důsledek podávání jiného léku. Mechanismus vzniku je opačný než v předchozím případě - tedy omezení resorpce, urychlení degradace nebo eliminace statinu z organismu. Tato interakce se neprojeví klinicky, ale laboratorně zjišťujeme nedostatečný účinek statinu,

resp. jeho zdánlivá neúčinnost na snížení LDL-cholesterolu. Tento typ interakce je méně častý a nebývá rizikový, pokud nepočítáme riziko kardiovaskulárních komplikací v důsledku nedostatečného poklesu LDL-cholesterolu.

Riziko interakcí se mezi jednotlivými statiny liší a v dalším textu budou diskutovány interakce pouze těch statinů, které jsou v současné době na trhu v ČR: lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pravastatin a rosuvastatin. Text článku se netýká pitavastatinu, který na trhu ČR není k dispozici a cerivastatinu, jehož výroba byla zrušena.

Faktory ovlivňující vznik lékových interakcí se statiny

Pro vznik lékových interakcí je velmi důležitý způsob, jakým je statin resorbován, transportován a eliminován (*Tabulka 1*). Pro metabolismus/degradaci většiny statinů je klíčový systém cytochromu P450 (CYP450), pro transport statinů přes buněčné membrány jsou důležité membránové transportní systémy, především organické anion transportující polypeptidy (OATP) a multidrug resistance proteins (MRP).[8–10] Dalšími faktory, ovlivňujícími riziko interakcí je např. biologická dostupnost statinů a jejich lipofilita/hydrofilita (*Tabulka 1*). Značný význam mohou mít i některé genetické polymorfismy CYP450 a transportních proteinů.

1. Systém CYP450: tento enzymatický systém degraduje/metabolizuje velké množství endogenních i exogenních substrátů a také více než polovinu všech existujících léků.[11] Jsou jím metabolizovány především lipofilní statiny - simvastatin a lovastatin, dále pak atorvastatin a fluvastatin. Naproti tomu hydrofilní rosuvastatin a pravastatin tímto systémem metabolizovány nejsou (nebo jen zcela minimálně) a jsou vylučovány převážně v nezměněné podobě (pravastatin je částečně metabolizován sulfatací[12]). CYP450 má řadu izoenzymů, na metabolismu statinů se podílejí především dva z nich: 3A4 a 2C9. Izoenzymem 3A4 je metabolizován simvastatin a lovastatin a asi ze 20 % také atorvastatin, izoenzymem 2C9 je metabolizován fluvastatin a ve velmi malé míře (asi 10 %) i rosuvastatin.[13, 14] Pokud je příslušný izoenzym CYP450 některými jinými léky inhibován, dochází ke zpomalení degradace statinu se zvýšením jeho hladiny v krvi.[15] Příkladem inhibitorů 3A4 je např. amidaron, některé blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem), většina makrolidových antibiotik nebo „azolových“ antimykotik.[10] Inhibitorem izoenzymu 2C9 je například flukonazol a ketokonazol.[16] Jiné léky mohou

P-glykoprotein, MRAP (multidrug resistance associated protein) a další [8,9,15] (Tabulka 1). Oba systémy jsou aktivní nejen v hepatocytech, ale také v enterocytech, v ledvinách, plicní tkáni i dalších orgánech [20]. Transportní proteiny ze skupiny OATP zprostředkují především influx látek do buněk, zatímco proteiny ze skupiny MRP, MRAP či P-glykoprotein zprostředkují efflux látek či metabolitů přes buněčnou membránu.[9,20]

Systém OATP1B1 má zásadním význam pro transport a eliminaci hydrofilních statinů, které nemohou vstupovat do buněk difúzí jako ostatní lipofilní statiny.[21] Bylo však prokázáno, že OATP1B1 transportuje v určité míře i ostatní lipofilní statiny a podílí se tedy na transportu prakticky všech statinů. Klíčový je však pro transport (a eliminaci) hydrofilního rosuvastatinu a také pravastatinu.[8,15,22]

Významným transportním systémem pro efflux statinů a jejich metabolitů z hepatocytů do žluče je skupina transportérů označovaných jako MRP, ke kterým patří například P-glykoprotein.[23,24]

Jak inhibitory transportních proteinů, tak i jejich induktory, významně ovlivňují rychlost eliminace statinů

3. Biologická dostupnost statinů po perorálním podání (Tabulka 1): Nejvyšší biologickou dostupnost mají fluvastatin a rosuvastatin[15], nejnižší silně lipofilní simvastatin a lovastatin (do 5 %). Velmi nízká biologická dostupnost simvastatinu a lovastatinu je způsobena tím, že tyto statiny jsou degradovány a eliminovány systémem cytochromu CYP450 3A4 a P-glykoproteinu již v enterocytech.[15] To přispívá ke zvýšenému riziku interakcí simvastatinu a lovastatinu: inhibice jejich degradace CYP450 a inhibice jejich effluxu P-glykoproteinem při interferenci s některými jinými léky vede ke zvýšení jejich hladiny v krvi dvěma mechanismy současně: zvýšením jejich biologické dostupnosti (snížená degradace v tenkém střevě) a snížením jejich biodegradace a eliminace v játrech.

4. Genetické vlivy: Riziko interakcí mohou ovlivnit polymorfismy v CYP450 a v transportních proteinech. Polymorfismy CYP450, které ovlivňují významným způsobem rychlost metabolismu statinů, byly prokázány u pouze u izoenzymu 2C9, nebyly prokázány u izoenzymu 3A4.[28] Genetické polymorfismy CYP450 2C9 tedy mohou měnit riziko lékových interakcí u fluvastatinu, který je tímto izoenzymem degradován.

Tab. 1: Farmakokinetické vlastnosti statinů [10,15]

	Lovastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Pravastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
Biologická dostupnost (%)	5	5	30	18	12	20
Lipofilita	Ano	Ano	Ano	Ne	Ano	Ne
Vazba na proteiny (%)	> 98	95	> 98	50	> 98	90
Metabolizmus	CYP450 3A4	CYP450 3A4	CYP450 2C9	Sulfatace	CYP450 3A4 (asi 20 %)	CYP450 3A4 (asi 10 %)
Metabolity	Aktivní	Aktivní	Inaktivní	Inaktivní	Aktivní	+/-
Transportní proteiny	Ano	Ano	Ne	+/-	Ano	Ano
T 1/2 (hod)	2-5	2-5	1-4	1-3	7-20	20
Exkrece močí (%)	10	13	5	20	2	10
Exkrece stolicí (%)	83	58	90	71	70	90

naopak systém CYP450 indukovat a urychlovat tak degradaci statinů. Snižuje se tak jejich hladina v krvi a snižuje se také jejich účinnost. Příkladem aktivátorů CYP450 je např. fenytoin, rifampicin, troglitazon, nebo karbamazepin.[17–19]

2. Membránové transportní proteiny: transportují širokou škálu endogenních látek i xenobiotik přes buněčné membrány. V transportu statinů se uplatňují především proteiny ze skupiny OATP (především podskupina OATP1B1), dále MRP (multidrug resistance proteins),

z organismu. Jejich velmi silným inhibitorem je cyklosporin, k dalším inhibitorům patří například itrakonazol, ketokonazol, digoxin, verapamil, chinidin a také většina makrolidových antibiotik a antivirotik ze skupiny inhibitorů proteáz. Tyto léky tak zvýší hladinu statinů a/nebo zpomalit rychlost jejich eliminace a tím zvýší riziko nežádoucích účinků.

K induktorům transportních proteinů patří např. dexamethazon nebo rifampicin, které mohou účinek statinů snížit.[10,22,25–27]

Hladina fluvastatinu v krvi tak mohou být zvýšeny u osob, u kterých je z důvodu genetického polymorfismu aktivita CYP450 2C9 snížena. Přidají-li se k tomu jiné léky, které CYP450 2C9 dále inhibují, zvyšuje se riziko vzniku nežádoucích účinků. Na druhé straně je však riziko nežádoucích účinků u fluvastatinu zmírněno skutečností, že fluvastatin má poměrně velkou terapeutickou šíři. Významným způsobem mohou ovlivňovat riziko interakcí se statiny také genové polymorfismy transportního systému OATP a P-glykoproteinu.[22,29,30]

Nejvýznamnější lékové interakce statinů:

Makrolidová antibiotika

Silnými inhibitory CYP450 3A4 jsou klarithromycin, telithromycin a erythromycin, které mohou zvýšit AUC simvastatinu 4–12×, slabším inhibitem je roxithromycin, nevýznamná je většinou interakce s azithromycinem.[31,32] Největší riziko myopatie přináší kombinace těchto antibiotik se simvastatinem a lovastatinem, menší je riziko při kombinaci s atorvastatinem.[10,33,34] Kombinace simvastatinu a lovastatinu s klarithromycinem, telithromycinem a erythromycinem by neměla být podávána, atorvastatin lze podávat do max. dávky 10–20 mg/den.[35,36] Klarithromycin má také významnou interakci s pravastatinem, pravděpodobně na úrovni OATP.[15] Pokud pacient užívá simvastatin či lovastatin a je nutné nasadit uvedená antibiotika, je nutné tyto statiny na přechodnou dobu vysadit nebo převést nemocného na fluvastatin nebo rosuvastatin, u kterých interakce s makrolidovými antibiotiky nejsou očekávány. Podat lze i pravastatin (mimo kombinace s klarithromycinem). Je však vždy doporučeno monitorování event. nežádoucích účinků.

Antimykotika ze skupiny „azolů“:

Silnými inhibitory CYP450 3A4 jsou ketokonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol.[37, 38] Tato antimykotika navíc inhibují částečně i některé transportní membránové proteiny. Slabším inhibitem izoenzymu 3A4 je flukonazol, ten však inhibuje významně izoenzym 2C9.[39] Nejrizikovější jsou kombinace uvedených antimykotik se simvastatinem a lovastatinem, které by neměly být vůbec podávány.[33,35] Opatrnosti je třeba i při kombinaci flukonazolu s fluvastatinem.[31,35,39] Méně riziková je kombinace těchto antimykotik s atorvastatinem, který lze v případě nutnosti podávat v nízkých dávkách.[35] Relativně bezpečná je kombinace azolových antimykotik s rosuvastatinem a pravastatinem. S výjimkou rosuvastatinu, pravastatinu (a částečně i fluvastatinu) je proto lépe na dobu užívání azolových antimykotik statiny vysadit.

