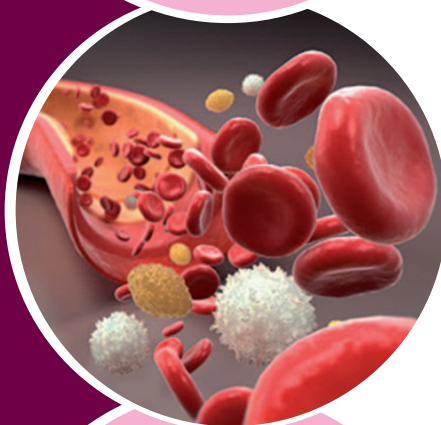


Hypertenze &

kardiovaskulární
prevence



2014

01

Hypertenze & kardiovaskulární prevence



Česká společnost pro hypertenzi

01
2014

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. doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc. prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.
Vydavatel:	TARGET – MD s.r.o. Sokolovská 899/234 190 00 Praha 9
Grafická úprava:	TARGET – MD s.r.o.
Ročník:	3.
Rok:	2014
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

<i>J. Widimský jr.</i>	3
------------------------------	---

Diagnostika a léčba hypertenze

• Komentář k novým americkým doporučením pro léčbu vysokého krevního tlaku u dospělých (JNC8) <i>J. Filipovský</i>	4
• Rozpory v diagnostice hypertenze <i>J. Widimský sr.</i>	6
• Terapie malou dávkou spironolaktonu snižuje krevní tlak u pacientů s rezistentní hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu <i>T. Zelinka</i>	9

Komentáře ke klinickým studiím

• Studie HYVET-extenze: prospěch léčby vysokého krevního tlaku u velmi starých pacientů s hypertenzí <i>J. Widimský jr.</i>	11
• Subanalýza ADVANCE - trojkombinace s BKK <i>H. Rosolová</i>	14
• SYMPPLICITY HTN-3 <i>P. Widimský</i>	18
• Komentář ke studii CORAL: revaskularizace nebo konzervativní léčba aterosklerotické stenózy renální tepny? <i>V. Tesař</i>	20

Lékové profily

• Lékový profil rivaroxabanu – nového perorálního antikoagulancia <i>J. Kvasnička, I. Malíková</i>	22
• Fenofibrát v roce 2014 = NT (nová indikace, nová technologie) <i>V. Bláha</i>	26
• Betapres – nová fixní kombinace pro preventivní kardiologii <i>J. Vítovec, J. Špinar,</i>	30

Česká společnost pro aterosklerózu

• Doporučení ACC/AHA pro ovlivnění sérového cholesterolu a určení kardiovaskulárního rizika: krok vpřed nebo zpět? <i>M. Vrablík</i>	33
---	----

Zprávy a aktuality z České společnosti pro hypertenzi

• Ohlédnutí za konferencí v Mikulově <i>M. Souček</i>	37
• XII. sympozium Arteriální hypertenze: současné klinické trendy <i>J. Widimský jr.</i>	39
• ESH Summer School – Porto, Portugalsko, 21.– 27. 9. 2013 <i>T. Indra, M. Šnorek</i>	42
• Volby do výboru ČSH	43

Významná výročí

• Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum <i>J. Filipovský</i>	44
• Aleš Linhart padesátiletý? <i>K. Horký</i>	46

Vážené a milé kolegyně, Vážení a milí kolegové,

Otevíráte první letošní číslo časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence, produkt spolupráce České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a České společnosti pro aterosklerózu s vydavatelstvím TARGET-MD.

V posledních dvou letech jsme svědky vydávání celé řady odborných guidelines diagnostiky a léčby hypertenze, z nichž některá jsou příliš extenzivní a připomínají spíše podrobný přehled, jiná zase příliš stručná, příliš zjednodušující. Jsme přesvědčeni, že naše česká doporučení jsou rozumným kompromisem. V tomto čísle časopisu uvádíme stručný komentář k novým americkým guidelines JNC8. Analyzujeme rovněž i nedávno vydaná poněkud kontroverzní doporučení ACC/AHA pro ovlivnění sérového cholesterolu a určení kardiovaskulárního rizika.

Jednorázové měření krevního tlaku, zejména provedené jen v ordinaci, je zatíženo velkou variabilitou a omezenou reprodukovatelností. Zvyšující se dostupnost tlakoměrů

pro domácí měření a pro automatické 24 hodinové měření přináší nepochybně zpřesnění diagnostiky hypertenze, avšak současně vyvolává řadu otázek a kontroverzí. Na hlavní problémy upozorňuje komentář v novém čísle.

Přinášíme stručnou informaci o některých zajímavých studiích nedávné doby jako je např. SYMPLICITY HTN-3, HYVET-extenze a CORAL.

Nadále uvádíme lékové profily, ohlédneme se za proběhlými akcemi ČSH a přinášíme informace o chystaných akcích budoucích.

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 Mariánských Lázních v říjnu a ve Špindlerově Mlýně v prosinci.

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

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Komentář k novým americkým doporučením pro léčbu vysokého krevního tlaku u dospělých (JNC8)

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

V prosinci roku 2013 vyšla po několika odkladech nová americká doporučení pro léčbu hypertenze – tzv. JNC8 (1); předchází JNC7 vyšla již v roce 2003. Nová doporučení jsou stručná – sepsaná na 14 stranách a jejich cíle jsou shrnuty ve třech otázkách:

- 1) Zlepšuje zahájení antihypertenzní farmakoterapie při určité hodnotě krevního tlaku (TK) zdravotní stav nemocného?**
- 2) Zlepšuje antihypertenzní farmakoterapie podávaná za účelem dosažení určité cílové hodnoty TK zdravotní stav nemocného?**
- 3) Liší se mezi sebou různá antihypertenziva nebo třídy antihypertenziv ve svém vlivu na zdravotní stav nemocných?**

Ke zodpovězení těchto otázek autoři vzali v úvahu všechny studie od roku 1966 do roku 2009, které 1) byly provedeny u jedinců s hypertenzí, 2) zahrnuly nejméně 2000 jedinců a 3) byly multicentrické.

Všechny závěry uvedené v doporučení byly oznámkovány podle síly důkazů: A – silné doporučení, vysoký stupeň jistoty o prospěšnosti postupu, B – mírný stupeň jistoty o prospěšnosti postupu, C – slabé doporučení ve

prospěch postupu, D – doporučení proti navrhovanému postupu, riziko převyšuje potenciální prospěch, E – názor expertů bez jasných důkazů. Doporučení jsou shrnuta v devíti bodech – viz tabulka.

Tabulka: Doporučení		
Stupeň doporučení		Úroveň důkazů
1	V obecné populaci ve věku >60 let se doporučuje zahájit farmakologickou léčbu při systolickém krevním tlaku (STK) >150 mm Hg nebo diastolickém krevním tlaku (DTK) >90 mm Hg; cílem je snížit STK <150 mm Hg a DTK <90 mm Hg. Pokud farmakologická léčba u těchto jedinců vede k nižšímu TK (např. <140 mm Hg) a léčba je dobře snášena, léčba nemusí být upravována.	A E
2	V obecné populaci ve věku <60 let se doporučuje zahájit farmakologickou léčbu při DTK ≥90 mm Hg s cílem snížit jej na hodnotu <90 mm Hg.	A pro věk 30–59 let E pro věk 18–29 let
3	V obecné populaci ve věku <60 let se doporučuje zahájit farmakologickou léčbu při STK ≥140 mm Hg s cílem snížit jej na hodnotu <140 mm Hg.	E
4	U jedinců ve věku >18 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD) se doporučuje zahájit farmakologickou léčbu při STK ≥140 mm Hg nebo DTK ≥90 mm Hg s cílem snížit STK na hodnotu <140 mm Hg a DTK <90 mm Hg.	E
5	U jedinců ve věku >18 let s diabetem se doporučuje zahájit farmakologickou léčbu při STK ≥140 mm Hg nebo DTK ≥90 mm Hg s cílem snížit STK na hodnotu <140 mm Hg a DTK <90 mm Hg.	E
6	Jedinci jiné než černé rasy včetně diabetiků mají být léčeni diuretikem thiazidového typu, blokátorem kalciového kanálu (BKK), ACE inhibitorem nebo sartanem.	B
7	Jedinci černé rasy včetně diabetiků mají být léčeni diuretikem thiazidového typu nebo blokátorem kalciového kanálu.	B pro obecnou černošskou populaci C pro diabetiky
8	U jedinců ve věku ≥18 let s CKD by léčba měla obsahovat ACE inhibitor nebo sartan ke zlepšení ledvinových parametrů; toto doporučení se týká všech pacientů s hypertenzí bez ohledu na rasu nebo přítomnost diabetu.	B
9	Hlavním smyslem léčby hypertenze je dosáhnout a udržet cílový TK. Pokud cílového TK není dosaženo za měsíc, lze zvýšit dávku původního léku nebo přidat lék ze tříd antihypertenziv uvedených v doporučení č. 6. Lékař by měl kontrolovat TK a upravovat léčbu tak dlouho, až je dosaženo cílového TK. Pokud ho není dosaženo druhým lékem, lze přidat třetí lék z výše uvedených tříd antihypertenziv. ACE inhibitor a sartan by neměly být použity spolu u jednoho pacienta. Pokud není dosaženo cílového TK za použití uvedených tříd antihypertenziv kvůli kontraindikaci některého léku nebo potřebě více než tří léků, lze použít antihypertenzní lék z jiných tříd. Pokud se při této strategii nepodaří dosáhnout cílového TK, je nutno zvážit odeslání nemocného ke specialistovi na hypertenzi.	E

Uvedená doporučení č. 1–9 je nutno chápat jako „minimalistická“: shrnují poznatky, které vyplývají z velkých multicentrických randomizovaných studií provedených u nemocných s hypertenzí a neberou v úvahu menší studie, metaanalýzy atd. Tyto závěry tedy nemohou vyloučit, že existuje prospěšnost z dřívějšího zahájení léčby, z dalšího snížení TK nebo že určitý typ antihypertenziva je prospěšnější ve speciálních indikacích. Při výběru studií byly eliminovány ty, které zařadily i normotony – mezi nimi jsou však vysoce kvalitní práce, které mohou posunout naše vnímání hranic TK pro zahájení léčby v určitých speciálních situacích – např. u nemocných po cévní mozkové příhodě nebo u nefropatií s proteinurií.

Autoři uvádějí v textu, že chtějí poskytnout informace přetíženým lékařům první linie. Je však překvapivé, nakolik koncept těchto doporučení je zjednodušený (také oproti předchozím JNC7) a co všechno tato doporučení

neobsahují. Nejsou zde žádné zmínky o diagnostice hypertenze: technice měření, počtu měření a návštěv nutných k diagnóze, roli ambulantního monitorování TK a domácího měření TK, přestože o těchto postupech máme řadu kvalitních informací. Pojem sekundární hypertenze není v doporučeních vůbec uveden, přestože základní diferenciálně diagnostické myšlení by mělo být známé právě lékařům primární péče, pro něž mají být doporučení určena a kteří často přicházejí do styku s nemocnými jako první.

Přístup současných amerických doporučení navozuje obecnou otázku, jaká data máme v budoucnu považovat za relevantní pro léčbu hypertenze. Je samozřejmě optimální mít nejvyšší stupeň důkazů pro naše postupy, ale v současnosti ani v budoucnu není reálné zorganizovat velké prospektivní randomizované studie zaměřené na všechny dílčí problémy. Možná že budeme muset slevit v našich nárocích

na kvalitu dat a zaujmout méně přísný přístup, který je ostatně běžný v jiných oblastech medicíny.

Téměř současně vyšla doporučení Americké společnosti pro hypertenzi a Mezinárodní společnosti pro hypertenzi (2). Jsou rovněž stručná (15 stran), ale mají širší záběr a obsahují základní kapitoly o definici, diagnostice, příčinách a léčbě hypertenze. V poslední době vyšla tedy troje významná mezinárodní doporučení a je zajímavé, jak zásadně se mohou mezi sebou lišit, přestože všechny autorské týmy mají k dispozici stejná data. Evropská doporučení (3) jsou velmi podrobná, připomínají spíše učebnici hypertenze a někdy jsou méně přehledná, naproti tomu doporučení JNC8 jsou až příliš zjednodušená. V této situaci si musí každý lékař s hlubším zájmem o problematiku hypertenze sám rozhodnout, které z prezentovaných názorů jsou podle vlastního úsudku a zkušeností nejsprávnější.