Antihypertenziva ze skupiny blokátorů kalciových kanálů

Relativně silnými inhibitory jak CYP450 3A4, tak i transportního membránového P-glykoproteinu, jsou diltiazem a verapamil, slabším inhibitorem je amlodipin.[26,31,40,41] Riziková je jejich kombinace především s lovastatinem a simvastatinem, u atorvastatinu je riziko podstatně menší.[16,42] Užívá-li pacient diltiazem nebo verapamil, neměl by současně dostávat simvastatin v dávce vyšší než 10–20 mg/den a lovastatin max. 40 mg.[35] Při léčbě Amlodipinem by denní dávka simvastatinu neměla překročit 40 mg.[43] Atorvastatin není kontraindikován, neměl by se ale podávat v maximální dávce. Vždy je nutné pravidelné monitorování nežádoucích účinků statinů. Musí-li nemocný užívat některý z výše uvedených blokátorů Ca kanálů současně se statiny, je lépe ho převést na fluvastatin nebo rosuvastatin.

Amiodaron

Toto antiarytmikum je relativně silným inhibitorem CYP450 3A4, částečně i 2C9.[7,44] Největší riziko přináší jeho kombinace se simvastatinem a lovastatinem a při této kombinaci by neměla být překročena dávka 10–20 mg simvastatinu nebo 20–40 mg lovastatinu.[31,35] Atorvastatin i fluvastatin s amiodaronem podávat lze, je ale třeba pravidelně monitorovat event. nežádoucí účinky.[43] Bezpečná je zřejmě kombinace amiodaronu s rosuvastatinem a pravastatinem.

Cyklosporin A

Toto imunosupresivum jednak zvyšuje hladinu LDL-cholesterolu, jednak interferuje s metabolismem statinů prakticky na všech metabolických cestách. Je inhibitorem CYP450 3A4 i transportních proteinů OATPB, MRP, MDR, P-GP.[45–48] Protože je velmi silným inhibitorem membránového transportéru OATPB1, který je klíčový pro eliminaci rosuvastatinu a pravastatinu, je nejzávažnější interakce cyklosporinu s těmito statiny. Kombinace cyklosporinu s rosuvastatinem je kontraindikována, v nutných případech lze podávat rosuvastatin v dávce max. 5 mg/den.[35] Riziková je i kombinace s pravastatinem.[10] Simvastatin a atorvastatin by neměly

být podávány k cyklosporinu v dávce vyšší než 10 mg/den, lovastatin max. 20 mg/den.[35] Relativně bezpečným statinem do kombinace s cyklosporinem je pravděpodobně fluvastatin.[37,49] Pokud nemocný nevystačí s malou dávkou statinů, je vhodné přejít (je-li to možné) z cyklosporinu na jiné imunosupresivum (např. na tacrolimus nebo sirolimus) které nezvyšují LDL-cholesterol.[50]

Antivirotika ze skupiny inhibitorů proteáz

Prakticky všechny inhibitory proteáz (ritonavir, lopinavir, atazanavir, saquinavir, indinavir, darunavir, nelfinavir, fosamprenavir a další) jsou velmi silnými inhibitory CYP450 3A4. Navíc je většina z uvedených antivirotik současně i inhibitory transportních proteinů OATPB1 a MDR.[44,51–53] Simvastatin a lovastatin jsou u nemocných užívajícími tato antivirotika kontraindikována, atorvastatin je kontraindikován v dávkách nad 10 mg, stejně tak i rosuvastatin.[31, 35, 52, 54] Fluvastatin je u nemocných užívajících inhibitory proteáz relativně nejbezpečnějším statinem, i zde je však nutné pečlivé monitorování nežádoucích účinků.[48] Relativně bezpečný by měl být i pravastatin, byla ale popsána jeho interakce s darunavirem. Při podávání kombinaci více antivirotik by raději neměly být podávány žádné statiny.

Kyselina fusidová

Kontraindikováno je celkové podání tohoto antibiotika se simvastatinem (interference na CYP450 3A4) a také s atorvastatinem (nejasný mechanismus interakce). Tato látka ale ovlivňuje i jiné metabolické cesty (např. glukuronidaci) některých dalších léků. Pokud je podávána kyselina fusidová pouze lokálně, není třeba dávkování statinů nijak měnit.[31,55,56]

Omeprazol, cimetidin

Omeprazol je slabým inhibitorem CYP450 2C9, cimetidin je slabším inhibitorem izoenzymu 3A4. V kombinaci s jinými inhibitory mohou tyto léky přispívat k riziku lékových interakcí a myopatie i když samy o sobě většinou vznik nežádoucích účinků nevyvolávají.[10, 33]

Warfarin

Mechanismus interakce warfarinu se statiny není přesně znám, může jít o interferenci na CYP 450 3A4 i 2C9. [7,57, 58] Navíc Warfarin je v krvi vázán na albumin, podobně jako statiny (ty jsou vázány z více než 90 %). Není vyloučeno, že by statiny mohly warfarin z vazby na albumin částečně vytěsnit a zvýšit tak jeho biologickou dostupnost. Interakce statinů s warfarinem není závažná, je však doporučeno kontrolovat protrombinový čas, jsou-li statiny nasazovány nemocným, kteří užívají warfarin.

Perorální kontraceptiva

Podávání atorvastatinu vede ke zvýšení koncentrace ethinylestradiolu a norethisteronu, podávání rosuvastatinu zvyšuje významně koncentraci ethinylestradiolu a norgestrelu, pravděpodobně ovlivněním transportéru OATP1. [8] Klinický význam této interakce není zatím znám.

Interakce, které snižují účinnost statinů

K lékům, které jsou induktory CYP450 3A4 a snižují tak účinek simvastatinu, lovastatinu a částečně i atorvastatinu, patří např. rifampicin, karbamazepin, barbituráty, topiramát, kortikoidy, pioglitazon ale také např. extrakt

z třezalky nebo antiretrovirotikum efavirenz. [15,19,31,64– 66] Induktorem isoenzymu CYP450 2C9 je např. fenytoin nebo rifampicin, které snižují účinnost fluvastatinu. [15,67] Tyto léky urychlují odbourávání a tedy i eliminaci statinů metabolizovaných příslušným isoenzymem CYP450. Rifampicin a karbamazepin indukují navíc i membránové transportní proteiny (OATP, MDR, MRP) a snižují tak i účinek rosuvastatinu a pravastatinu. [15]

Jiné interakce statinů

Grapefruit, pomelo

Šťáva z tohoto ovoce obsahuje inhibitor CYP450 3A4. Pacienti užívající simvastatin a lovastatin, ale také atorvastatin, by se měli konzumace tohoto ovoce a šťávy z něj vyvarovat. [37,39,53] U fluvastatinu, pravastatinu ani rosuvastatinu žádná interference nehrozí.

Alkohol

Za výskytem myalgií myopatie či elevace CK u nemocných na statinech nemusí stát pouze lékové interakce, ale také zvýšená konzumace alkoholu. Alkohol ve vyšších dávkách může sám o sobě vyvolat myopatii a dokonce i rhabdomyolýzu. [59–61] Přesný mechanismus účinku není znám, nicméně alkohol i jeho metabolit (acetaldehyd) inhibují

v myocytech proteosyntézu a poškozují kontraktilní i nekontraktilní elementy myocytů. Objevují se svalové bolesti a také úbytek svalové hmoty. [61,62] Při abúzu alkoholu souběžně s léčbou statiny se riziko myopatie zvyšuje. [63] Anamnestické údaje stran konzumace alkoholu jsou ale většinou nespolehlivé a při podezření na tuto etiologii je vhodné vzít v úvahu i příslušné laboratorní markery abúzu alkoholu.

Závěr

Lékové interakce stojí pravděpodobně za velkou částí intolerance a/nebo nežádoucích účinků statinů. Se stále se rozšiřující preskripcí statinů je proto třeba na jejich možné interakce myslet a věnovat jim pozornost. Při předpisu statinů je velmi žádoucí pečlivě odebrat farmakologickou anamnézu a znát druh i dávkování ostatních léků, které nemocný užívá. Naopak užívá-li nemocný dlouhodobě statin, je třeba před předpisem dalších léků vždy zvážit, zda nebude hrozit riziko interakcí. U nemocných, kteří užívají více léků, je lépe při výběru statinu preferovat ty statiny, které mají menší riziko interakcí: fluvastatin, rosuvastatin, pravastatin, ev. atorvastatin. Myslet je ale třeba i na to, že za myalgiemi či myopatií u nemocných na statinech může stát také abúzus alkoholu.

LITERATURA

- Spotřeba léčiv za rok 2010: C10. MV – AISLP, verze 2011.2 – 1.4.2011.
- Kashani A., Phillips CO., Foody JM., et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788–97.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- LaRosa JC., Grundy SM., Waters DD., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
- Nichols GA., Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225. *Clin Ther* 2007;29:1761–70.
- Bruckert E., Hayem G., Dejager S., Yau C., Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–14.
- Rallidis LS., Fountoulaki K., Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol* 2012;159:169–76.
- Niemi M., Pasanen MK., Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011;63:157–81.
- Kim RB. Transporters and xenobiotic disposition. *Toxicology* 2002;181–182:291–7.
- Bellosta S., Paoletti R., Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109(Suppl 1):III50–7.
- Thummel KE., Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:389–430.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117–26.
- Corsini A., Bellosta S., Baetta R., et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413–428.
- White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol* 2002;42:963–970.
- Neuvonen PJ., Niemi M., Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565–81.
- Kantola T., Kivistö KT., Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:177–182.
- Murphy MJ., Dominiczak MH. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. *Postgrad Med J* 1999;75:359–360.
- Lin JC., Ito MK. A drug interaction between troglitazone and simvastatin. *Diabetes Care* 1999;22:2104–2105.
- Kyrklund C., Backman JT., Kivistö KT., et al. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:592–597.

20. Mikkaichi T., Suzuki T., Tanemoto M., Ito S., Abe T. The organic anion transporter (OATP) family. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004;19:171-9.
21. Sirtori CR. Tissue selectivity of hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors. *Pharmacol Ther* 1993;60:431-59.
22. Shitara Y., Maeda K., Ikejiri K., Yoshida K., Horie T., Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm Drug Dispos* 2013;34:45-78.
23. Ayrton A., Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. *Xenobiotica*. 2001;31:469-497.
24. Ficková D., Vlček J., Topinková E. Role P-glykoproteinového transportu v klinicky významných lékových interakcích. *Remedia* 2002;12(3): 207-13.
25. Bizzaro N., Bagolin E., Milani L., et al. Massive rhabdomyolysis and simvastatin [letter]. *Clin Chem*. 1992;38:1504.
26. Choi DH., Chung JH., Choi JS. Pharmacokinetics interaction between oral lovastatin and verapamil in healthy subjects: role of P-glycoprotein inhibition by lovastatin. *Eur J Pharmacol* 2010;66: 285-290.
27. Hirano M., Maeda K., Hayashi H., Kusuha H., Sugiyama Y. Bile salt export pump (BSEP/ABCB11) can transport a nonbile acid substrate, pravastatin. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:876-82.
28. Kusama M., Maeda K., Chiba K., Aoyama A., Sugiyama Y. Prediction of the effects of genetic polymorphism on the pharmacokinetics of CYP2C9 substrates from in vitro data. *Pharm Res* 2009;26:822-835.
29. Ieiri I., Higuchi S., Sugiyama Y. Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:703-729.
30. Nakanishi T., Tamai I. Genetic polymorphisms of OATP transporters and their impact on intestinal absorption and hepatic disposition of drugs. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012;27:106-121.
31. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions, pocket companion*. 1. vyd. London: Pharmaceutical Press, 2010, 495 s.
32. Jacobson TA. Comparative interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004;94:1140-6.
33. Saito M., Hirata-Koizumi M., Urano T., Miyake S., Hasegawa R. A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how such interactions are reflected in package inserts in Japan. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:21-37.
34. Amsden GW., Kuye O., Wei GC. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:444-9.
35. www.sukl.cz, databáze léků, 2013.
36. Doseděl M., Vlček J., Malý J. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. *Remedia* 2011;21(5):392-396.
37. Neuvonen PJ., Kantola T., Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:332-41.
38. Kivistö KT., Kantola T., Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:49-53.
39. Kantola T., Backman JT., Niemi M., Kivistö KT., Neuvonen PJ. Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:225-9.
40. Nishio S., Watanabe H., Kosuge K., et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res* 2005;28:223-227.
41. Watanabe H., Kosuge K., Nishio S., Yamada H., Uchida S., Satoh H., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci* 2004;76:281-92.
42. Azie NE., Brater DC., Becker PA., et al. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64: 369-377.
43. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village., Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
44. Roten L., Schoenenberger RA., Krahenbuhl S., Schlienger RG. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother* 2004;38:978-81.
45. Rao US., Scarborough GA. Direct demonstration of high affinity interactions of immunosuppressant drugs with the drug binding site of the human P-glycoprotein. *Mol Pharmacol* 1994;45:773-6.
46. Combalbert J., Fabre I., Fabre G., Dalet I., Derancourt J., Cano JP, et al. Metabolism of cyclosporin A. IV. Purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of P450IIIa gene subfamily. *Drug Metab Dispos* 1989;17:197-207.
47. Kajosaari LI., Niemi M., Neuvonen M., Laitila J., Neuvonen PJ., Backman JT. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:388-99.
48. Lemahieu WPD., Hermann M., Åsberg A., Verbeke K., Holdaas H., Vanrenterghem Y., et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. *Am J Transplant* 2005;5:2236-43.
49. Åsberg A. Interactions between cyclosporin and lipidlowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367-78. Aberg JA. Lipid management in patients who have HIV and are receiving HIV therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:207-222.
50. Špinarová L. Statiny a srdeční transplantace. *Remedia* 2005;15(2).
51. Fichtenbaum CJ., Gerber JG., Rosenkranz SL., et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002;16: 569-577.
52. Lundgren JD., Battegay M., Behrens G., et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9:72-81.
53. Lilja JJ., Kivistö KT., Neuvonen PJ. Grapefruit simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:477-83.
54. van der Lee M., Sankatsing R., Schippers E., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;12:1127-1132.
55. Omar MA., Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288-295.
56. Teckchandani S., Robertson S., Almond A., et al. Rhabdomyolysis following co-prescription of fusidic acid and atorvastatin. *J R Coll Physicians Edinb* 2010;40:33-36.
57. Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacother* 2004;24:285-90.
58. Hickmott H., Wynne H., Kamali F. The effect of simvastatin comedication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. *Thromb Haemost* 2003;89: 949-950.
59. Antoon JW., Chakraborti C. Corticosteroids in the treatment of alcohol-induced rhabdomyolysis. *Mayo Clin Proc*. 2011 Oct;86(10):1005-7.
60. Maddison P. Acute rhabdomyolysis and brachial plexopathy following alcohol ingestion. *Muscle Nerve* 2002;25:283-5.
61. Preedy VR., Adachi J., Ueno Y., Ahmed S., Mantle D., Mullatti N., Rajendram R., Peters TJ. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol* 2001;8:677-87.
62. Preedy VR., Peters TJ. Alcohol and skeletal muscle disease. *Alcohol Alcohol* 1990;25(2-3): 177-87.
63. Di Girolamo G., González C. Statins: safety and pharmacological interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:889-91.
64. Backman JT., Luurila H., Neuvonen M., Neuvonen PJ. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:154-67.
65. Ucar M., Neuvonen M., Luurila H., Dahlqvist R., Neuvonen PJ., Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:879-82.
66. Stahl SM. *Antipsychotics and mood stabilizers*. Cambridge University Press, 2008, 232 p.
67. Scripture CD., Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:263-81.

Složení tuků z pohledu nutričního a senzorického

doc. Ing. Jiří Brát, CSc.¹, doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.²,
MUDr. Jan Piňha, CSc.³, Milan Sahánek⁴

¹Vím, co jím a piju, o.p.s., Praha, ²Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, ³IKEM, Praha, ⁴Kuchařské studio Foodsolution, Praha

SOUHRN

Konzumace tuků živočišného původu obsahujících nasycené mastné kyseliny přispívá ke zvyšování hladin LDL-cholesterolu a má i další nepříznivé účinky zvyšující riziko kardiovaskulárních onemocnění. Podle posledních doporučení by jejich konzumace měla být snížena na maximálně 20 g denně ve prospěch tuků poly- a mononenasycených. Panuje přesvědčení, že záměna tuků živočišných za rostlinné při přípravě pokrmů negativně ovlivní jejich chuťové vlastnosti. Na několika odborných akcích v poslední době měli jejich účastníci možnost testovat uvedený předpoklad pomocí zaslepeného testování variant stejných pokrmů připravených na bázi rostlinných a živočišných tuků. Ačkoli nutriční složení pokrmů s rostlinnými tuky bylo výrazně výhodnější ve srovnání s pokrmy s použitím tuků živočišných, chuťové rozdíly i správné rozpoznání zdroje tuku byly minimální. Náhrada živočišných tuků rostlinnými zlepšuje nutriční složení pokrmů a přitom nemění výrazně jejich chuťové vlastnosti.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, dieta, nasycené mastné kyseliny, polynenasycené mastné kyseliny, LDL-cholesterol

Úvod

Podle zprávy Světové zdravotnické organizace jsou nejčastější příčinou úmrtí v celosvětovém měřítku kardiovaskulární onemocnění (dále jen KVO). V roce 2008 zemřelo na nemoci srdce ročně 17,3 miliónů lidí, což představuje 30 % příčin úmrtí celosvětově. Prognózy nejsou příliš radostné, v roce 2030 se očekává 25 miliónů úmrtí v důsledku KVO (WHO, 2012). V České republice jsou přímou nebo nepřímou příčinou přibližně poloviny všech úmrtí právě nemoci oběhové soustavy. Podle nejnovějších čísel Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) zemřelo v České republice v roce 2011 na KVO 52 725 lidí.[1]

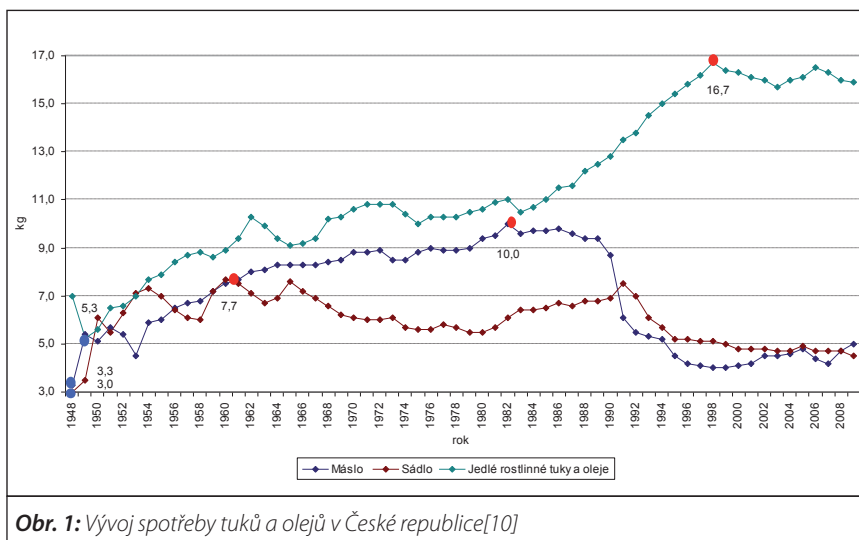
Přibližně 75 % KVO lze přisoudit konvenčním rizikovým faktorům, které lze ovlivnit. Mezi nejvýznamnější patří vysoký krevní tlak jako nejdůležitější rizikový faktor cévní mozkové příhody (CMP). Abnormální hladiny krevních lipidů, mezi něž počítáme vysokou hladinu celkového i LDL-cholesterolu, případně triglyceridů a rovněž nízkou hladinu HDL-cholesterolu zvyšují rizika ischemické choroby srdeční ischemické CMP. Mezi další velmi významné rizikové faktory patří i kouření včetně pasivního. Fyzická inaktivita může zvyšovat rizika KVO až o 50 %. Obezita zvyšuje i výskyt diabetu a tím také nepřímo

rizika KVO. Nízký příjem zeleniny a ovoce bývá celosvětově přisuzován příčinám výskytu jedné třetiny KVO a více jak 10 % CMP. Z hlediska složek diety spojených se zvýšením rizika aterosklerózy a KVO patří k nejlépe prozkoumaným a nejvýznamnějším živočišné tuky a v nich obsažené nasycené mastné kyseliny. Právě jejich vysoká konzumace zvyšuje riziko ischemické choroby srdeční a ischemického iktu prostřednictvím negativního vlivu na hladinu krevních lipidů a protrombotický účinek.[2]