LITERATURA

1. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507–520.
2. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2014; 32:3–15.
3. Mancia G, Fagard R, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31: 1281–1357 (zkrácená česká verze vyšla v časopisu *Hypertenze a KV prevence* č. 5/2013, str. 4–20)

Všechna doporučení jsou k dispozici na webových stránkách České společnosti pro hypertenzi www.hypertension.cz

Rozpory v diagnostice hypertenze

prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.

Klinika kardiologie, IKEM Praha

Tabulka 1 uvádí hodnoty krevního tlaku užívané k definici hypertenze při různých typech měření (Filipovský a spol. 2012) podle českých směrnic definice hypertenze, které jsou shodné s Evropskými směrnicemi (Mancia G, Fagard R, a spol. 2013).

Americkými autory je vytýkáno Evropským směrnicím diagnostiky a léčby hypertenze, že stále setrvávají na definici hypertenze podle hodnot krevního tlaku naměřených v ambulanci (Jennings GLR 2013, Touyz RM, Courtney Doyle-Campbell 2014). Tato výtky se týká i Doporučení České společnosti pro hypertenzi. **Měření krevního tlaku jen v ambulanci není totiž schopné rozpoznat hypertenzi bílého pláště a maskovanou hypertenzi** (viz tabulka 2), která ukazuje různé typy hypertenze a normotenze.

Americká kritika (Courtney Doyle-Campbell 2014, Jennings GLR, Touyz RM 2013) vychází z práce Pickeringa TG a spol. a American Heart Association,

Tabulka 1: Hodnoty krevního tlaku užívané k definici hypertenze při různých typech měření (Filipovský a spol. 2012) podle českých směrnic definice hypertenze

Kategorie	Systolický TK (mm Hg)	Diastolický TK (mm Hg)
Průměr v noční době (nebo ve spánku)	≥140	a/nebo ≥90
24hodinové monitorování TK	≥130	a/nebo ≥80
Průměr v denní době (nebo při bdění)	≥135	a/nebo ≥85
Průměr v noční době (nebo ve spánku)	≥120	a/nebo ≥70
Průměr v noční době (nebo ve spánku)	≥135	a/nebo ≥85

Tabulka 2: Různé typy hypertenze a normotenze

Hypertenze v ordinaci i doma	Setrvalá hypertenze
Normotenze v ordinaci, hypertenze doma	Maskovaná hypertenze
Hypertenze v ordinaci, normotenze doma	Hypertenze bílého pláště
Normální TK v ordinaci i doma	

American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association uveřejněné již v roce 2008,

ve které vyzývá Pickering TG a spol. k rozsáhlému používání domácího měření TK, které je schopné rozpoznat jak hypertenzi bílého pláště, ale zejména také maskovanou hypertenzi. Pickering a spol. 2008 také vyzývají k tomu, aby domácí měření TK bylo pojišťovnami honorováno.

Již práce dřívější doby ukázaly, že maskovaná hypertenze se vyznačuje kardiovaskulárním rizikem obdobným pacientům s hypertenzí v ambulanci i doma, zatímco hypertenze bílého pláště je spojena jen s málo zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (Fagard RH a Cormelissen VA 2007, Sega a spol. 2005, Widimský 2000).

V letošním roce byla uveřejněna data mezinárodní databáze o domácím měření TK zahrnující 6 458 pacientů z 5 populací sledovaných po 8,3 let (Stergiou a spol. 2014). Z této práce vyplývá, že maskovaná hypertenze je spojena se stejným kardiovaskulárním rizikem jako trvalá hypertenze a to jak u neléčených tak léčených hypertoniků. Celková mortalita byla obdobná pro maskovanou hypertenzi

Tabulka 3: Indikace měření TK mimo ambulanci pro diagnostické účely podle guidelines ESC a ESH pro praxi (Mancia G, Fagard R a spol. 2013)

Klinické indikace pro domácí měření TK nebo pro ABPM
Podezření na hypertenzi bílého pláště
Hypertenze 1. stupně (mírná)
Vysoký TK v ambulanci u subklinického orgánového poškození a s nízkým celkovým kardiovaskulárním rizikem
Podezření na maskovanou hypertenzi
Vysoký normální tlak v ambulanci
Normální TK v ambulanci u osob se subklinickým orgánovým poškozením nebo s vysokým celkovým KV rizikem
Identifikace fenoménu bílého pláště u hypertoniků
Značná variabilita TK v ordinaci během jedné návštěvy nebo během dalších návštěv
Autonomní, posturální, postprandiální nebo siestou či léky indukovaná hypotenze
Zvýšený TK v ambulanci u těhotných nebo podezření na preeklampsii
Specifické indikace pro ABPM
Výrazná neshoda mezi TK v ambulanci a doma
Zjištění stavu dipping
Podezření na noční hypertenzi v noci nebo chybění dipping fenomenu (chybění poklesu krevního tlaku v noci). S těmito jevy se setkáváme u pacientů se spánkovou apnoí u chronických ledvinových onemocnění nebo u diabetu.
Hodnocení variability krevního tlaku

a setrvávající hypertenzi, přestože maskovaná hypertenze vykazovala nižší systolicko-diastolický TK (rozdíl 8/13 mm Hg) (Stergiou a spol. 2014, Krakoff 2014).

Nicméně Evropské směrnice diagnostiky hypertenze jsou kritizovány pro zdrženlivý postoj pro domácí měření TK (Courtney Doyle-Campbell 2014).

Domácí měření TK umožňuje u dražších přístrojů uchovávat data v paměti a odesílat je lékařům do ordinací – rozvíjí se tzv. tele-medicína.

Řada indikací ABPM navíc odpadne po zpřístupnění domácího měření TK za pomoci přístroje OMRON 5001 i ke měření TK v noci. Přístroj OMRON 5001 má paměť a lze jej nastavit i na měření TK v noci (Ishikawa a spol. 2014). Tito autoři měřili tak krevní tlak v noci 3x a to ve 2.00, 3.00 a 4.00 hod. Tento přístroj umožňuje tedy změřit krevní tlak v noci a posoudit tak přítomnost nebo chybění „dipping“ a přítomnost noční hypertenze. Přístroj je pochopitelně nákladnější.

Domácí měření TK mají svá omezení. Zatím nejsou ve většině států včetně ČR hrazena pojišťovnami a ne všichni pacienti jsou ochotni si přístroj zakoupit.

Nicméně v letošním roce byla uveřejněna provokační studie *Seba a spol. 2014*, která hodnotila přesnost měření krevního tlaku praktickými lékaři a ukázala, že přesnost je nízká a podstatně se nezlepšila ani u lékařů randomizovaných k tréninku.

Zdánlivě radikální jsou britská doporučení diagnostiky hypertenze zdůrazňující používání ABPM pro prvotní diagnostiku hypertenze umožňující totiž vyloučit pacienty s hypertenzí bílého pláště. V roce 2011 byly uveřejněny nové NICE (National Institute for Health and Clinical Experience) směrnice pro diagnostiku a léčbu hypertenze pro praktické lékaře (Krause a spol. 2011).

Změny se týkají prvotní diagnostiky hypertenze. Podle těchto směrnic se má u pacientů, u nichž se zjistí při opakovaně měřeném TK v ambulanci hodnota $\geq 140/90$ mm Hg použít denní ambulantní monitorování TK (ABPM) s výjimkou pacientů s nepravidelnou akcí srdeční (např. fibrilace síní), kde zůstává auskultační metoda metodou volby (Krause a spol. 2011).

ABPM doporučují britské směrnice provádět jen ve dne, alespoň 2 měření za hodinu, v době např. mezi

8.00-22.00 hod. Použije se průměru z minimálně 14 měření k potvrzení diagnózy hypertenze. Diagnóza hypertenze se opírá o průměrný denní TK $\geq 135/85$ mm Hg. Pokud pacient nesnáší ABPM, má se použít domácí měření TK.

K tomuto doporučení je třeba dodat, že autoři nových britských doporučení se domnívají, že použití ABPM ušetří náklady na léčbu hypertenze tím, že vyloučí pacienty s hypertenzí bílého pláště, kterých je 15-20 % (Krause a spol. 2011).

ABPM poskytuje nejpřesnější data o výši TK, lepší než domácí měření TK a to je zase lepší nežli TK měřený v ambulanci (Head a spol. 2012, Fagard a spol. 2007, Sega a spol. 2005).

Britská doporučení (Krause a spol. 2011) mají nevýhodu v tom, že opomíjí měření TK v noci. Je dobře známo, že nejvyšší negativní prognostický význam mají právě hodnoty TK v noci, **kde chybění poklesu TK v noci (tzv. non-dipping) nebo dokonce noční hypertenze představují největší negativní rizikový faktor pro infarkt myokardu, cévní mozkové příhody a dokonce i pro němé mozkové cévní příhody** (Head a spol. 2012, Sega a spol. 2005).

Není také jasné, kdo bude provádět ABPM.

Tabulka 4 ukazuje porovnání 3 hlavních metod měření krevního tlaku

Britské směrnice (Krause a spol. 2011) postrádají zdůraznění významu maskované hypertenze. Ta má riziko téměř stejné jako skutečná hypertenze (Widimský a Sachová 2005, Mancia a Fagard a spol. 2013) a kterou je nutné léčit na rozdíl od hypertenze bílého pláště, jejíž riziko je podstatně menší a k léčbě postačuje dispenzarizace a nefarmakologická léčba (Mancia a Fagard a spol. 2013).

Hlavní omezení britských doporučení diagnostiky hypertenze tkví v tom, že se týkají pouze počáteční diagnostiky hypertenze, v průběhu léčby se má používat měření TK v ambulanci nebo domácí měření TK.

V nedávné době byla také uveřejněna Australská doporučení ABPM (Head a spol. 2012). Na maskovanou hypertenzi máme podle Australských doporučení ABPM myslet v těchto situacích:

Tabulka 4: Porovnání 3 hlavních měření metod			
Parametr	TK v ordinaci	HBPM	ABPM
Screening hypertenze	ano	ne	ne
Diagnóza hypertenze	ano	ano	ano
Hodnocení antihypertenzní léčby	ano	ano	ano
Prognostická hodnota pro kardiovaskulární příhody	ano	ano	ano
Dg. hypertenze bílého pláště	ne	++	++
Maskovaná hypertenze	ne	++	++
Přítomnost/chybění nočního poklesu TK	ne	ne	ano
Placebový efekt	ano	ne	ne
Ranní hypertenze	ne	ano (omezeně)	ano
Krátkodobá a noční variabilita TK/TF	ne	ne	ano
Dlouhodobá variabilita TK	ano	ano	omezeně
Tlaková zátěž	ne	ne	ano
Přijetí pacientem	++	±	++
Zlepšení kontroly hypertenze	+	++	+++
Náklady	nízké	nízké	vysoké

- a) při hypertrofii levé komory nebo jiného orgánového poškození,
- b) v přítomnosti anamnézy hypertenze u obou rodičů,
- c) u obstrukční spánkové apnoe,
- d) u chronického ledvinového onemocnění,
- e) u výrazného stresu v práci (jak, ale jednoduše měřit),
- f) při hypertenzní reakci na zátěž při ergometrii – reakce TK na zátěž je ale měnlivá,
- g) u pacientů s mnohotnými rizikovými faktory.

Australské směrnice dále považují ABPM za vhodné u těchto stavů:

- u synkopy nebo podezření na ortostatickou hypotenzi,
- u potvrzené spánkové apnoe nebo podezření na ni
- u hypertenze odhalené v časně fázi těhotenství.

Bude třeba zvážit rozšíření indikací ABPM v našich guidelines.

Nicméně je nutné konstatovat, že domácí měření TK i ABPM skýtají také své chyby. U domácího měření TK je to používání i neověřených přístrojů, chybějící pravidelné otestování ověřených přístrojů a nezacvičení pacienti. U ABPM to mu je obdobně.