V České republice konzumujeme dvojnásobné množství nasycených mastných kyselin oproti doporučeným hodnotám.[3] Doporučené denní

množství tolerovaného příjmu pro nasycené mastné kyseliny je 20 g / den pro průměrného spotřebitele.[4]

Plošné snižování spotřeby nasycených mastných kyselin, případně jejich cílená záměna za mastné kyseliny nenasycené bez nutnosti výrazného omezení celkového příjmu tuků se stále častěji objevuje v doporučeních odborníků na výživu. Rok 2010 byl významný především z pohledu publikování výživových doporučení renomovaných organizací s regionální a celosvětovou působností. V březnu 2010 vyšla doporučení Organizace OSN pro výživu a zemědělství (FAO) a Světové zdravotnické organizace (WHO),



Obr. 1: Vývoj spotřeby tuků a olejů v České republice[10]

stejně jako Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA). Koncem roku 2010 byla zveřejněna i národní doporučení USA (USDA), která vycházejí každých pět let.[5–7] Snížení obsahu nasycených mastných kyselin ve stravě patří podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) mezi nejvýznamnější změny životního stylu, kterými lze snížit hladinu celkového a LDL-cholesterolu, a pro toto doporučení jsou dostupné důkazy nejvyšší váhy.[8] Snížování příjmu nasycených masných kyselin, případně jejich záměna za polynenasycené, je také jednou z aktivit zmíněných v akčním plánu WHO 2013-2020 věnovaném prevenci neinfekčních onemocnění.[9]

V České republice došlo počátkem devadesátých let minulého století k významnému poklesu konzumace másla za současného nárůstu spotřeby rostlinných tuků. Tato změna byla způsobena skokovým nárůstem ceny másla po zavedení daně z přidané hodnoty a ukončení dotování ceny másla. Záměna másla za rostlinné tuky byla nejvýznamnější změnou stravování v tomto období (*Obr. 1*).

V důsledku této změny byla významně snížena konzumace nasycených mastných kyselin, které byly ve stravě nahrazeny mastnými kyselinami nenasycenými.

Počátek devadesátých let rovněž charakterizuje významný pokles mortality, zejména mortality z důvodu kardiovaskulárních onemocnění.[11] Mortalita je ovlivňována celou řadou faktorů. Pokud se však hledají možné příčinné souvislosti, tak výše zmíněný pokles konzumace másla a jeho náhrada rostlinnými tuky byl nejvýznamnější změnou stravovacích zvyklostí v krátkém časovém intervalu 2 až 3 let. Tato změna byla provázena mimo jiné i poklesem průměrné hladiny cholesterolu v populaci. Další možnou příčinu poklesu mortality by bylo možno spatřovat ve zlepšení zdravotní péče. Nicméně k významnému nárůstu použití léčiv ke snižování hladiny krevních lipidů došlo až v druhé polovině devadesátých let; ve stejné době pak u nás dochází i k rozsáhlému rozvoji intervenční kardiologie zaměřené na léčbu akutních koronárních příhod.

Česká republika navíc není z tohoto pohledu ojedinělá. S podobnou příčinou souvislostí se můžeme setkat i ve Finsku či jeho provincii Severní Karelii. V sedmdesátých a osmdesátých letech minulého století zorganizoval finský Národní zdravotní ústav rozsáhlou edukační kampaň proti nadměrné konzumaci živočišných tuků, soli a kouření. Jedním z výsledků projektu byl významný pokles konzumace másla a plnotučného mléka. Změny stravovacích zvyklostí se projeví ve významném poklesu hladiny cholesterolu v krvi v populaci v následných letech, stejně jako mortality z důvodu KVO.[12]

Je zajímavé sledovat informační trendy v médiích týkajících se výživy, potravin či vaření. V časopisech a na webových stránkách zaměřených na životní styl i v televizi přibývá pořadů a různých reality show věnovaných této problematice. Témata jsou různorodá. Je však s podivem, že skutečné výživové hodnotě potravin se věnuje stále méně prostoru. Na druhou stranu se více hovoří o přídatných látkách („éčkách“), které hrají velmi okrajovou roli z hlediska možnosti ovlivnění lidského zdraví. Zvýšená pozornost se věnuje biopotravinám, jejichž nutriční hodnota se neliší od běžných potravin v rámci běžných tolerancí odrůdových odchylek a výkyvů způsobených vnějšími vlivy. Hodně se hovoří o přírodních produktech jako o zdravých potravinách, aniž by se zohledňovalo jejich nutriční složení. Obecně lze říci, že neexistují zdravé a nezdravé potraviny, existují jen zdravá a nezdravá konzumovaná množství. Vše je otázkou celkové skladby stravy a podílu, jaký jednotlivé potraviny, pokrmy a jídla v ní zaujímají.

Občasné návštěvy v restauraci ovlivňují náš celkový příjem jednotlivých nutrientů podstatně méně oproti tomu, jak se stravujeme doma. Zde je potřeba se zamyslet mnohem více nad tím, co, jak často a v jakém množství konzumujeme. Zvýšenou pozornost je potřeba věnovat zvláště nasyceným mastným kyselinám, transmastným kyselinám, příjmu soli a jednoduchých sacharidů. Podle zprávy expertní skupiny Světové zdravotnické organizace a Organizace OSN pro výživu a zemědělství (WHO/FAO) jsou právě tyto 4 nutrienty v současnosti nejvíce zodpovědné za

rozvoj civilizačních onemocnění neinfekčního typu.

Běžné stravovací zvyklosti jsou zatíženy řadou chyb. V roce 2009 byla publikována studie, kde byly pomocí dotazníků vyhodnocovány stravovací návyky u 750 respondentů žijících v Holandsku.[13] Zjistilo se, že pouze 23 % dotázaných dodržovalo doporučené výživové dávky pro nasycené mastné kyseliny. Po vyhodnocení dotazníků mohl každý respondent dostat několik systémových doporučení založených na záměně určitých pokrmů, potravin nebo tuků za jiné. Již aplikací pouhého jediného systémového doporučení by zhruba polovina respondentů dosáhla doporučeného příjmu nasycených mastných kyselin. Podobně při dodržení dvou, případně tří doporučení by podíl respondentů s vhodným příjmem mastných kyselin ještě dále vzrostl až na 72 %, potažmo 86 %. Z toho vyplývá, že změny stravovacích zvyklostí nemusí být obtížné a složitě komunikovatelné běžnému spotřebiteli.

Jaká se nabízejí řešení? Ukazuje se, že isoenergetická záměna nasycených tuků za jednoduché sacharidy nepřináší očekávané snížení rizika KVO.[14] Při této záměně sice klesá hodnota LDL-cholesterolu, ale i hodnota HDL-cholesterolu, zatímco poměr celkový cholesterol proti HDL-cholesterolu zůstává bez větších změn. Je proto potřeba hledat jiné alternativy ve stravování. Měli bychom si vybírat ty potraviny, které mají nižší obsah skrytých tuků s převahou nasycených mastných kyselin (libové maso, nízkotučné mléčné výrobky apod.). Pokles konzumace nasycených mastných kyselin je v tomto případě provázen i snížením příjmu energie, což je zvláště výhodné u osob s nadváhou/obezitou. Správnou volbou je rovněž záměna výrobků s vhodnějším složením tuků ve prospěch polynenasycených mastných kyselin na úkor nasycených mastných kyselin. Pracovníci Harvardské univerzity dospěli k závěru, že každých 5 % poměrného nárůstu příjmu energie dodané ve formě polynenasycených mastných kyselin snižuje riziko srdečně cévní příhody o 10 %.[15]

Nabízí se rovněž otázka, do jaké míry se změni chuťové vlastnosti pokrmů či potravin, jestliže uskutečníme tyto záměny. Nejíme jen proto, abychom tělu

dodávali potřebné živiny. Konzumace potravin a pokrmů rovněž uspokojuje naše smysly. Často přetrvává v podvědomí názor, že co je dobré, není zdravé a obráceně.

Soubory respondentů

V rámci 16. kongresu o ateroskleróze pořádaného ve Špindlerově Mlýně ve dnech 6.–8. 12. 2012, XXVI. celostátního semináře "Prevence ischemické choroby srdeční od dětského věku" pořádaného v Poděbradech ve dnech 3.–5. 1. 2013 a XXXVIII. angiologických dní 2013 pořádaných v Praze ve dnech 28. 2.–2. 3. 2013 se uskutečnila srovnávací degustace 3 druhů pomazánek a dvou druhů moučníků. Při jejich přípravě byly použity alternativně různé suroviny na bázi rostlinného a živočišného tuku. Pomazánky a moučníky byly připraveny podle identického receptu ve dvou verzích (s rozdílným tukem) profesionálním kuchařem a servírovány účastníkům ve formě degustačních porcí. U předložených pokrmů byla hodnocena příjemnost chuti. Účastníci zároveň odpovídali na dotaz, zda byl daný vzorek připraven z rostlinných nebo živočišných tuků.

Podávány byly následující pokrmy:

Tvarohová pomazánka s bylinkami: 500 g tvaroh měkký, alternativně 150 g máslo/Rama s máslovou příchutí, alternativně 100 g kysaná smetana 15% /Rama Creme Fraiche, 5 g sůl, 20 g pažitka, 5 g libeček, 5 g řeřicha.

Sardinková pomazánka s vejci: 375 g tvaroh měkký, 200 g (4 ks) vejce, 100 g (1 ks) cibule, alternativně 150 g máslo/Rama s máslovou příchutí, 10 g hořčice, 5 g sůl, 20 g šťáva z ½ citronu, 10 g zelená petrželka.

Jádrová pomazánka: 440 g jádrová paštika, alternativně 150 g máslo/Rama s máslovou příchutí, alternativně 60 g šlehačka 33%/Rama Cremefine profi 33%, 4 g Knorr Profesionální pyré Pepř, 4 g sůl.

Linečný košíček: (korpus) 100 g moučkový cukr, alternativně 200 g máslo/Hera s máslovou příchutí, 300 g mouka hladká, 50 g (1 ks) vejce, 5 g citronová kůra; (krém) 50 g cukr krupice, alternativně 150 g máslo/Hera s máslovou příchutí, 100 g mouka hladká, 300 ml mléko, 100 g ovoce na zdobení, 20 g želé v prášku, voda.

Francouzský čokoládový minidezert:

300 g moučkový cukr, alternativně 300 g máslo/Hera s máslovou příchutí, 600 g čokoláda hořká, 100 g mouka hladká, 450 g (9 ks) vejce, 40 g (2 ks) vanilkový cukr.

K hodnocení příjemnosti chuti byla použita grafická nestrukturovaná 80 mm dlouhá stupnice zakódovaná s popisky na koncích: počátek stupnice = 0 mm „nepříjemná“, konec stupnice = 80 mm „příjemná“ (Obr. 2).

Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 1. Jak vyplývá z výsledků uvedených v Tabulce 1, v 5 případech byla po chuťové stránce lépe hodnocena varianta na bázi rostlinného tuku, v ostatních 4 případech účastníci konferencí preferovali pokrmy s živočišnými tuky. Výsledky rozdílů chuti uvedené v Tabulce 1 jsou často velmi malé. Rozdíl průměrů přesáhl hodnotu 5 na škále 0–100 pouze třikrát. Lze tedy konstatovat, že hodnocení chuti pokrmů připravených z rostlinných a živočišných tuků se navzájem příliš nelišil.

Tab. 1: Hodnocení příjemnosti chuti u sledovaných pokrmů					
Pokrm	Konference	Hodnocení příjemnosti chuti			
		Rostlinné tuky		Živočišné tuky	
		Počet hodnotících	Průměrné hodnocení	Počet hodnotících	Průměrné hodnocení
Tvarohová pomazánka	Š. Mlýn	114	61,8	99	62,4
	Poděbrady	84	51,9	81	52,8
	Praha	42	57,3	39	48,4
Sardinková pomazánka	Š. Mlýn	98	69,2	96	68,1
	Poděbrady	84	63,2	79	66,5
	Praha	36	65,2	38	62,4
Jádrová pomazánka	Poděbrady	80	53,4	82	53,2
Linečný košíček	Š. Mlýn	95	56,3	117	65,2
Čokoládový dezert	Š. Mlýn	83	70	78	62,6

HLASOVACÍ LÍSTEK

VZOREK

Celková příjemnost chuti:
(Vyznačte na úsečce bod, jak Vám chutnalo)

NEPŘÍJEMNÁ ————— PŘÍJEMNÁ

Myslím si, že byl použit: rostlinný tuk ☐ živočišný tuk ☐
(Označte křížkem)

Obr. 2 Dotazník senzoryckého hodnocení pokrmů

Respondenti vyznačovali na této úsečce „celkovou příjemnost chuti“ právě konzumovaného pokrmu od „nepříjemné“ (levý okraj) po „příjemnou“ (pravý okraj). Dotazování bylo anonymní. V rámci zpracování byly získané grafické údaje převedeny na číselné tak, že byla odměřena vzdálenost (v mm) vyznačené grafické odpovědi od levého okraje úsečky; hodnocení 0 tedy odpovídá „nepříjemné“ chuti, hodnocení 100 chuti „příjemné“. Respondenti byli rovněž dotazováni, zda byl daný pokrm připraven za použití rostlinného tuku nebo živočišného tuku výběrem ze dvou alternativ.

Překvapivým zjištěním pro účastníky testu byla velmi nízká schopnost rozpoznat, zda byl při přípravě použit rostlinný nebo živočišný tuk. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 2.

Jak vyplývá z údajů uvedených v Tabulce 2, byl rostlinný nebo živočišný původ spíše tipován než spolehlivě rozpoznán. Je potřeba mít na zřeteli, že vzorky byly podávány v párech. Nesprávný odhad u jedné z variant se podílel do značné míry stejnou chybou u alternativního vzorku.

Snížení konzumace nasycených mastných kyselin, případně jejich náhrada polynenasycenými mastnými kyselinami, obě vyjádřené v gramech, nemusí vyvolat konkrétní představu, do jaké míry je tato změna nutričně významná. Pro větší srozumitelnost zavedla Konfederace výrobců potravin a nápojů CIAA v roce 2007 nutriční značení doporučeného denního množství (GDA) pro některé klíčové nutrienty. Pro nasycené mastné kyseliny je stanovena hodnota doporučeného množství 20 g.

Toto je limitní tolerované množství. Denní příjem nasycených mastných kyselin by neměl přesáhnout tuto hodnotu. V roce 2009 rozšířila CIAA hodnoty i o polynenasycené mastné kyseliny. Tyto hodnoty mají doporučující charakter. Pro polynenasycené mastné kyseliny je doporučován příjem 16 g denně.[16]

U jednotlivých pokrmů byl sledován rozdíl obsahu tuku, nasycených a polynenasycených mastných kyselin. Vždy byl odečítán obsah jednotlivých mastných kyselin s použitím živočišných tuků od rostlinné varianty. Má-li rozdíl obsahu mastných kyselin zápornou hodnotu, obsahovala varianta přípravy s rostlinnými tuky méně těchto nutri-entů, je-li výsledek rozdílu kladný, je tomu naopak.

Tabulka 3 uvádí pokles příjmu tuků a nasycených mastných kyselin při konzumaci pokrmů na bázi rostlinných

tuků v procentech GDA, podobně i zvýšení konzumace polynenasycených mastných kyselin. Vyjádření rozdílu příjmu nasycených a polynenasycených mastných kyselin v procentech GDA má kromě zvýšení povědomí o významu těchto změn ještě jednu výhodu. Vzhledem k tomu, že se jedná o stejnou škálu 0 až 100, umožňuje to i přímé porovnání velikosti rozdílu vnímání chuťových změn se změnami nutrič-ního složení pokrmů.

Jak vyplývá z údajů uvedených v Tabulce 3, u všech 5 hodnocených pokrmů došlo k poklesu příjmu tuků, nasycených mastných kyselin, byla-li konzumována varianta pokrmu připravená s rostlinným tukem oproti alternativ-ním receptům využívajících živočišné tuky. Zároveň došlo u všech pokrmů i ke zvýšení příjmu nutričně prefero-vaných polynenasycených mastných kyselin.

Údaje v Tabulce 3 velmi dobře ilu-strují, že změny vnímání chuti na škále 0 až 100 jsou relativně malé. U všech hodnocených pokrmů se rozdíly v pří-jemnosti chuti pohybovaly v rozpětí jednotek či desetin. Naproti tomu změny v nutričním složení jsou mnohem významnější a dokreslují skutečnost, že i relativně jednoduchá změna v rámci stravovacích návyků, jakou je záměna klíčových surovin při přípravě pokrmů, může výrazně ovlivnit příjem jednotli-vých nutri-entů. Pokles příjmu nasyce-ných mastných kyselin při konzumaci pokrmů na bázi rostlinného tuku se pohyboval většinou v desítkách pro-cent doporučeného denního množství. Podobně zvýšení příjmu nutričně prefe-rovaných polynenasycených mastných kyselin se pohybovalo v jednotkách a desítkách procent GDA.

Záměnou tuků při přípravě poma-zánek můžeme snížit příjem nasyce-ných mastných kyselin přibližně o jed-nu třetinu z doporučeného denního množství. O něco méně významné byly změny nutričního složení u moučníků, ale to je i logické. Rostlinné tuky pou-žívané na pečení obsahují sice méně nasycených mastných kyselin než más-lo, ale na druhou stranu o něco více než rostlinné tuky určené pro přímou spotřebu.

Shrnutí

Výsledky hodnocení pokrmů lze shr-nout do několika bodů. Byly zazna-menány relativně malé rozdíly v chuti mezi pokrmy připravenými na bázi rostlinného a živočišného tuku. Ne-byla zjištěna jednoznačná preference mezi variantami s rostlinným či živočiš-ným tukem. Pětkrát byl lépe hodnocen pokrm s rostlinným tukem, čtyřikrát s tukem živočišným; některé rozdíly byly přitom v řádu desetin hodnoce-ných bodů. U tvarohové a sardinko-vé pomazánky, které byly testovány na všech třech konferencích, nebyla jednoznačná preference pro jednu z variant. U sardinkové pomazánky by-la dvakrát lépe hodnocena varianta na bázi rostlinných tuků, u tvarohové zase naopak dvakrát varianta na bázi živo-čišných tuků. Všechny varianty s rost-linným tukem měly vhodnější nutriční složení. Rozdíly v nutričním složení byly mnohem významnější než rozdíly

Tab. 2: Správnost určení původu použitého tuku při přípravě jednotlivých pokrmů

Pokrm	Konference	Hodnocení příjemnosti chuti					
		Rostlinné tuky			Živočišné tuky		
		Správně	Nesprávně	Neurčeno	Správně	Nesprávně	Neurčeno
Tvarohová pomazánka	Š. Mlýn	74	40	3	46	61	2
	Poděbrady	57	25	2	24	54	3
	Praha	26	18		14	26	
Sardinková pomazánka	Š. Mlýn	66	36	2	40	59	
	Poděbrady	50	30	4	40	37	3
	Praha	17	20		18	21	
Játrová pomazánka	Poděbrady	40	38	2	38	43	1
Linecký košíček	Š. Mlýn	76	21	1	41	77	3
Čokoládový dezert	Š. Mlýn	22	62		26	52	

Tab. 3: Přehled rozdílu příjemnosti chuti, příjmu tuků, nasycených a polynenasycených mastných kyselin

Pokrm	Konference	Rozdíly (rostlinný minus živočišný tuk)			
		průměrů senzorického hodnocení	tuk v % GDA na 100 g pokrmu*	SAFA v % GDA na 100 g pokrmu*	PUFA v % GDA na 100 g pokrmu*
Tvarohová pomazánka	Š. Mlýn	-0,6	-4,4	-37,4	16,2
	Poděbrady	-0,9			
	Praha	8,9			
Sardinková pomazánka	Š. Mlýn	1,1	-5,5	-33,1	12,3
	Poděbrady	-3,3			
	Praha	2,8			
Játrová pomazánka	Poděbrady	0,2	-7,4	-39,9	15,5
Linecký košíček	Š. Mlýn	-8,9	-1,1	-24	13,5
Čokoládový dezert	Š. Mlýn	7,4	-0,7	-15	8,4

v chuti. Suroviny na bázi rostlinného tuku obsahovaly méně tuku. Při konzumaci variant s rostlinným tukem byl tudíž i snížen příjem energie.