Nové britské směrnice doporučují pacienty mladší 40 let se stadiem hypertenze 1 bez přídatných orgánových změn, diabetu, kardiovaskulárního onemocnění a poškození ledvin odeslat specialistům k vyloučení sekundární hypertenze.

Nedávno byla uveřejněna také Americká doporučení diagnostiky a léčby hypertenze a to hned dvojí: JNC 8 (*James a spol. 2014*) a doporučení Americké společnosti pro hypertenzi a Mezinárodní společnosti pro hypertenzi (*Weber a spol. 2013*). Tato doporučení jsou

mezi sebou ve sporu o cílové hodnoty TK léčby u starších osob a JNC 8 má navíc zvláštnosti – název JNC 8 se nekryje s názvem JNC 7 pokud se týče autorů a hlavně nezahrnuje National Heart and Blood Institute. Nebudu zacházet blíže na tyto rozpory; oba dokumenty však spojuje skutečnost, že věnují minimální pozornost diagnostice hypertenze.

Podle mého názoru je hlavním argumentem pro obhajobu Evropských doporučení skutečnost, že drtivá většina randomizovaných studií léčby hypertenze se opírala o měření TK v ordinaci lékaře. Tudíž naše současné znalosti o cíle léčby hypertenze i při různých průvodních onemocněních, např. diabetu mellitu 2. typu se nutně opírají o tato data. S domácím měření TK nebo ABPM bylo provedeno jen několik studií.

Navíc přesnost měření TK v ambulanci lze podstatně zvětšit vyšším počtem měření TK v ambulanci.

LITERATURA

Courtney Doyle-Campbell. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology Guidelines and the Muted Enthusiasm for Home Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2014; 63: e5

Fagard RH, Cormelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8

Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J a spol. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58: 785-801

Head GA, McGrath BP, Mihailidou AS, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *J Hypertens* 2012; 30: 253-66

Ishikawa J, Shimizu M, Sugiyama E, for J-TOP (Japan Morning Surge-Target Organ Protection) Study Investigators Group. Assessment of the reduction in night-time blood pressure and dipping induced by antihypertensive medication using a home-blood pressure monitor. *J Hypertension* 2014; 32: 82-9

Jennings GLR, Touyz RM. Hypertension guidelines. More challenges highlighted by Europe. *Hypertension* 2013; 62: 660-665

Krakoff LR. Home Blood Pressure Monitoring. International Recognition. *Hypertension* 2014; 63: ahead of print

Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2011; 343: d4891

Mancia G, Fagard R, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 Guidelines for the

Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 25: 1284-1336

Mancia G, Fagard R, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension *J Hypertens* 2013; 31: 1925-1938

National Clinic Guidelines Centre. The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. London: National Clinical Guideline Centre at the Royal College of Physicians 2011

O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731-68

Parati G, Omboni S, Bilo G. Why is out-of-office blood pressure measurement needed? Home Blood Pressure Measurements will increasingly replace Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 181-7

Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al on behalf of ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Human Hypertension* 2010; 24: 779-85

Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G et al. Call to action on the use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a point scientific statement from American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; 52: 10-29

Sebo P, Pechère-Bertschi A, Herrmann FR, et al. Blood pressure measurements are unreliable to diagnose hypertension in primary care. *J Hypertens* 2014; 32: 509-17

Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83

Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al, on behalf of the International Database on HOME blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension. *International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome. Hypertension* 2014; 63: ahead of print

Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2013; 32: 3-15

Widimský J. Nové britské směrnice diagnostiky a léčby hypertenze. Kapitola ve sborníku. Jiří Widimský Jr a kolektiv. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy. Str 169-174, TRITON 2012.

Widimský J. Význam domácího měření krevního tlaku. *Interní medicína pro praxi*. 2000; 3: 7-10

2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eight Point National Committee (JNC 8). James PA, Oparil S, Carter BL, et al. *JAMA* 2014; 311: 507-520

Terapie malou dávkou spironolaktonu snižuje krevní tlak u pacientů s rezistentní hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

Arteriální hypertenze zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, jejíž riziko dále stoupá v případě současného diabetes mellitus 2. typu. Efektivní terapie obou onemocnění, především arteriální hypertenze vede k výraznému snížení rizika kardiovaskulárních komplikací [1]. Bohužel terapie arteriální hypertenze nebývá často efektivní i díky její rezistenci k terapii, kdy se nám nedaří snížit krevní tlak pod 140/90 mm Hg navzdory racionální terapii antihypertenziv v účinné dávce a kombinaci, kdy jedním antihypertenzivem musí být vždy diuretikum v účinné dávce [2]. Příčinou rezistence k terapii rezistentní hypertenze může být nejen nepoznaná sekundární hypertenze [3], ale také špatná compliance pacienta k terapii [4]. V mnohých případech se však jednoznačná příčina hypertenze nepodaří určit.

V říjnovém čísle loňského roku *Journal of Hypertension* publikovala Christina Oxlund s kolektivem studii zaměřenou na efekt menší dávky spironolaktonu pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí a diabetes mellitus [5]. Již dříve se totiž ukázalo, že spironolakton může být velmi efektivní u této skupiny pacientů a to i díky tomu, že u tohoto typu pacientů může být krevní tlak navyšován nejen zvýšenou hladinou aldosteronu (i díky fenoménu úniku u některých pacientů léčených ACEI nebo sartany), ale také i aktivací mineralokortikoidního receptoru [6,7].

Do studie bylo zařazeno celkem 163 pacientů, randomizováno bylo ale jen 119 pacientů (nejčastějším důvodem pro vyřazení pacientů bylo vyloučení rezistentní hypertenze pomocí 24hodinového monitorování krevního tlaku). Spironolakton byl podáván celkem 61 pacientům a placebo 58 pacientům. Spironolakton byl podáván nejdříve v dávce 25 mg a pokud nebylo dosaženo cíle (hodnoty krevního tlaku pod 130/80 mm Hg), byla jeho dávka navýšena na

50 mg (pokud byla hodnota krevního tlaku nižší než 110/60 mm Hg, dávka spironolaktonu byla naopak o polovinu snížena). Studie trvala celkem 16 týdnů a byla kontrolována velmi důsledným biochemickým sledováním a také i nezávislým monitoringem.

Základní charakteristiky souborů a výsledky studie jsou uvedeny v tabulce. Studii nedokončili 4 pacienti ve spironolaktonové větvi [2× noncompliance a 2× hyperkalémie (5,7 mmol/l) a hypotenze (krevní tlak 103/61 mm Hg)] a 3 pacienti v placebové větvi (2× noncompliance a 1× syndrom spánkové apnoe). Pravděpodobně nejdůležitějším výsledkem je významný pokles 24hodinového krevního tlaku (8,9/3,9 mm Hg).

Výše uvedená studie potvrdila výsledky dřívějších studií, které ukazovaly na velmi dobrý efekt spironolaktonu u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí stejně tak potvrdila i dobrý efekt spironolaktonu na renální parametry – tedy významný pokles albuminurie. Vysvětlením pro tyto výsledky může být jeden z hlavních nedostatků studie – pacienti neměli před začátkem studie systematicky vyšetřeny parametry osy renin–angiotensin–aldosteron. S ohledem na průměrné hodnoty kalémie pod 4,0 mmol/l a se znalostí cca 20% pravděpodobnosti diagnózy primárního hyperaldosteronismu u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí [3] se tedy nabízí na prvním místě právě možnost nediagnostikovaného primárního hyperaldosteronismu jako vysvětlení takto výrazného efektu spironolaktonu. Na druhé straně účinnost antagonistů mineralokortikoidního receptoru byla prokázána již i ve studiích s esenciálními hypertonií [8]. Spironolakton působí synergicky i s jinými diuretiky [9].

Vyšší věk pacientů zařazených do studie nám může být dobrým vodítkem

pro další terapii pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu – tedy podání malé dávky spironolaktonu bez předchozího vylučování případné sekundární etiologie hypertenze. Byť můžeme takto přehlednout diagnózu případného primárního hyperaldosteronismu, na druhé straně může být pacient ušetřen někdy až velmi zdoluhavého vyšetřovacího procesu, který ve velké většině případů skončí jen doporučením terapie spironolaktonem (operační terapie primárního hyperaldosteronismu nebývá u starších pacientů až na některé výjimky preferována).

Uvedená studie má také několik limitací. Tou základní je především její krátké trvání. Pravděpodobně z tohoto důvodu se nemohly projevit vedlejší příznaky terapie spironolaktonem, o kterých víme, že se objevují velmi pozdě, často až za několik měsíců (jedná se především o gynekomastii u mužů). To samé pak může platit i pro hyperkalémii a pokles renálních funkcí, k nimž jsou právě starší diabetici velmi náchylní. Druhé problémem je samozřejmě velikost sledovaného souboru. V tomto případě však již nemůžeme očekávat provedení větší studie, neboť spironolakton je velmi starý lék, u kterého už nemůžeme očekávat zájem sponzora.

Závěrem se dá tedy shrnout, že studie Oxlundové a kolektivu přidala další kamínek do mozaiky léčby pacientů s rezistentní hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu. Ukazuje se, že staré léčebné principy mohou být v dnešní době stále velmi účinné a ve srovnání s novými představami léčby arteriální hypertenze jako je například renální denervace nebo duální blokáda systému renin–angiotensin–aldosteron pomocí kombinace ACEI a sartan) dokonce účinnější.

Tabulka 4: Základní parametry pacientů a změny krevního tlaku a laboratorních parametrů po léčbě.			
Parametr	Spironolakton (n = 61)	Placebo (n = 58)	p
Vstupní parametry			
Věk	62,9	63,9	
Pohlaví (ženy)	15	13	
BMI (kg/m ²)	32	31,5	
Kouření	9	11	
Počet tříd antihypertenziv	3 (3-5)	3(3-4)	
Systolický TK (mm Hg)	144±15	139±15	
Diastolický TK (mm Hg)	79±11	76±8	
24hodinový systolický TK (mm Hg)	144±9	143±11	
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	78±7	78±7	
Kalémie (mmol/l)	3,9±0,4	3,8±0,3	
Změna po 16 týdnech léčby spironolaktonem			
Systolický TK (mm Hg)	-10,5 (-14,5;6,5)	5,3(0,8-10,0)	<0,001
Diastolický TK (mm Hg)	-5,7(7,8;-3,7)	-5,7(7,8;-3,7)	<0,001
24hodinový systolický TK (mm Hg)	-9,7(-13,0;6,4)	-0,8(-3,6;2,1)	<0,001
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	-4,2(-5,8;-3,2)	-0,3(-1,9;1,3)	<0,001
Kalémie (mmol/l)	0,26 (0,1;0,4)	0,02(-0,07;0,1)	<0,001
Natrémie (mmol/l)	-1,7 (-2,4; 0,9)	0,2(-0,4;0,08)	<0,001
eGFR (ml/min/1,73m ²)	-7,0(-34;8)	3(-18;16)	<0,05
Albuminurie (mg/g)	-7,3(-1093;12,2)	0(-74;146,3)	<0,001

LITERATURA

- Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. Lancet 2012;380:601-10.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz, K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;31:1281-1357.
- Štrauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimský J, Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. J Hum Hypertens 2003;17:349-52.
- Štrauch B, Petrák O, Zelinka T et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. J Hypertens 2013;31:2455-2461.
- Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. J Hypertens 2013;31:2094-102.
- Václavík J, Sedlák R, Plachý M et al. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Hypertension 2011;57:1069-75.
- Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. J Hypertens 2010;28:2329-2335.
- Krum H, Nolly H, Workman D et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. Hypertension 2002;40:117-23.
- Bobrie G, Frank M, Azizi M et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. J Hypertens 2012;30:1656-64.

Studie HYVET-extenze: prospěch léčby vysokého krevního tlaku u velmi starých pacientů s hypertenzí

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

Arteriální hypertenze (dále hypertenze) je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním, které je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulární (KV) mortality a morbidit (1-3). Antihypertenzní léčba u osob do 80 let věku s vysokým krevním tlakem toto riziko významně snižuje. Do nedávné doby jsme neměli důkazy o prospěšnosti farmakologické léčby hypertenze u osob 80 let a starších. Teprve studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) přinesla jednoznačné důkazy o benefitu léčby hypertenze v této kategorii starých osob (4). Pojďme si připomenout základní charakteristiku této studie.