V neposlední řadě je potřeba zmínit pár praktických postřehů kuchařů a cukrářů, kteří připravovali jednotlivé pokrmy. Rostlinné tuky se při přípravě pomazánek a moučníků lépe mechanicky zpracovávaly, máslo vyžadovalo určitou přípravu - temperaci předem, aby nedocházelo k hrdkování.

Závěrem lze konstatovat, že je potřeba věnovat složení tuků a jejich

konzumovanému množství zvýšenou pozornost. Často si neuvědomujeme, jak velký je příspěvek jednotlivých množství potravin konzumovaných podle obvyklých zvyklostí do celkové bilance doporučených výživových dávek pro klíčové nutrienty. Pokud blíže analyzujeme vlastní stravovací zvyklosti, můžeme být překvapeni výsledky. U každého jednotlivce lze najít systémová doporučení, jak stravu nutričně vylepšit. Výsledky experimentů v této práci navíc ukázaly, že některé změny stravovacích návyků nemusí

vést ke kompromisům v chuti pokrmů a že pokrmy s rozdílnými nutričními hodnotami chutnají srovnatelně. Je až překvapivé, jak velký podíl nasycených mastných kyselin z denního doporučeného množství jsme schopni uspořít či nahradit jej polynenasycenými mastnými kyselinami v duchu posledních výživových doporučení při relativně jednoduchých změnách ve stravování. Překvapivým zjištěním rovněž byla velmi nízká rozpoznatelnost, zda byl při přípravě pokrmů použit rostlinný nebo živočišný tuk.

LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky 2011: Zemřeli 2011 - Zdravotnická statistika, www.uzis.cz.
2. Mackay J, Mensah GA. The Atlas of Heart Disease and Stroke, WHO 2004, Geneva, 1-25.
3. Brát J, Dostálová J, Pokorný J. Výživová doporučení pro příjem lipidů a jejich plnění v České republice. *Výživa a potraviny* 2005, 60(6): 156-157.
4. Potravinářská komora ČR 2006: http://www.gda.cz/data/sharedfiles/Brozura_GDA.pdf.
5. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fat and fatty Acids in Human Nutrition 2010, Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat and Fatty Acids. http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_summary_rec_conclusion.pdf.
6. EFSA: Scientific opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, mono-unsaturated fatty acids, trans fatty acids and cholesterol. *The EFSA Journal* 2010, 1461: 1-107.
7. U.S. Department of Agricultural, U.S. Department of Health and Human Services 2010: Dietary guidance for Americans 2010, <http://www.cnpp.usda.gov/Publications/DietaryGuidelines/2010/PolicyDoc/PolicyDoc.pdf>.
8. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011, 32: 1769-1818.
9. Světová zdravotnická organizace (WHO). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/15March2013Updated-RevisedDraftActionPlanAPPROVEDBYADG.pdf.
10. Český statistický úřad. Trendy ve spotřebě potravin, 2010, www.csu.cz.
11. Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *Journal of Hypertension* 2010, 28: 2196-2203.
12. Puska P, Vartiainen E, Laatikainen T. The North Karelia Project: from North Karelia to national action. National Institute for Health and Welfare (THL), in collaboration with the North Karelia Project Foundation, Helsinki University Printing House, Helsinki.
13. Schickenberg B, van Assema P, Brug J et al. Replacing foods high in saturated by low-saturated fat alternatives: a computer simulation of the potential effects on reduction of saturated fat consumption. *British Journal of Nutrition* 2009, 102: 478-483.
14. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Kraus RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2010, 91 (3):535-46.
15. Mozaffarian D, Micha R., Wallace S. Effects on Coronary Heart Disease of Increasing Polyunsaturated Fat in Place of Saturated Fat: A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *PLoS Medicine* 2010, 3(3): 1-10.
16. CIAA 2009: CIAA values and rationale for the additional set of GDAs, <http://www.ciaa.eu>.

Historie Pracovní skupiny pro hypertenzi České kardiologické společnosti.

Základ vzniku České společnosti pro hypertenzi

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC

Klinika kardiologie IKEM

Tento krátký článek má připomenout členům České společnosti pro hypertenzi naše počátky. Zároveň je mým poděkováním Karlu Horkému, se kterým jsme v přátelském a kolegiálním duchu pracovali po období trvání pracovní skupiny. Přeji si, aby byl také vzpomínkou a výrazem mého osobního poděkování za výtečnou spolupráci s Karlem Horkým i blahopřáním k jeho významnému životnímu jubileu.

Studium arteriální hypertenze v České republice má dlouhou tradici již od 40. let minulého století. Dosvědčují to práce prof. MUDr. J. Vančury a prof. MUDr. J. Broda a jeho žáků. Klinická praxe i výzkum byl soustředěn a zastřešen tehdy již klasickými základními obory jako bylo vnitřní lékařství, kardiologie nebo nefrologie.

Problematika hypertenze představuje interdisciplinární obor, který obsahuje vnitřní lékařství, praktické lékařství, kardiologii, nefrologii, endokrinologii, farmakologii, fyziologii, ale i dětské lékařství a další obory.

Snažili jsme se proto s Karlem Horkým vytvořit prostor pro přednesení nových poznatků z těchto jednotlivých oborů. Proto jsme v roce 1983 společně iniciovali vznik Pracovní skupiny (PS) pro hypertenzi České kardiologické společnosti.

Pracovní skupina pro hypertenzi České kardiologické společnosti vznikla v roce 1983 a již o rok později organizovala ve dnech 3.–5. října 1984 první pracovní konferenci v Kyjově na Moravě. Pracovní konference se konaly pak každoročně střídavě v Čechách, na Moravě a na Slovensku až do roku 1993.

Program kongresů tvořily přednášky o patogenezi, klinice, léčbě a epidemiologii hypertenze. V pozdějších letech se konferencí účastnila PS Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti, a vznikající

PS Srdečního selhání České kardiologické společnosti.

Pracovní konference organizovali v Čechách:

doc. MUDr. O. Mayer, CSc., FN Plzeň (konference v Domažlicích, Mariánských Lázních, Plzni), † prof. MUDr. J. Pidrman, DrSc. a MUDr. E. Pintérová (Hradec Králové), † MUDr. Jiří Šejhar (České Budějovice)

Pracovní konference organizovali na Moravě:

doc. MUDr. M. Grundmann, CSc., FN Ostrava (Rožnov pod Radhoštěm), doc. MUDr. J. Zicha, CSc., FN Brno (1. konference v Kyjově) MUDr. J. Berka, CSc., doc. MUDr. J. Zicha (Strážnice na Moravě)

Pracovní konference organizovali na Slovensku:

prof. MUDr. I. Balažovjeh, DrSc., FN Bratislava, vždy spolu s místními organizátory

prof. MUDr. J. Pidrman, DrSc. a MUDr. J. Šejhar již nejsou mezi námi a s úctou na ně vzpomínáme.

Vědecký program zabezpečovali:

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, prof. MUDr. Karel Horký, DrSc. za českou stranu a prof. MUDr. Ivan Balažovjeh, DrSc. za slovenskou stranu.

Prvním předsedou Pracovní skupiny pro hypertenzi byl prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, od roku 1983 do roku 1994, po něm od roku 1994 do roku 1998 prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.

Přehled pracovních konferencí Pracovní skupiny pro hypertenzi České kardiologické společnosti

I. pracovní konference PS pro hypertenzi České kardiologické společnosti, se konala v Kyjově na Moravě, 4.–5. října 1984.

II. pracovní konference PS pro hypertenzi České a Slovenské

kardiologické společnosti se konala v Domažlicích, 3.–4. října 1985.

III. pracovní konference Komise pre hypertenziu Slovenskej kardiologickej spoločnosti a PS pro hypertenzi České kardiologické společnosti se konala na zámku Smolenice na Slovensku, 8.–10. října 1986.

IV. pracovní konference PS pro hypertenzi České a Slovenské kardiologické společnosti se konala v Českých Budějovicích, 1.–2. října 1987.

V. pracovní konference PS pro hypertenzi České a Slovenské kardiologické společnosti byla organizována ve Strážnici na Moravě, 13.–14. října 1988.

VI. pracovní konference PS pre hypertenziu Slovenskej kardiologickej spoločnosti a PS pro hypertenzi České kardiologické společnosti se konala ve Starém Smokovci, 12.–13. října 1989.

Všechny akce do listopadu 1989 měly velké potíže s finančním zajištěním. O to větší dík patří organizátorům setkání. Jedinou zahraniční firmou, která nám pomáhala, byla švýcarská firma Sandoz, nyní NOVARTIS. Tato firma totiž patřila mezi nemnohé zahraniční firmy, které udržovaly aktivní zastoupení i před listopadem 1989. Po roce 1989 nám vydatně pomáhal dr. S. Gutzwiller – tehdejší vedoucí zastoupení SANDOZ u nás.

Česká PS měla kolem 200 členů. Kongresů Pracovních komisí se účastnilo kolem 150 členů.

VII. pracovní konference PS pro hypertenzi České kardiologické společnosti a PS pre hypertenziu Slovenskej kardiologickej spoločnosti se konala v Mariánských Lázních 11.–12. října 1990.

VIII. pracovní konference PS pro hypertenzi České kardiologické společnosti a PS pre hypertenziu Slovenskej kardiologickej spoločnosti se

konala v Rožnově pod Radhoštěm, 16.–18. října 1991.