Studie HYVET byla randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie probíhající ve 195 centrech ve 13 zemích západní a východní Evropy, v Číně, Australasii a Tunisku. Byli do ní zařazeni pacienti ve věku 80 let a starší se setrvalou hodnotou systolického tlaku krve (TK) ≥ 160 mm Hg během dvouměsíční zabíhací fáze bez veškeré antihypertenzní medikace, pouze s placebem. Cílem bylo snížení TK pod 150/80 mm Hg.

Hlavní výsledky studie HYVET jsou shrnuty (viz tab. 1).

Tab. 1: Hlavní výsledky studie HYVET	p
↓ CMP o 30 %	(p = 0,06)
↓ fatální CMP o 39 %	(p = 0,05)
↓ celková mortalita o 21 %	(p = 0,02)
↓ KV mortalita o 23 %	(p = 0,06)
↓ KV příhody o 34 %	(p < 0,001)
↓ srdeční selhání o 64 %	(p < 0,001)

Studie HYVET prokázala, že ve skupině aktivní léčby založené na podávání indapamidu /+ ev. perindoprilu v případě potřeby / byla celková mortalita ve srovnání s placebovou větví nižší o 21 % (95% interval spolehlivosti [CI]: 4–35; p = 0,019) a počet KV příhod (KV mortalita, nefatální infarkt myokardu [IM], nefatální cévní mozková příhoda

a nefatální srdeční selhání [SS]) nižší o 34 % (95% CI: 18–47; p < 0,001). Riziko fatálních mozkových příhod bylo významně sníženo aktivní léčbou o 39 % (p ≤ 0,046) a riziko srdečního selhání dokonce o plných 64 % (p ≤ 0,001). Podávání indapamidu /+ ev. perindoprilu/ ve studii HYVET přitom vedlo k nižšímu počtu závažných nežádoucích účinků a nemělo vliv na zhoršení kognitivních funkcí či nárůst počtu fraktur (4-6). Hlavní studie byla pro jednoznačný prospěch pacientů z aktivní léčby z etických důvodů předčasně ukončena.

Nedávno byly publikovány výsledky roční extenze studie HYVET (7), která bezprostředně navazovala na hlavní studii. Základní design této studie je uveden (viz obr. 1).

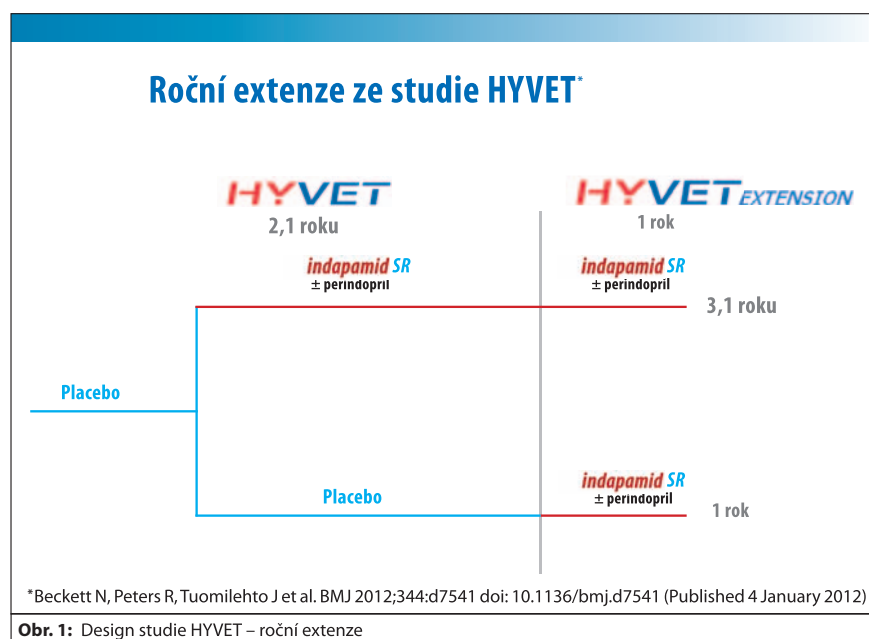
Všichni nemocní v extenzi studie HYVET dostávali stejně jako v hlavní studii aktivní léčbu založenou na indapamidu SR v dávce 1,5 mg/den, k němuž byl v případě potřeby přidán perindopril v dávce 2 mg (2. krok) nebo perindopril v dávce 4 mg (3. krok). Do extenze studie byli zařazeni jen pacienti, kteří nedosáhli během hlavní studie primárního ani sekundárního sledovaného ukazatele (kromě IM, SS

a fraktury skeletu), a tudíž byla u nich léčba na jejím konci stále dvojité zaslepená. Cílem bylo dosáhnout systolického TK < 150 mm Hg a diastolického TK < 80 mm Hg. Během extenze bylo možné použít další antihypertenzní medikaci, pokud nebylo dosaženo cílových hodnot TK. Pacienti byli sledováni v intervalu 3 měsíců. Během extenze byly sledovány

stejně ukazatele jako během hlavní studie – výskyt cévní mozkové příhody (fatální i nefatální), celková mortalita, KV mortalita, mortalita v důsledku srdečních příhod (fatální IM, fatální SS, náhlá smrt) a mortalita v důsledku cévní mozkové příhody. Do hlavní studie HYVET bylo zařazeno celkem 1 882 pacientů (1 009 v aktivně léčené skupině a 873 ve skupině placeba), zatímco v extenzi pokračovalo 1 712 (91 %) pacientů – 924 (54 %) v aktivně léčené skupině a 788 (46 %) ve skupině placeba. Pacienti, kteří byli zařazeni do extenze studie, byli zpočátku léčeni pouze indapamidem bez ohledu na to, jakou medikaci užívali na konci hlavní studie. Léčba byla podle potřeby doplněna perindoprilem. Po 6 měsících ani po roce studie nebyly patrné významné rozdíly v typu aktuální léčby mezi pacienty, kteří byli v hlavní studii léčeni aktivně, či dostávali pouze placebo. Další antihypertenzní medikaci užívalo na konci extenze pouze 31 (1,8 %) pacientů. Na konci hlavní studie byly zaznamenány rozdíly v hodnotách TK mezi aktivně léčenou skupinou a skupinou placeba (145,0/76,6 mm Hg vs. 159,3/80,8 mm Hg; p < 0,001). Po 6 měsících extenze (rozdíl 1,2/0,7 mm Hg) ani po roce studie již nebyl tento rozdíl statisticky významný.

Hlavní výsledky studie HYVET-extenze

Z extenze studie vzešlo 1 682 pacientů-roků. Při porovnání pacientů původně léčených v aktivní skupině s pacienty ve skupině placeba nebyly nalezeny významné rozdíly ve výskytu cévní mozkové příhody (n = 13; poměr rizika [HR]: 1,92; 95% CI: 0,59–6,22) nebo KV příhod (n = 25; HR: 0,78; 95% CI: 0,36–1,72). Rozdíly byly však patrné pro celkovou mortalitu (n = 47; HR: 0,48; 95% CI: 0,26–0,87; p = 0,02) a KV mortalitu (n = 11; HR: 0,19; 95% CI: 0,04–0,87;



$p = 0,03$). Výsledky se nezměnily ani po adjustaci na věk, pohlaví, výchozí hodnoty systolického TK vsedě a předchozí výskyt KV onemocnění. Celkem se vyskytlo 99 závažných nežádoucích reakcí

(53 u pacientů původně léčených placebem a 46 u pacientů v aktivně léčené skupině; $p = 0,12$). Všechny hlavní biochemické změny, k nimž u pacientů došlo během extenze studie, byly

malé a bez klinického významu.

Závěry

Studie HYVET prokázala jednoznačný prospěch z antihypertenzní léčby založené na podávání indapamidu +/- ev. perindoprilu/ u velmi starých pacientů ve věku ≥ 80 let s hypertenzí s hodnotami TK > 160 mm Hg. Extenze studie HYVET prokázala významné snížení celkové i kardiovaskulární mortality u aktivně léčených osob od počátku studie. Výsledky studií HYVET a HYVET-extenze tak přesvědčivě prokázaly časný benefit farmakologické léčby hypertenze u spolupracujících pacientů ve věku ≥ 80 let. Je tedy vhodné pokračovat ve farmakologické léčbě hypertenze i po dosažení 80 let věku v případě systolického TK nad 160 mm Hg. Cílový TK by měl být mezi 140–150 mm Hg.

LITERATURA

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013, 31:1281–1357
- Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, Cifková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Spinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství* 2012 Oct;58(10):785–801
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.
- Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683–9.
- Peters R, Beckett N, Burch L, et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age Ageing* 2010;39:609–16.
- Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *Br Med J* 2012;344:d7541 doi: 10.1136/bmj.d7541.

Komentář ke studii ADVANCE (post hoc analýza)

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Ve studii ADVANCE (the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) ve větvi o krevním tlaku (TK) byl přidán perindopril a indapamid standardně léčeným pacientům u více než 5 500 pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM 2) a podobnému počtu diabetiků bylo přiřazeno placebo. Přidání této dvojkombinace antihypertenziv nejenže snížilo systolický i diastolický TK, ale vedlo k významnému snížení výskytu složeného primárního cíle: výskytu makrovaskulárních komplikací (fatálních i nefatálních infarktů myokardu, cévních mozkových příhod a celé kardiovaskulární mortality) a výskytu mikrovaskulárních komplikací (především renálních příhod). Přidání 10 mg perindoprilu ve fixní kombinaci s 2,5 mg indapamidu vedlo také k významnému snížení celkové mortality pacientů s DM 2 (1). Je známo z dalších menších studií nebo podstudií velkých trialů, že právě vyšší dávky perindoprilu s indapamidem mají nejen větší antihypertenzní účinky, ale také významné antiproliferativní účinky na svalovinu srdce a hladkou svalovinu cév, na zlepšení endotelové dysfunkce, na snížení apoptózy buněk i na zlepšení fibrinolýzy.

Zajímavá je post hoc analýza studie ADVANCE, jejíž cílem bylo prokázat efekt trojkombinační léčby založené na perindoprilu + indapamidu + blokátoru kalciového kanálu na pokles celkové a KV mortality diabetických pacientů. Při podrobném rozboru původní studie ADVANCE bylo zjištěno, že téměř 3 500 těchto nemocných (téměř 1 700 v aktivně léčené skupině a přes 1 700 v placebové skupině) užívalo jakýkoli BKK. Nemocní, kteří užívali v průběhu studie trojkombinaci antihypertenziv: perindopril a indapamid ve fixní kombinaci a blokátor kalciového kanálu (BKK), měli významně nižší relativní riziko celkového úmrtí (28 %;

CI: 10 %–43 %) ve srovnání s pacienty, kteří užívali BKK s placebem tj. v kombinaci s jinou antihypertenzní léčbou než je perindopril + indapamid a také méně kardiovaskulárních úmrtí (2). Riziko KV mortality bylo trojkombinací perindopril + indapamid + BKK sníženo o 24 %, nedosáhlo však statistické signifikance. Nemocní užíající BKK spolu s kombinací perindopril + indapamid se mírně lišili od těch, kteří užívali BKK s placebem: pacienti na trojkombinaci antihypertenziv perindopril+indapamid+BKK měli vyšší kardiovaskulární riziko, častěji užívali jiná antihyperenziva a antiagregancia. Ve skupině léčené trojkombinací antihypertenziv nebyl vyšší výskyt vedlejších nežádoucích účinků oproti skupině pacientů z původní studie. Kombinace perindoprilu s indapamidem spolu s BKK se zdá být právě tou vhodnou a vyváženou kombinací antihypertenziv se synergickým účinkem, která poskytne pacientům s DM 2 ještě větší ochranu před mortalitou.

Tyto výsledky jsou první data o snášenlivosti a dopadu trojkombinační terapie hypertenze na snížení mortality u pacientů s DM2. Vyšší pokles celkové mortality a nižší výskyt KV u pacientů užívajících trojkombinaci perindopril + indapamid + BKK nebyl závislý na snížení krevního tlaku, jak by se mohlo očekávat ve skupině pacientů s trojkombinací antihypertenziv. Je známo z dřívější studie ASCOTT-BPLA (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm, 3) i ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, 4), že kombinace inhibitoru ACE s BKK dihydropyridinového typu (amlodipinem) má synergický kardioprotektivní účinek, např. má tato kombinace větší účinek na centrální TK a další parametry ovlivňující KV

riziko (zlepšení struktury a funkce velkých i malých artérií včetně mikrocirkulace). Tato kombinační léčba vedla v těchto studiích k významně větší redukci sledovaných KV cílů než ve skupinách léčených atenololem + thiaziovým diuretikem (ASCOTT) nebo thiazidovým diuretikem v kombinaci s inhibitorem ACE (ACCOMPLISH). Přestože ve studii ADVANCE ani v její post hoc analýze nejsou uvedeny typy ani dávky použitých BKK, lze předpokládat, že většina pacientů užívala nejčastěji indikované BKK, tedy amlodipin 5–10 mg denně.

Post hoc analýza studie ADVANCE má limit v tom, že výsledky nepocházejí z randomizovaného přidání BKK ani nebyl předem specifikován cíl týkající se sledování přidané léčby BKK, a proto nelze tyto výsledky brát zcela absolutně; tyto výsledky jsou však motivující k provedení takové prospektivní randomizované studie s trojkombinační antihypertenzní terapií. Nicméně na základě výsledků studií s kombinací inhibitorů ACE s dihydropyridinovými BKK je malá pravděpodobnost, že by výsledky sledování mohly být výrazně odlišné. I kdyby byly ve studii ADVANCE používané non-dihydropyridinové BKK např. fenylalkylaminy (verapamil), i o nich existují významná data o kardioprotekci i nefroprotekci. Blokátory kalciových kanálů fenylalkylaminového typu redukuje aktivitu sympatického nervového systému více než dihydropyridiny (amlodipin), avšak je možno je indikovat pouze u pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez srdečního selhání. Ze studie INVEST (The International Verapamil – Trandolapril Study), ve které byla porovnávána léčba hypertenze u pacientů s ischemickou chorobou srdeční buď verapamilem (většinou v kombinaci s trandolaprilem) nebo atenololem (většinou v kombinaci

s inhibítorem ACE), je známo, že obě léčebné metody významně snížily KV nemocnost a úmrtnost těchto pacientů (6). Post hoc analýza studie INVEST provedená u podskupiny nemocných s DM (n = 6 400) navíc prokázala, že snížení TK u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční pod 130 mm Hg není prospěšné z hlediska kardiovaskulárních cílů. Systolický TK 130–140 mm Hg byl v asociaci s nejnižším výskytem kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody (7). Kombinace verapamilu a trandolaprilu je nejen kardioprotektivní, ale i nefroprotektivní, jak prokázala studie BENEDICT (the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial), v níž tato kombinace významně snížila proteinurii a redukovala riziko rozvoje albuminurie o 50 % (8).

Autoři studie ADVANCE připouští,

že starší pacienti s DM 2 měli svoji standardní léčbu antidiabetiky i jinými antihypertenzivy než je indapamid a ACE inhibitory. Na druhé straně z post hoc analýzy je patrné, že nejen v aktivně léčené skupině pacientů (kombinací perindoprilu a indapamidu), ale i v placebem kontrolované skupině nemocní byli léčeni BKK, z čehož vyplývá, že se skutečně porovnával ve studii ADVANCE dopad přidání dvojkombinační antihypertenzní léčby perindoprilem s indapamidem. Přesto lze připustit, že právě kombinace s amlodipinem mohla potencovat kardioprotektivní účinek u diabetiků přisuzovaný jen kombinaci perindoprilu s indapamidem.

Výsledky post hoc analýzy ze studie ADVANCE nám v každém případě rozšířily informace o snášenlivosti a o velmi pravděpodobném dobrém dopadu trojkombinace antihypertenziv na snížení mortality u pacientů s DM 2.

Pacienti s DM 2, hypertenzí a dalšími rizikovými faktory nebo orgánovými změnami patří mezi nemocné s velmi vysokým celkovým kardiovaskulárním rizikem, a tak vyžadují intenzivní léčbu všech rizikových faktorů a přidružených chorob (5). Kombinační terapie antihypertenzivy by měla mít velké zastoupení právě u těchto nemocných, u kterých se cílová hodnota TK pohybuje kolem 130/80 mm Hg, a u nichž se obtížně snižuje systolický TK, neboť se na hypertenzi může podílet i diabetická nefropatie i glomeruloskleróza. Stejně důležitá je u pacientů s komplikovaným DM 2 také intenzivní léčba dyslipidemie (statiny, případně kombinační léčba hypolipidemik) a kombinační antidiabetická léčba.

LITERATURA

1. 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;370:829-840.
2. Chalmers J, Arima H, Woodward M et al: Effects of combination of Perindopril, Indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus. Results from the ADVANCE Trial. *Hypertension* 2014;63:259-264.
3. Dahlhof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regiment of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT – BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 1-12
4. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al.: Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes (ACCOMPLISH). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. Task Force Members: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Joint ESC Guidelines*. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/esh092.
6. Pepine C. J., Handberg E. M., Cooper DeHoff R. M., et al.: 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: 2805-2816.
7. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM et al.: Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-68.
8. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva A, et al. BENEDICT Study Group: Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens*. 2011 Feb;29(2):207-16.

SYMPPLICITY HTN-3

doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.

Oddělení preventivní kardiologie, I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové

V posledních letech vzbudila velkou pozornost odborné i laické veřejnosti metoda renální denervace. Při tomto výkonu dochází k cílené destrukci renálního sympatiku. Studie SYMPPLICITY-1, SYMPPLICITY-2 a řada dalších prací ukazovaly u pacientů s rezistentní hypertenzí léčených renální denervací velký pokles krevního tlaku. Publikované práce byly kritizovány za různé nedostatky. Největším problémem bylo to, že nebylo možné vyloučit významný placebový efekt provedené intervence. Přesto se metoda v Evropě poměrně široce rozšířila. Ve Spojených státech však nebyla schválena Food and Drug Administration (Úřad pro potraviny a léky).

K překonání největších výhod k předchozím studiím byla naplánována studie SYMPPLICITY HTN-3. Tato studie byla první prospektivní slepou studií, ve které byl efekt denervace porovnáván oproti „klamné“ intervenci, při které byla provedena pouze angiografie renálních tepen bez vlastní denervace. Plán studie počítal se zařazením 530 pacientů a jejich randomizací v poměru 2:1 mezi skupinu podstupující denervaci a skupinu, u které byla provedena pouze angiografie renálních tepen. Cílem studie bylo zhodnocení bezpečnosti a účinnosti perkutánní renální denervace u pacientů s těžkou arteriální hypertenzí rezistentní na léčbu. Primárním bezpečnostním cílem byl výskyt závažných nežádoucích příhod, mezi které byly zařazeny: celková mortalita, konečné stadium onemocnění ledvin, embolická příhoda s poškozením cílového orgánu, cévní komplikace, hypertenzní krize do 30 dnů a nově vzniklá stenóza renální tepny.

Primárním cílem stran účinnosti metody bylo porovnání efektu renální denervace na klinický systolický tlak oproti kontrolní skupině. Autoři studie předpokládali, že pokles systolického krevního tlaku bude v denervované skupině nejméně o 5 mm Hg větší než ve skupině s pouhou angiografií. Od požadovaného průkazu rozdílu nejméně 5 mm Hg mezi skupinami se také odvíjel plán celé studie.

Sekundárním cílem bylo porovnání změny 24hodinového průměru systolického krevního tlaku při monitorování tlaku 6 měsíců po denervaci

vybrání z 1 441 pacientů. Nejčastějším důvodem nezařazení do studie byla nedostatečná terapie hypertenze. Do studie byli zařazeni nemocní,

Tabulka 1: Charakteristika souborů

Charakteristiky průměr ± SD nebo %	Denervace (n = 364)	Kontroly (n = 171)	P
Věk (roky)	57,9 ± 10,4	ne 56,2 ± 11,2	0,09
Mužské pohlaví (%)	59,1	64,3	0,26
Klinický systolický TK (mm Hg)	180 ± 16	180 ± 17	0,77
24hodinový průměr STK (AMTK, mm Hg)	159 ± 13	160 ± 15	0,83
BMI (kg/m ²)	34,2 ± 6,5	33,9 ± 6,4	0,56
Rasa* (%)			0,57
Afroameričané	24,8	29,2	
Bílí	73,0	69,6	
Anamnéza (%)			
Renální nedost. GFR <60 ml/min/1,73m ²)	9,3	9,9	0,88
Stenóza renální tepny	1,4	2,3	0,48
Obstrukční spánková apnoe	25,8	31,6	0,18
CMP	8,0	11,1	0,26
DM 2. typu	47,0	40,9	0,19
Hospitalizace pro hypertenzní krizi	22,8	22,2	0,91
Hyperlipidémie	69,2	64,9	0,32
	9,9	12,3	0,45

*Rasa zahrnuje také asiaty, indiány a ostatní – Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al...Bakris GL. N Engl J Med 2014

proti změně ve skupině kontrolní. Hranice významnosti rozdílu mezi poklesy v obou skupinách byla stanovena na 2 mm Hg.

Studie probíhala v 88 centrech ve Spojených státech. Do studie bylo zařazeno 535 hyperteniků, kteří byli

kterí měli klinický systolický krevní tlak ≥160 mm Hg při léčbě alespoň 3 antihypertenzivy včetně diuretika v maximálních tolerovaných dávkách. Tato léčba musela být stabilní neméně dva týdny před prvním screeningovým

Tabulka 2: Vstupní antihypertenzní léčba

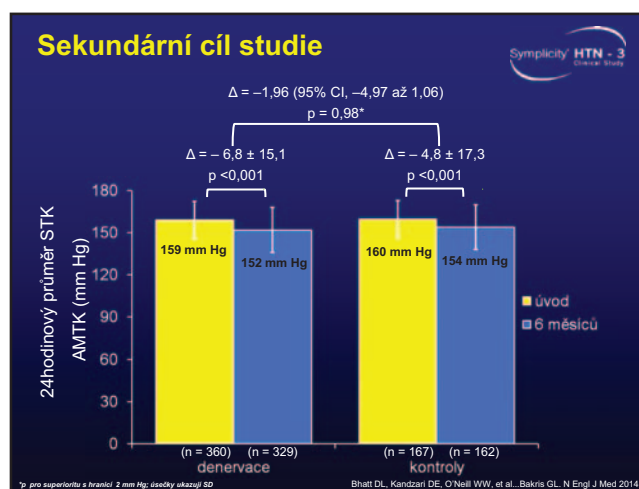
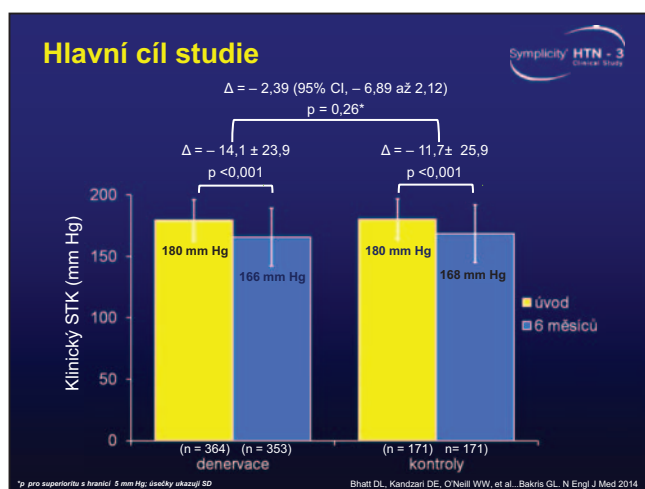
Průměr ± SD nebo %	Denervace (n = 364)	Kontroly (n = 171)
Počet antihypertenziv	5,1 ± 1,4	5,2 ± 1,4
ACE inhibitory % v maximální tolerované dávce	49,2 45,9	41,5 37,4
AT II blokátory % v maximální tolerované dávce	50,0 49,5	53,2 51,5
Antagonisté aldosteronu	22,5	28,7
Alfalytika	11,0	13,5
Betablokátory	85,2	86,0
Kalcioví antagonisté % v maximální tolerované dávce	69,8 57,1	73,1 63,7
Centrálně působící látky	49,2	43,9
Diuretika % v maximální tolerované dávce	99,7 96,4	100 97,7
Přímé inhibitory reninu	7,1	7,0
Přímá vazodilatancia	36,8	45,0