IX. pracovní konference PS pro hypertenzi Slovenskej kardiologickej spoločnosti a PS pro hypertenzi České kardiologické společnosti byla v Nitře, 12.–13. listopadu 1992.

X. pracovní konference PS pro hypertenzi České kardiologické společnosti a PS pro hypertenzi Slovenskej kardiologickej spoločnosti.

Následující konference o patogenezi, diagnostice a léčbě hypertenze se konala v Hradci Králové jako společná akce ve dnech 4.–5. listopadu 1993. Účast slovenských kolegů byla již malá.

Konference v Hradci Králové byla poslední společnou konferencí Pracovních skupin obou kardiologických společností.

Poté již měly obě PS pro hypertenzi samostatné konference v České a ve Slovenské republice.

Je škoda, že po rozdělení Československa ustala spolupráce České a Slovenské PS pro hypertenzi. Narozdíl například od arytmiologických pracovních skupin České a Slovenské kardiologické společnosti, které i nadále pořádají společné akce.

V letech 1994–1998 pracovala PS pro hypertenzi ČKS pod vedením svého nového předsedy prof. MUDr. Karla Horkého, DrSc.

XI. pracovní konference PS pro hypertenzi ČKS a sekce klinické farmakologie České farmakologické společnosti o patogenezi, diagnostice a léčbě hypertenze se konala v Rožnově pod Radhoštěm, 12.–14. října 1994.

XII. pracovní konference PS pro hypertenzi ČKS a PS preventivní kardiologie ČKS se konala v Hradci Králové, 11.–13. října 1995.

XIII. pracovní konference PS pro hypertenzi ČKS a PS preventivní kardiologie ČKS se konala v Brně, 9.–11. října 1996.

XIV. konference o arteriální hypertenzi a VI. konference preventivní kardiologie Pracovních skupin pro hypertenzi a preventivní kardiologii ČKS se konala v Plzni, 15.–17. října 1997.

Na této konferenci bylo po diskusi rozhodnuto usilovat o vznik České společnosti pro hypertenzi. Vznikem samostatné České společnosti pro hypertenzi (ČSH) organizačně nezávislé na České kardiologické společnosti

i na tehdejší zastřešující České lékařské společnosti J. E. Purkyně došlo k dalšímu zlepšení naší organizační struktury. Bylo to důležité i z důvodu získání souhlasu Mezinárodní společnosti pro hypertenzi (International Society of Hypertension) a Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society of Hypertension) k uspořádání Světového kongresu o hypertenzi v Praze.

České společnosti pro hypertenzi však zůstala zachována její odborná spolupráce s Českou kardiologickou společností i Českou internistickou společností. Předsedkyní první samostatné České společnosti pro hypertenzi byla zvolena prof. MUDr. R. Cífková, CSc. Vzhledem k jejím úzkým vztahům s Evropskou společností pro hypertenzi došlo k rozšíření spolupráce s touto mezinárodní organizací a ke jmenování dalších českých odborníků členy této prestižní společnosti.

Vznik České společnosti pro hypertenzi

Jaké byly důvody pro vznik samostatné České společnosti pro hypertenzi?

Uvádím zdůvodnění 1. předsedkyně České společnosti pro hypertenzi (ČSH) prof. MUDr. Renaty Cífkové, CSc., která byla také sekretářkou Evropské společnosti pro hypertenzi a prof. MUDr. K. Horkého, DrSc., posledního předsedy PS pro hypertenzi a prezidenta České internistické společnosti.

– Hypertenze je multidisciplinární obor a sdružuje specialisty mnoha dalších lékařských oborů (internisty, kardiology, nefrology, endokrinology, farmakology, fyziology atd.). Řada těchto specialistů pochopitelně nemá zájem o členství v Kardiologické společnosti, neboť jsou členy svých mateřských společností. – Řadu let již z výše uvedených důvodů existuje Mezinárodní společnost pro hypertenzi (International Society of Hypertension) a Evropská společnost pro hypertenzi (European Society of Hypertension), nezávislé na Mezinárodní či Evropské kardiologické společnosti.

– Ve většině zemí existují samostatné společnosti pro hypertenzi, a to nejen ve velkých státech, jako je USA nebo Kanada, ale i v zemích, které jsou

menší než Česká republika (Slovinško, Slovensko).

– Navíc při dřívějších zasedáních výboru České kardiologické společnosti neměli předsedové pracovních skupin hlasovací právo a nemohli tak ovlivnit závěry činnosti výboru. Pokud výbor České kardiologické společnosti podpořil některou naši akci finančně, vyžadoval po skončení akce navrácení celé finanční částky. Z toho je zřejmé, že finanční podpora České kardiologické společnosti naší činnosti byla minimální.

– Díky velice aktivní činnosti našich pracovníků v oblasti výzkumu hypertenze se podařilo získat pro Českou republiku možnost pořádání Světový a Evropský kongres o hypertenzi v Praze v roce 2002. V roce 1999 bylo rozhodnuto, že Světový kongres v roce 2002 bude poprvé v historii probíhat jako společný kongres Mezinárodní a Evropské společnosti pro hypertenzi. Organizace takového rozsáhlého kongresu vyžaduje existenci samostatné společnosti. V rámci naší pracovní skupiny byl vytvořen lokální organizační výbor, který byl pověřen organizací tohoto rozsáhlého kongresu. Kongres byl velmi úspěšný a účastnilo se jej na 8 000 osob.

Na jaře 1998 se uskutečnily volby do výboru ČSH. Nový výbor poprvé zasedal 24. 5. 1998. Česká společnost pro hypertenzi má v současné době více než 400 členů a je finančně zcela nezávislá. Po vzniku ČSH se výbor společnosti účastní jak organizace, tak tvorby programu. ČSH má četnější výbor než měla PS, která měla vlastně pouze jádro tvořené 5–6 odborníky.

Vznikem České společnosti pro hypertenzi automaticky zanikla PS pro hypertenzi České kardiologické společnosti. Tímto článkem jsem chtěl jen vzpomenout na činnost PS pro hypertenzi. České kardiologické společnosti, která se stala základem pro vznik České společnosti pro hypertenzi.

Děkuji jistě i jménem Karla Horkého všem těm, kteří nám v začátcích pomáhali.

Doufám, že historii České společnosti pro hypertenzi napíšete ti, co ji vedou, vždyť od jejího vzniku uplynulo již 15 let.

Webové stránky ČSH

MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Od února letošního roku jsme pro Vás připravili novou podobu webových stránek, které naleznete na původní webové adrese **<http://www.hypertension.cz>**

Na webových stránkách jsou především informace o akcích pořádaných ČSH, doporučení pro léčbu arteriální hypertenze. Naleznete se zde informace o složení výboru s kontakty (odkaz „Výbor“), o jeho činnosti se můžete dočíst v zápisech ze schůzí výboru. Připravili jsme pro Vás také stručný článek o poslání a historii společnosti (odkaz „O společnosti“). Pro členy a zájemce o členství v ČSH je určen odkaz „Členství“, kde naleznete údaje

o podmínkách členství, můžete zde podat elektronickou přihlášku do společnosti a dozvíte, jakým způsobem platit členské příspěvky.

Pro mladé výzkumníky je určité důležitá informace o ceně pro nejlepší publikovanou práci, která je ohodnocena zajímavou finanční odměnou (odkaz „Cena ČSH“). Na stránkách ČSH jsou také informace o možnosti zúčastnit se výukových akcí Evropské hypertenzní společnosti: Letní a zimní škola hypertenze (odkaz „Členství“).

Diagnostika a léčba těžkých forem arteriální hypertenze by měla ležet v rukou specialistů, na stránkách proto naleznete informace o síti „Excellence

Centres“ v České republice a údaje o ocenění European Hypertension Specialist, který uděluje Evropská hypertenzní společnost. Česká společnost pro hypertenzi spolupracuje s dalšími odbornými společnostmi. Odkazy na ně webové stránky také nabízí.

Činnost ČSH by nebyla možná bez podpory našich partnerů, kteří jsou zde uvedeni.

Doufáme, že se Vám nová podoba našich stránek líbí. Jakékoli připomínky zasílejte buď na emailovou adresu (seidlerovaji@fnplzen.cz) nebo prostřednictvím odkazu „Napište nám“.

Česká společnost pro hypertenzi

Úvodní strana
Napište nám
Kontakty

O společnosti
Odborné akce
Odborná doporučení
Členství
Výbor
European Hypertension Specialist
Stanovy ČSH
Excellence centres
Cena ČSH
Odkazy
Partneři
Podporované akce

Cena ČSH za nejlepší publikovanou práci v oblasti arteriální hypertenze

Vyhlásili jsme soutěž o cenu za nejlepší publikovanou originální práci v oblasti arteriální hypertenze v období od 1. dubna 2012...

Bloky připravené ČSH na výroční konferenci ČKS v Brně 2013

Vážení kolegové, dovolujeme si Vás pozvat na bloky přednášek, které ČSH připravila v rámci výročního sjezdu České kardiologické společnosti v Brně...

Aktuální číslo časopisu

Hypertenze & kardiologická prevence

Časopis HYPERTENZE 2012

Stáhnout PDF
Archiv časopisu

XX. kongres České internistické společnosti ČLS JEP
2. – 5. října 2013
Kongresové centrum, 5. května 1640/65, Praha 4

Generální partneři

Abbott A Promise for Life | Boehringer Ingelheim | SERVIER | ZENTIVA SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

Hlavní partneři

AstraZeneca | KRKA | PRO.MED.CS Praha a.s. | TEVA

Partneři

Medtronic | Glenmark | OMRON | RICHTER GEDEON

Ohlédnutí za konferencí v Českém Krumlově

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

Ve dnech 4.–6. října 2012 se konala pod záštitou hejtmana Jihočeského kraje Mgr. Jiřího Zimoly a starosty města Český Krumlov Mgr. Dalibora Cardy již XXIX. konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH). Současně s touto akcí – jako již tradičně – byla uspořádána i XXI. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS



a XVII. konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS.

Výběr Českého Krumlova nebyl náhodný neboť do tohoto překrásného historického města jsme se vraceli za účelem konference ČSH již poněkoli-káté. Za místo jednání jsme poprvé zvolili sál Městského divadla díky dostačující kapacitě a přilehlé blízkosti hotelu Růže, kde byla registrace a občerstvení. Tato volba se ukázala být šťastnou, neboť umožnila – ve srovnání s dřívějším konáním konference v Zámecké jízdárně – snadnější dostupnost celé akce z blízkých hotelů v centru města.

Celý program byl rozdělen do následujících odborných bloků: těžká hypertenze, preventivní kardiologie I a II, farmakoterapie hypertenze, varia a CMP, srdeční selhání I a II, endokrinní hypertenze, slavnostní blok ČSH, blok zahraničních hostů, lékové profily a hot-lines. Tradiční sekce nelékařských pracovníků ve zdravotnictví byla uspořádána paralelně v konferenčním sále hotelu Růže. Na stejném místě končil program celé akce dvěma dopoledními bloky.

V průběhu konference byla

největší pozornost posluchačů poutána k představení nových českých Doporučení léčby hypertenze (přednáška předsedy ČSH profesora Filipovského) v průběhu Slavnostního bloku ČSH. Ve stejné sekci byly představeny i vítězové soutěže o nejlepší práci ČSH pro mladé autory, členy společnosti do 40 let věku.



Velké pozornosti se těšilo i uvedení nových evropských doporučení pro prevenci KV onemocnění v průběhu bloku preventivní kardiologie.

Velký zájem byl i o blok věnovaný těžké hypertenzi, ve kterém zazněla i některá aktuální a kontroverzní témata jako je renální denervace či renovaskulární hypertenze. Užitečný byl i nápad sestavit blok věnovaný náhlé srdeční smrti u sportovců, o čemž svědčila velmi živá diskuze.

V bloku zahraničních hostů aktivně vystoupil profesor J. Fodor s přednáškou „60 let klinické praxe a výzkumu v oblasti hypertenze“, dále profesor Pacák s přednáškou věnovanou novým poznatkům genetiky a léčby feochromocytomu a docentka Filipová se sdělením nazvaným „Rezistentná hypertenze – ako vybrat kandidátov na renálnu denerváciu sympatika?“

Neoddělitelnou součástí celé konference byla i firemní sympózia (Servier, Abbott) organizovaná o poledních přestávkách. Díky velkému množství zaslaných abstrakt jsme museli uspořádat i dvě posterové sekce ve foyer Městského divadla. Většina abstrakt byla velmi kvalitních, a proto nebylo

jednoduché rozhodování o formě zařazení aktivních sdělení do programu.

Poděkování sponzorům:

Na tomto místě bych jménem organizátorů rád poděkoval všem níže uvedeným sponzorům, bez jejichž spolupráce by nebylo možné konferenci uspořádat.



PŘEHLED SPONZORŮ A VYSTAVUJÍCÍCH SPOLEČNOSTÍ

Zlatí sponzoři: Abbott,

Boehringer Ingelheim, Servier

Stříbrný sponzor: Zentiva

Hlavní sponzoři: Apotex, Bayer

Healthcare, Richter Gedeon, Teva

Sponzoři: Medtronic, Pfizer,

PRO.MED.CS, Sandoz

Vystavovatelé: AstraZeneca,

Berlin-Chemie, BTL zdravotnická

technika, Celimed, Krka,

Medisap, MEDONET, Novartis,

Nycomed, Unimedix

Co říci závěrem?

Konference se zúčastnil rekordní počet 630 osob, což je nejvíce v celé historii organizace konferencí ČSH. Potěšitelný a významný byl i zájem lékařů ze Slovenska. K pozitivní atmosféře jistě přispěla i nádherná lokalita Českého Krumlova i zajímavý doprovodný společenský program. Hodnocení celé akce si každý jistě provedl sám, autorovi tohoto článku z pozice hlavního organizátora toto nepřísluší. Rádi bychom na závěr poděkovali i pořádající agentuře Galén-Symposion za technické zajištění.

Životní jubileum prof. MUDr. Karla Horkého, DrSc.



prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.

V těchto dnech se dožívá významného životního jubilea prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., významná osobnost nejen českého vnitřního lékařství, ale i kardiologie, hypertenziologie a endokrinologie. Je navíc nepochybně osobností mezinárodního formátu nejen díky velmi rozsáhlé publikační aktivitě v renomovaných zahraničních časopisech a vystupování na odborných akcích, ale i díky svým mezinárodním funkcím.

O osobnosti profesora Horkého byla napsána při příležitosti jeho různých životních jubileí celá řada dat. Je mi ctí, že mohu jako jeho žák v těchto řádcích stručně připomenout jeho aktivity v oblasti vnitřního lékařství a souvisejících oborů, navíc přidat i pár osobních poznámek.

Hlavní oblastí jeho odborného zájmu byly problémy humorální regulace krevního tlaku, poruchy vodně-elektrolytového metabolismu a endokrinní hypertenze. Již v roce 1966 získal titul kandidáta lékařských věd za práci na téma „Nové možnosti diagnostiky a léčby sekundárního hyperaldosteronismu“. Velmi stimulující byl pobyt v Montrealu v letech 1969–1970. Po návratu zahájil jako první v republice reprodukovatelnou titraci plazmatické reninové aktivity.

V roce 1984 absolvoval druhý, tentokrát půlroční pobyt v Montrealu. Přes krátkost tohoto pobytu se mu

podařilo jako jednomu z prvních na světě vyvinout RIA metodu stanovení atriálního natriuretického peptidu. V roce 1984 obhájil hodnost doktora lékařských věd prací „Humorální aspekty arteriální hypertenze“. Problematické hormonálních aspektů regulace krevního tlaku zůstal profesor Horký věrný i v pozdějších letech. V letech 1987–1990 zastával funkci zástupce přednosty III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha. Působil i ve funkci proděkana pro zahraniční styky 1. LF UK.

Od roku 1990, kdy se stal přednostou II. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha, oblast odborného zájmu rozšířil i na výzkum genetiky esenciální hypertenze (např. studia polymorfismů kandidátních genů regulujících krevní tlak). Mimořádné tvůrčí schopnosti se pochopitelně projevíly i v publikační sféře. Výčet jeho prací v mezinárodních časopisech s impakt faktorem a jejich citační ohlas je mimořádný a potřebovali bychom výrazně větší rozsah časopisu, abychom je zde mohli všechny uveřejnit. Kromě mnoha publikací (celkem více než 400) je autorem i řady monografií a mnoha kapitol v monografiích.

Stál u zrodu pracovní skupiny pro hypertenzi při České kardiologické společnosti. V letech 1994–1998 v této skupině zastával funkci předsedy. Po vzniku samostatné České společnosti pro hypertenzi v roce 1998 se stal jejím místopředsedou a tuto funkci zastával do roku 2005. Významná byla i účast v organizačním výboru mezinárodního ISH/ESH kongresu „Hypertension Prague 2002“, dosud největší kardiologické akce pořádané na území České republiky. Profesor Horký je i nadále platným členem výboru České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a za své dlouholeté zásluhy byl zvolen nejen čestným členem ČSH, ale i čestným předsedou výboru ČSH. Byl a je spoluautorem prakticky všech našich Doporučení diagnostiky a léčby hypertenze včetně těch nejrecentnějších.

Kromě hypertenze věnoval mnoho času a energie i oboru vnitřního

lékařství. Po mnoho let (1991–2007) vykonával funkci předsedy České internistické společnosti ČLS JEP a nyní je čestným předsedou této společnosti. Stále dochází na jednání výboru, kde je platným členem a aktivně se zapojuje do diskuzí. Mnoho dalších domácích funkcí díky omezenému rozsahu tohoto textu neuvádíme.

Sumarizuji stručně **nejdůležitější členství a funkce v mezinárodních organizacích a společnostech:**

1972–1980 člen a emeritní člen European Society of Clinical Investigation
1994–dosud člen Administrative Council of European Federation of Internal Medicine, v roce 2001 jmenován Honorary Fellow of EFIM

1994–dosud člen International Society of Internal Medicine, 2000–2005 člen Executive Council této společnosti

1992–dosud člen European International Society of Hypertension

1997–dosud Honorary Fellow of American College of Physicians (FACP Honorary)

Čestná členství

Slovenská lékařská společnost, Polská internistická společnost, Slovenská endokrinologická společnost a American College of Physicians

Za výsledky své práce dostal profesor Horký řadu **ocenění**, z těch nej důležitějších uvádím:

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

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

1974 – Výroční přednášková cena Spolku lékařů českých v Praze

1981 – Cena Ministerstva zdravotnictví za výzkum humorálních mechanismů hypertenze

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

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

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

Neubráním se na závěr několika osobním poznámkám. Je mi ctí a zároveň i štěstím, že se mohu počítat mezi žáky profesora Horkého, kterého jsem osobně poznal již v roce 1977, když jsem nastoupil jako pomocná vědecká síla do jeho laboratoře na III. interní klinice. Byl vždy mým velkým vzorem. Díky němu a výbornému tvůrčímu ovzduší v laboratoři se nám podařilo publikovat

několik společných prací, na které jsem dodnes pyšný. Myslím si, že v osobě profesora Horkého se snoubí málokdy vídaná kombinace velkých schopností s bystrým úsudkem a současně i hluboce lidský rozvážný a laskavý přístup ke svému okolí a k nemocným. Tato mimořádná a vzácná „esence“ je patrná při všech jednáních, kterých se účastní a nejen já, ale i všichni členové výboru České společnosti pro hypertenzi jsme velmi rádi, že můžeme ve výboru společně pracovat a často se setkávat.

Není žádným tajemstvím, že profesor Horký je i příjemným společníkem

s velkým smyslem pro humor, navíc i znalcem řady mimomedicínských odvětví jako je například literatura, hudba a historie.

Na závěr bych chtěl jménem výboru České společnosti pro hypertenzi poděkovat profesorovi Horkému za vše, co učinil pro rozvoj problematiky hypertenze a souvisejících odvětví.

Milý Karle, do dalších let Ti přejeme vše dobré a již nyní se těšíme na společnou oslavu v brzké budoucnosti!

za výbor ČSH
Jiří Widimský jr.



Welcome to
Prague!

**12th European Congress
of Internal Medicine**
(European Federation of Internal Medicine EFIM)

2–5 October, 2013 | Prague, Czech Republic
www.efim2013.org