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al...Bakris GL. N Engl J Med 2014

Tabulka 3: Výskyt nežádoucích účinků

Bezpečnostní parametr (%)	Denervace (n = 364)	Kontroly (n = 171)	Rozdíl (95% CI)	P
Velké nežádoucí příhody	1,4	0,6	0,8 (-0,9, 2,5)	0,67
Do 6 měsíců				
6měsíční kompozitní bezpečnost	4,0	5,8	-1,9 (-6,0, 2,2)	0,37
Smrt	0,6	0,6	0,0 (-1,4, 1,4)	1,00
Infarkt myokardu	1,7	1,8	0,0 (-2,4, 2,3)	1,00
Nově vzniklé konečné stadium on. ledvin	0	0	-	-
Vzestup sérového kreatininu >50 %	1,4	0,6	0,8 (-0,8, 2,5)	0,67
Embolická příhoda s postižením cílového orgánu	0,3	0	0,3 (-0,3, 0,8)	1,00
Intervence renální tepny	0	0	-	-
Cévní komplikace vyžadující léčbu	0,3	0	0,3 (-0,3, 0,8)	1,00
Hypertenzní krize/emergence	2,6	5,3	-2,7 (-6,4, 1,0)	0,13
CMP	1,1	1,2	0,0 (-2,0, 1,9)	1,00
Hospitalizace pro nové srdeční selhání	2,6	1,8	0,8 (-1,8, 3,4)	0,76
Hospitalizace pro fibrilaci síní	1,4	0,6	0,8 (-0,8, 2,5)	0,67
Nové stenóza renální arterie >70 %	0,3	0	0,3 (-0,3, 0,9)	1,00

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al., Bakris GL. N Engl J Med 2014



vyšetřením. Pokud toto pacient splnil při prvním vyšetření, následovalo období 14 dnů, v průběhu kterého si nemocný měřil domácí krevní tlak a zapisoval užívání léků. Pokud při dalším vyšetření po 14 dnech zůstal systolický krevní tlak stále na hodnotách ≥ 160 mm Hg, zápisky svědčily pro adherenci pacienta a 24hodinový průměr systolického krevního tlaku při monitorování tlaku byl ≥ 135 mm Hg, byla splněna základní kritéria zařazení. Vyřazení byli nemocní s vypočtenou glomerulární filtrací < 45 ml/min/1,73 m² a nevhodnými anatomickými poměry na renálních tepnách (průměr hlavní renální tepny < 4 mm; < 20 mm dlouhá část tepny vhodná pro denervaci; vícečetné renální tepny; kde hlavní tepna odhadem zásobuje < 75 % ledviny; stenóza renální tepny > 50 % nebo aneurysma některé z renálních tepen; anamnéza předchozí

intervence renální tepny). Randomizace probíhala při angiografii renálních tepen. Průběh angiografie a ev. denervace byl upraven tak, aby pacient nevěděl, zda podstoupil denervaci, či zda zůstalo pouze u angiografie. Velká péče byla věnována tomu, aby výsledek randomizace zůstal utajen nejenom pacientovi, ale i personálu, který přicházel do styku s pacientem v dalším průběhu studie.

Výsledky studie SYMPPLICITY HTN-3 byly pro značnou část odborné veřejnosti překvapivé. Skupina léčená denervací měla pokles krevního tlaku o 14 mm Hg, skupina s klamnou intervencí (pouhá angiografie renálních tepen) měla pokles o 12 mm Hg. Přesný číselný rozdíl mezi poklesy systolického krevního tlaku v obou skupinách byl 2,39 mm Hg. Mezi účinkem denervace a angiografie nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl.

Obdobný výsledek vyšel při analýze ambulantního monitorování krevního tlaku, kdy nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v průměru 24hod. systolického krevního tlaku mezi oběma srovnávanými skupinami. Jediným pozitivním výsledkem studie byl průkaz bezpečnosti renální denervace v horizontu 6 měsíců.

Ve studii SYMPPLICITY HTN-3 se nepodařilo se prokázat efekt renální denervace u pacientů nereagujících na nejméně trojkombinaci antihypertenziv. Překvapivý byl velký placebový efekt klamně intervence. Příběh SYMPPLICITY by nás měl navádět ke zdrženlivosti při zavádění nových nedostatečně ověřených metod do klinické praxe. Na druhou stranu by bylo ukvapené, kdyby byl koncept renální denervace ve výzkumu zcela opuštěn.

LITERATURA

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. N Engl J Med 2014 Mar 29 (Epub ahead of print)

Komentář ke studii CORAL: revaskularizace nebo konzervativní léčba aterosklerotické stenózy renální tepny?

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

S rozvojem diagnostických metod (scintigrafie, dopplerovské sonografie, CT a MR angiografie) byla v posledních desetiletích stenóza renální tepny diagnostikována stále častěji a velká část pacientů s hemodynamicky významnou stenózou renální tepny (alespoň 50 % zúžení průřezu tepny) byla (spíše intuitivně) indikována k renální revaskularizaci. Teprve v posledních 10 letech ale proběhly dvě dostatečně velké randomizované kontrolované studie, které měly dát poměrně jednoznačnou odpověď na otázku, jaký je přínos renální revaskularizace pro prognózu pacientů s aterosklerotickou stenózou renální tepny. Otázkami, které bylo nutno zodpovědět, byly: snižuje renální revaskularizace riziko progresu chronické renální insuficience a vývoje terminálního selhání ledvin, zlepšuje kontrolu špatně kontrolovatelné nebo refrakterní hypertenze? Snižuje revaskularizace kardiovaskulární morbiditu a mortalitu?

Některé práce (Chábová *et al.*, 2000) prokázaly již v 90. letech 20. století, že dokonce i u pacientů s hemodynamicky významnou bilaterální stenózou renální tepny může být progres chronické renální insuficience velmi pomalá (Chábová *et al.*, 2000).

Starší randomizované studie (Van Jaarsveld *et al.*, 2000, Bax *et al.*, 2009 a několik dalších), které nebyly schopny prokázat příznivý efekt renální revaskularizace byly oprávněně kritizovány díky kratší době sledování, méně významné stenóze renální tepny, vyřazení pacientů s refrakterní hypertenzí a výrazněji sníženou renální funkcí či překryvu mezi invazivně a konzervativně léčenými pacienty.

Studie ASTRAL (ASTRAL Investigators, 2009) randomizovala k revaskularizaci nebo konzervativní léčbě 806 pacientů s těžkou nebo refrakterní hypertenzí a nevysvětleným snížením renální funkce, u kterých

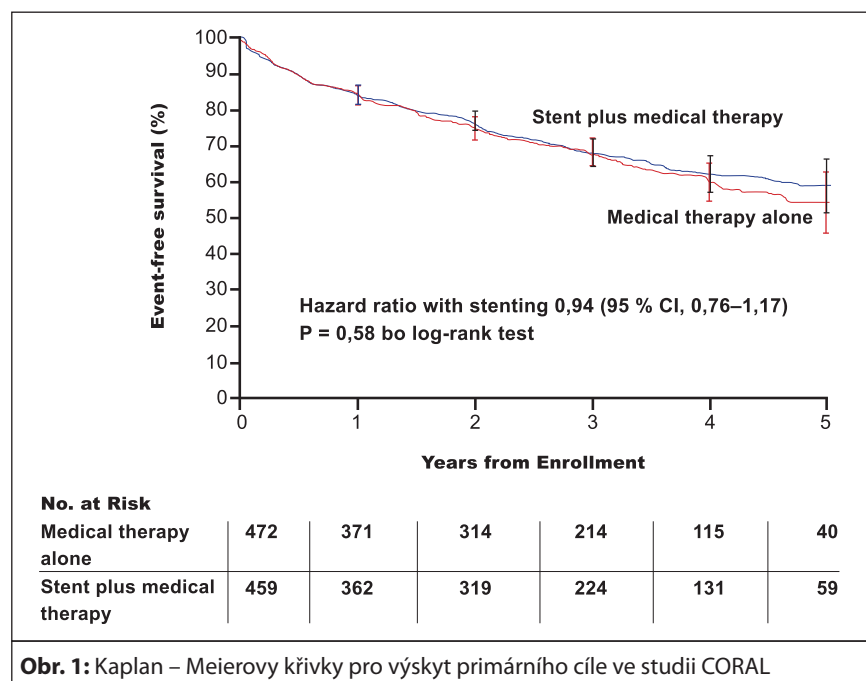
byla prokázána hemodynamicky významná stenóza renální tepny, kterou ale ošetřující lékaři nepokládali za jednoznačně indikovanou k revaskularizaci. Autoři studie na základě svých výsledků jednoznačně uzavírali, že vzhledem k chybějícímu klinickému benefitu a nemalým rizikům revaskularizace by revaskularizace u nekomplikovaných pacientů se stenózou renální tepny neměla být prováděna. Design studie ASTRAL byl kritizován, vyřazení pacientů, kteří byli dle ošetřujících lékařů indikováni k revaskularizaci, mohlo zakrýt event. přínos revaskularizace u pacientů se závažnějšími formami renovaskulárního onemocnění. Subanalýza studie ASTRAL ale neukázala příznivý efekt revaskularizace ani u podskupiny pacientů s více než 70% stenózou renální tepny.

Recentně publikovaná druhá velká studie CORAL (Cooper *et al.*, 2014) randomizovala ke konzervativní léčbě nebo revaskularizaci (s implantací stentu) 947 pacientů

s těžkou aterosklerotickou stenózou renální tepny a systolickou hypertenzí (systolický krevní tlak >155 mm Hg) léčenou alespoň dvěma antihypertenzivy a/nebo chronickým onemocněním ledvin (odhadovanou glomerulární filtrací dle studie MDRD <1 ml/s/1,73 m²). Těžká stenóza renální tepny byla definována jako alespoň 80 % (ale méně než 100% zúžení renální tepny, nebo zúžení 60–80 % s gradientem systolického tlaku alespoň 20 mm Hg).

Primárním sledovaným složeným parametrem byl první výskyt renální nebo velké kardiovaskulární příhody definované jako smrt z renálních nebo kardiovaskulárních příčin, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro srdeční selhání, progresivní renální insuficience nebo potřeba zahájení dialyzační léčby.

Střední doba sledování byla 43 měsíců. Průměrný věk randomizovaných pacientů byl 69 let, polovina z nich byli muži, průměrný BMI byl 28,5, průměrný vstupní systolický tlak byl 150 mm Hg a jen



27 % pacientů mělo v době randomizace dobře kontrolovaný krevní tlak, průměrná odhadovaná glomerulární filtrace byla 58 ml/min/1,73 m², 50 % pacientů mělo alespoň 3. stadium chronického onemocnění ledvin. 33 % pacientů byli diabetici, 28 % pacientů mělo v anamnéze akutní infarkt myokardu, 14 % srdeční selhání, 30 % pacientů byli kuřáci a 95 % pacientů mělo hyperlipidémii. Průměrná stenóza renální tepny byla 67 %, u 20 % pacientů bylo přítomno bilaterální onemocnění.

U pacientů léčených revaskularizací došlo k snížení stenózy z 68 % na 16 % ($p < 0,001$). Nejčastější komplikací revaskularizace byla disekce arterie, která se vyskytla u 11 pacientů.

Na konci doby sledování byl výskyt primárního složeného parametru i jeho jednotlivých komponent zcela identický u pacientů léčených konzervativně i u pacientů léčených revaskularizací (viz obr. 1).

Nepřítomnost příznivého efektu revaskularizace byla konzistentní ve všech studovaných podskupinách (muži i ženy, diabetiků a nediabetiků, pacientů s více či méně sníženou renální funkcí, s vyšším i nižším vstupním krevním tlakem, s vyšším i nižším stupněm stenózy renální tepny), hraničně příznivý, ale statisticky nevýznamný, nález byl zaznamenán pouze u pacientů s globální ischemií ledvin (alespoň 60 % stenózou bilaterálně nebo alespoň 60 % stenózou solitární funkční ledviny). Pacienti léčení revaskularizací měli během sledování trvale mírně (ale statisticky významně) nižší systolický krevní tlak ($- 2,3$ mm Hg, $p = 0,03$), toto snížení ale nevyústilo do zlepšení prognózy nemocných. Všichni pacienti ve studii CORAL byli léčení inhibitory systému

renin-angiotenzin, atorvastatinem a inhibitory funkce krevních destiček. Tato konzervativní léčba je velmi účinná a v populaci pacientů sledovaných ve studii CORAL nepřináší revaskularizace ve srovnání s konzervativní léčbou žádný klinicky významný benefit. Relativním nedostatkem studie CORAL by mohlo být zařazení všech pacientů se stenózou jen nad 60 %, sekundární analýza studie CORAL ale neukázala benefit revaskularizace ani u pacientů s alespoň 80 % stenózou renální tepny.

Ve shodě s předchozími studiemi studie CORAL zřejmě definitivně prokázala, že u pacientů se středně závažnou stenózou renální tepny není revaskularizace indikována (Bittl, 2014). Tito pacienti by měli být léčeni dle stávajících doporučení medikamentózně (antihypertenzivy, statiny, aspirinem nebo jinými léky ovlivňujícími destičkovou funkci) a revaskularizace by neměla být v běžných situacích prováděna.

Otázkou samozřejmě je, zda zůstává nějaké místo pro revaskularizaci u nejzávažnějších forem renovaskulárního onemocnění. Na tuto otázku se pokusila dát odpověď velmi recentně publikovaná analýza 467 pacientů s alespoň 50 % aterosklerotickou stenózou léčených v jednom britském centru (Ritchie et al., 2014). Autoři rozdělili pacienty do 4 skupin: 1. pacienty s anamnézou akutního plicního edému (37 pacientů, 7,8 %), 2. pacienty s refrakterní hypertenzí (116 pacientů, 24,3 %), 3. pacienty s rychle se zhoršující renální funkcí (46 pacientů, 9,7 %) a 4. pacienty s nízkým rizikem (230 pacientů, 49 %). Během střední doby sledování 3,8 roku 55 % pacientů zemřelo, 33 % pacientů mělo kardiovaskulární

příhodu a 18 % pacientů vyvinulo terminální selhání ledvin. U pacientů léčených konzervativně byl výskyt akutního plicního edému ve srovnání s nekomplikovanými pacienty spojen se zvýšeným rizikem smrti ($RR = 2,2$) a kardiovaskulární příhody ($RR = 3,1$), ale nikoli terminálního selhání ledvin. Zvýšené riziko žádného z výše zmíněných endpointů ale nebylo zaznamenáno u pacientů s refrakterní hypertenzí ani u pacientů s rychle se zhoršující renální funkcí. Revaskularizace snížila mortalitu u pacientů s akutním plicním edémem, neměla ale žádný vliv na žádný endpoint u pacientů s rychle se zhoršující renální funkcí ani u pacientů s refrakterní hypertenzí. Pokud byli ale tito riziková pacienti (skupina 2 a 3) hodnoceni dohromady snížila u nich revaskularizace jak mortalitu, tak riziko kardiovaskulární příhody. Tato nekontrovaná studie tedy naznačuje, že z revaskularizace mohou profitovat pacienti s akutním plicním edémem a že by revaskularizace měla být zvážena u pacientů s refrakterní hypertenzí a rychle se zhoršující renální funkcí.

Indikace revaskularizace aterosklerotické stenózy renální tepny by tedy měly být v každém případě výrazně zúženy a revaskularizace by měla být indikována jen u pacientů s hemodynamicky významnou aterosklerotickou stenózou renální tepny a anamnézou akutního plicního edému a zvážena u pacientů s hemodynamicky významnou aterosklerotickou stenózou renální tepny a refrakterní hypertenzí či rychle se zhoršující renální funkcí.

LITERATURA

ASTRAL Investigators, Wheatley, K., Ives, N., et al.: Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1953 – 1962.

Bax, L., Woittiez, A.J., Kouwenberg, H.J.: Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150: 840 – 848.

Bittl, J.A.: Treatment of atherosclerotic renovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370: 78 – 79.

Chábová, V., Schirger, A., Stanson, A.W., et al.: Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed without revascularization. *Mayo Clin. Proc.*, 2000, 75: 437 – 444.

Cooper, C.J., Murphy, T.P., Cutlip, D.E., et al.: Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370: 13 – 22.

Ritchie, J., Green, D., Chrysochou, C., et al.: High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery

revascularization. *Am. J. Kidney Dis.* 2014, 63: 186 – 197.

Van Jaarsveld, B.B., Krijnen, P., Pieterman, H., et al.: The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342: 1007 – 1014.

Zoccali, C., Mallamaci, F., Finocchiaro, P.: Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13 (Suppl. 3): S179 – S183.

Lékový profil rivaroxabanu – nového perorálního antikoagulancia

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., Mgr. Ivana Malíková

Trombotické centrum a Centrální hematologická laboratoř, Ústav lékařské biochemie

a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty University Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Souhrn

Podán přehled o farmakologii, indikacích a možnosti laboratorní kontroly rivaroxabanu, nového přímého inhibitoru F Xa. Při vyšetření testu generace trombinu se hodnoty maximální koncentrace trombinu (RHC Peak) pohybovaly při jednodenním podání 20 mg Xarelto i v době minima účinku (za 24 hod) stále pod úrovní hodnot u zdravých osob. V článku jsou dále probrány i současné možnosti léčby krvácivých komplikací, včetně nového antidota.

Klíčová slova: rivaroxaban – farmakologie – indikace – laboratorní kontrola – trombin generační test – léčba krvácivých komplikací

Farmakologické údaje rivaroxabanu (1)

Rivaroxaban (přípravek Xarelto®, výrobce Bayer, SRN) je v ČR registrován již od 30. 9. 2008. Jde o přímý selektivní inhibitor aktivovaného koagulačního faktoru Xa. Má velmi rychlý nástup účinku (již za 20 minut) s dosažením jeho maxima za 2–4 hodiny po požití. Plasmatický poločas rivaroxabanu je u mladších osob 5–9 hodin, u starších 11–13 hodin. Jeho zásah do koagulačního procesu je klíčový. Aktivovaný faktor Xa, který rivaroxaban inhibuje, je konečným produktem jak „vnitřní“, tak i „vnější“ cesty koagulační kaskády a v procesu koagulace způsobí enzymatickou konverzi protrombinu na trombin. Udává se, že inhibice 1 molekuly F Xa zbrzdí tvorbu až 1000 molekul trombinu. Rivaroxaban tak působí jako inhibitor amplifikace tvorby trombinu. Inhibice F Xa však na rozdíl od inhibice trombinu nemá vliv na antitrombotický systém směřující k aktivaci proteinu C a S a rivaroxaban, na rozdíl od warfarinu, produkci těchto na vitamín K závislých přirozených inhibitorů koagulace ani nepotlačuje. Biologická dostupnost rivaroxabanu po orálním podání odpovídá 60–80 %, pokud se však užije spolu s jídlem, dosahuje jeho biologická dostupnost až 100 %. Zhruba 2/3 třetiny podaného množství látky pak podléhá metabolické přeměně v játrech za vzniku neaktivních metabolitů, zbylá 1/3 je vylučována ledvinami v aktivní formě. Kontraindikace jeho podání tedy nastává až při těžké

poruše funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCL) <15 ml/min), nebo při závažné jaterní nedostatečnosti s koagulopatií a krvácením. Jeho indikace však není omezena ani pohlavím, ani věkem nemocného. Rivaroxaban také nemá klinicky významnější interakce se současně podávanými léky. Je metabolizován prostřednictvím systémů CYP3A4 a CYP2J2 a dalšími mechanismy na CYP nezávislými. Hlavními cestami transformace je oxidativní degradace jeho morfolononové části a hydrolýza amidových vazeb. Na základě in vitro experimentů je ještě zřejmé, že rivaroxaban slouží také jako substrát transportních proteinů – P-gp (P-glykoprotein) a Bcrp (breast cancer resistance protein). Při léčbě se proto použití rivaroxabanu nedoporučuje u pacientů současně léčených systémovými azolovými antimykotiky (jako jsou ketokonazol aj.), nebo inhibitory proteáz (k léčbě HIV). Tyto léčivé látky jsou totiž silnými inhibitory systémů CYP3A4 a současně P-gp a mohou klinicky významně zvyšovat plasmatické koncentrace rivaroxabanu (v průměru 2,6 násobek), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce však nebyly zjištěny při současném podávání rivaroxabanu s midazolamem (substrát CYP3A4), digoxinem (substrát P-gp), atorvastatinem (substrát CYP3A4 a P-gp) nebo s omeprazolem (inhibitor protonové pumpy). V SPC rivaroxabanu není ani uvedena možná interakce

se současně podávanými antihipertenzivy (diltiazem, dihydralazinem a verapamilem), o kterých je známo že inhibují účinek CYP 3 A4 (2). Nebyly také zjištěny žádné klinicky relevantní interakce s jídlem. Je však doporučeno postupovat opatrně, pokud jsou pacienti současně léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími krevní srážlivost, jako jsou nesteroidní antirevmatika, kyselina acetylsalicylová, další inhibitory agregace trombocytů anebo jiná antitrombotika. U pacientů s rizikem vředové gastrointestinální choroby lze zvážit vhodnou profylaktickou léčbu inhibitory protonové pumpy. U dětí, mladistvých do 18 let věku, těhotných a kojících žen je však rivaroxaban kontraindikován, podobně jako další u nás dostupná nová perorální přímá antikoagulancia dabigatran a apixaban.

Indikace rivaroxabanu

Rivaroxaban 10 mg 1x denně je doporučován pro svoji jasnou převahu v porovnání s účinkem nízkomolekulárního heparinu (dále LMWH) enoxaparinu (v dávce 40 mg s.c. denně) k profylaxi tromboembolické příhody po ortopedických operacích totální náhradě kyčelního (5 týdnů) anebo kolenního kloubu (2 týdny). Vychází se z výsledků kontrolovaných zaslepených multicentrických studií RECORD1–3, kde po výměně kyčelního kloubu došlo k poklesu relativního rizika pooperačního výskytu TEN proti enoxaparinu o 70–79 % a po výměně kolenního kloubu o 49 % (3, 4).

V současnosti nejvíce rozšířenou víceletou indikací rivaroxabanu je prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako je městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk 75 let a vyšší, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka. Vychází se zde z dobrých výsledků studie ROCKET AF (5), která prokázala non inferioritu rivaroxabanu v dávce 20 mg 1x denně v porovnání s léčbou warfarinem (při intention to treat analýze), resp. superioritu rivaroxabanu při snížení rizika cévní mozkové příhody o 21% (při on treatment analýze). Výskyt krvácivých komplikací pak byl celkově srovnatelný s warfarinem. Méně závažná krvácení byla častější, ale výskyt nejobávanějších krvácení, zejména intrakraniálního, jiného fatálního krvácení a krvácení do kritických orgánů byl redukován o 30–50 %. Pokud je u nemocného zjištěna střední ledvinová insuficience (CrCl 30–49 ml/min) dávka rivaroxabanu se snižuje na 1x 15 mg denně. Další schválenou indikací rivaroxabanu je léčba hluboké žilní trombózy a prevence recidivující hluboké žilní trombózy a plicní embolie po akutní hluboké žilní trombóze u dospělých. Nově je rivaroxaban schválen i k léčbě plicní embolie. Vychází se zde z výsledků studií EINSTEIN DVT/PE a EINSTEIN EXTENSION (6). Léčba rivaroxabanem byla ve studiích EINSTEIN DVT/PE (celkem více než 8 000 pacientů) srovnávána s léčbou kombinací LMWH s antagonisty vitamínu K. V poolovaných datech studie EINSTEIN DVT/PE byl výskyt recidivy TEN numericky nižší v rivaroxabanové skupině (2,1 % versus 2,3 %). Pokud jde o bezpečnost, byl v rivaroxabanové skupině signifikantně nižší výskyt závažných krvácení, a to o 46 %. Poolovaná data studie EINSTEIN DVT/PE tedy prokázala srovnatelnou účinnost a lepší bezpečnost rivaroxabanu v porovnání s kombinací LMWH s antagonisty vitamínu K (při INR 2,0–3,0). Nezanedbatelnou výhodou rivaroxabanu v této indikaci je možnost jednoduché perorální léčby bez monitoringu a přechodu z LMWH na antagonisty vitamí-

nu K. Rivaroxaban podávaný společně se samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) nebo s kombinací ASA plus klopidoogrel nebo tiklopidin, je nyní ještě indikován k sekundární prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hladinami srdečních biomarkerů. Vychází se přitom z výsledků zaslepené klinické studie ATLAS ACS 2 TIMI 51 (7), která byla koncipována tak, aby byla prokázána účinnost rivaroxabanu při prevenci kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody u pacientů s nedávným akutním koronárním syndromem (infarkt myokardu s elevací segmentu ST, infarkt myokardu bez elevace segmentu ST nebo nestabilní angina pectoris). Pacienti zde obdrželi první dávku rivaroxabanu nejméně za 24 hodin a nejvýše za 7 dní (medián 4,7 dne) po přijetí do nemocnice, vždy však co nejdříve po stabilizaci AKS, včetně revaskularizačních zákroků, a v době obvyklého ukončení parenterální antikoagulační léčby. Oba použité dávkovací režimy (2,5 mg rivaroxabanu dvakrát denně a 5 mg rivaroxabanu dvakrát denně) byly účinné v dalším snižování incidence kardiovaskulárních příhod. Při dávkování rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně byla však snížena jak mortalita tak nižší riziko krvácení. Proto je dle stávajících doporučení doporučeno podávat v této indikaci rivaroxaban v dávkování 2,5 mg dvakrát denně. Proti placebo byla sice pozorována i u nemocných léčených rivaroxabanem v dávce 2x2,5 mg denně vyšší incidence závažných krvácivých příhod, ale fatální krvácivé příhody, hemoragický šok vyžadující léčbu intravenózními inotropními látkami nebo chirurgické zákroky kvůli probíhajícímu krvácení byly u rivaroxabanu a placebo srovnatelné. V porovnání s placebem bylo ještě v další retrospektivní analýze prokázáno, že přidání rivaroxabanu signifikantně snižuje incidenci trombózy stentu. Kontraindikována je však souběžná léčba akutního koronárního syndromu protidestičkovou léčbou u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky.

Možnosti laboratorní kontroly účinnosti léčby rivaroxabanem

Nespornou výhodou rivaroxabanu je, že pokud se používá ve schválených indikacích a v doporučené dávce, nemusí se na rozdíl od warfarinu jeho účinek během léčby kontrolovat laboratorními testy. Přesto je však za určitých okolností (urgentní operace, kontrola compliance pacienta, krvácení při léčbě aj.) možné použít k nepřímé informaci o jejich antikoagulačním účinku (farmakodynamice) nebo o jejich aktuální koncentraci (farmakokinetice) v periferní krvi vyšetření s některými koagulačními testy. Jejich volba pak většinou vychází ze zásahu rivaroxabanu v průběhu koagulace. Jako přímý inhibitor F Xa může rivaroxaban ovlivnit výsledky protrombinového (tromboplastinového) času (PT) a test inhibice F Xa. Nejcitlivějším setem pro stanovení účinku rivaroxabanu je podle SPC Xarelto (1) PT test Neoplastin® (Diagnostica Stago, Asnières, Francie), který ukazuje velmi dobrou korelaci mezi výsledky testu (v sekundách) a plazmatickými koncentracemi rivaroxabanu (korelační koeficient $r = 0,98$). Výchozí hodnota PT je zde 13 sekund a zvýšení o 3–4 sekundy pak přibližně odpovídá zvýšení koncentrace rivaroxabanu o 100 µg/l. Pokud se však použijí diagnostické sety PT od jiných výrobců lze získat rozdílné výsledky. Většina komerčně vyráběných setů PT je totiž vyrobena ke sledování účinnosti warfarinu (INR). K ověření účinku rivaroxabanu se tyto diagnostické sety PT bez kontroly s kalibrační plasmou s různými koncentracemi rivaroxabanu hodit nebudou. Výsledky PT je pak třeba uvádět v čase (sek), ne v INR. K problému při použití PT pak může dojít i při přechodu z léčby rivaroxabanem na léčbu warfarinem. Při souběžném podávání obou antikoagulancií je potřeba stanovení INR provést ze vzorku krve odebraného v době minima účinku rivaroxabanu, to je před podáním jeho další dávky. Jinak se získají falešně vysoké hodnoty INR. Vhodnějším testem než PT je stanovení inhibice F Xa chromogenní metodou (8). Stávající diagnostické sety jsou však používány ke sledování antikoagulační účinnosti nízkomolekulárních heparinů nebo

nefrakcionovaného heparinu a získané výsledky inhibice F Xa odpovídají jejich kalibraci na různé koncentrace nízkomolekulárních heparinů. K přesnému ověření inhibičního účinku rivaroxabanu se tyto diagnostické sety příliš nehodí. Při léčbě rivaroxabanem získáme většinou vysoké hodnoty IU/ml anti F Xa. Jejich nálezy je tedy možné opět hodnotit jen jako orientační. Podle doporučení ISTH (Mezinárodní společnost pro trombózu

dávky). Změny v plazmatické koncentraci rivaroxabanu v $\mu\text{g/l}$ udávané výrobcem v SPC Xarelto (1) v závislosti na výši podané dávky a na době maxima nebo minima účinku jsou uvedeny (viz tab. 1). Nejméně jsou pak rivaroxabanem ovlivněny výsledky aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (aPTT) nebo trombinového času (TT). Tyto testy se tedy k hodnocení účinku rivaroxabanu nehodí. Podobné doporučení k použití koagulačních

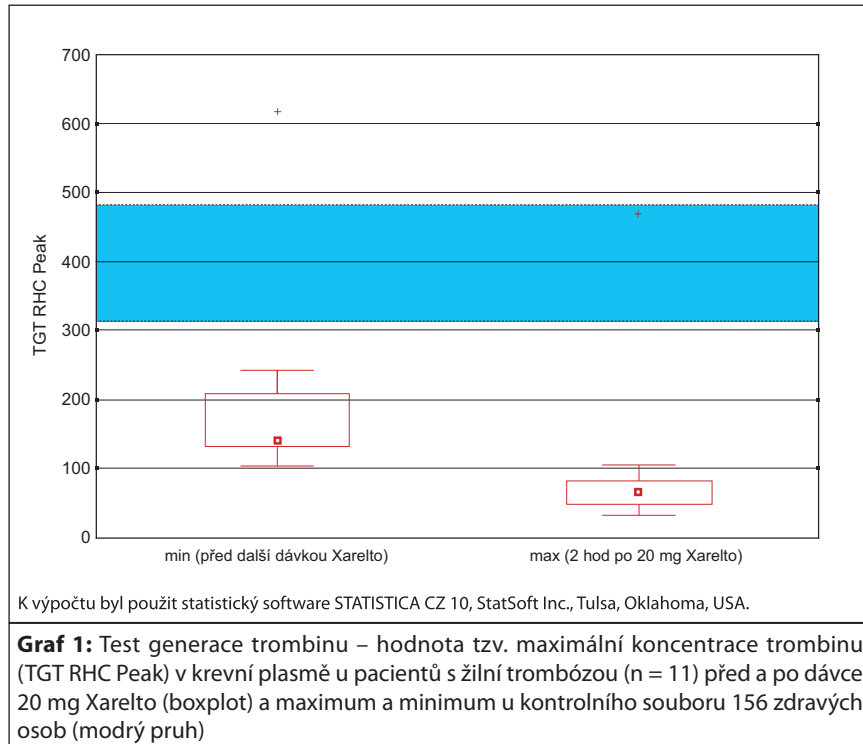
race (za 23–24 hodiny po požití tablety). K pokusu byl použit reagenční set Technothrombin TGA, Technoclone, Vienna, Austria a analyzátor Ceveron Alpha (Technoclone, Vienna, Austria). Ukazuje se, že podávání rivaroxabanu 1x denně, které je pro pacienty výhodnější zejména z hlediska dodržovat léčebný režim, udržuje přes poměrně krátký plasmatický poločas přípravku (5–13 hod) endogenní tvorbu trombinu stále v nízké relaci, jaká je u normálních osob (v grafu ohraničen strop a dolní hranice 2 horizontálními linkami). Nedochází zde tedy k žádnému hyperkoagulačnímu „rebound“ fenoménu, který je znám po vysazení heparinu, ani k zvýšení tvorby trombinu indukující riziko trombogeneze (11).

Postup při krvácení během léčby rivaroxabanem

Pokud dojde ke krvácivým komplikacím u pacienta léčeného rivaroxabanem, musí se dle SPC Xarelto (1) podání další dávky rivaroxabanu odložit nebo se léčba musí ukončit, dle potřeby. Rivaroxaban má biologický poločas asi 5 až 13 hodin. Léčba by měla být individuální podle závažnosti a lokalizace krvácení. Podle potřeby je třeba použít vhodnou symptomatickou léčbu, jako je mechanická komprese (např. u závažné epistaxe), chirurgická hemostáza se zajištěním kontroly krvácení, náhradou tekutin a zajištěním hemodynamické podpory, krevní deriváty (erytrocyty nebo čerstvá zmrazená plasma, v závislosti na související anémii nebo koagulopatii) nebo trombocyty. Pokud krvácení nelze kontrolovat výše uvedenými opatřeními, lze zvážit podávání specifické prokoagulační reverzní látky, jako je koncentrát protrombinového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC) nebo rekombinantní faktor VIIa (r-F VIIa).

Závěr

Rivaroxaban používáme již více než 5 let. Zkušenosti s ním budou nadále postupně narůstat, zejména pokud jde o nahrazování warfarinu. Bude se to týkat i laboratorní kontroly, kde zatím existují poměrně omezené možnosti interpretace ovlivnění koagulačních testů. Jeho částečnou nevýhodou (ja-



a hemostázu a její komise pro standardizaci)[9] je proto nutné provést vyšetření aktivity rivaroxabanu takovýmto testem inhibice F Xa opět až po jeho kalibraci se směsnou plasmou se známými koncentracemi rivaroxabanu. V současné době je však již v ČR k dispozici speciálně kalibrovaný chromogenní test pro sledování inhibice F Xa s rivaroxabanem BIOPHEN DiXaI (HyphenBioMed, Neuville, France). Touto metodou ale nezískáváme údaje o ovlivnění koagulace, ale údaje farmakokinetické, které vyjadřují aktuální koncentraci rivaroxabanu v krevní plazmě léčeného pacienta v $\mu\text{g/l}$. Pro kontrolu léčby je proto vhodné porovnávat hodnoty koncentrací rivaroxabanu u pacienta získané v době maxima jeho účinku (to je za 2–4 hodiny po požití léku) a v době minima jeho účinku (to je před podáním další plánované

testů při léčbě rivaroxabanem uvádí i Doporučení České kardiologické společnosti z r. 2014, respektive převzaté z Doporučení European Heart Rhythm Association při profylaxi ischemického iktu u nemocných s nevalvulární fibrilací síní (10).

Speciálním testem, který může vyhodnotit účinek působení antikoagulancia na generaci trombinu v průběhu času je test generace trombinu. Jedná se o fluorimetrickou metodu, kdy lze získat několik údajů, jako vrchol hrotu křivky (peak) vytvářeného trombinu aj. po ovlivnění antikoagulancii. V krabicovém grafu 1 uvádíme tyto hodnoty u osob (n = 11) léčených rivaroxabanem v dávce 20 mg denně po prodělané hluboké žilní trombóze s odběrem vzorku krve v době maxima účinku (to je za 2–3 hodiny po požití tablety) a v době minimální koncent-

Tabulka: Terapeutické koncentrace rivaroxabanu podle SPC

Indikace (dávkování a způsob podání)	Průměrná vrcholová koncentrace /v rozmezí min. – max./ (po 2–4 h; ng/ml)	Průměrná minimální koncentrace /v rozmezí min. – max./ (24 h/12 h/ po užití; ng/ml)
10 mg 1x denně (TEP)	101 (7–273)	14 (4–51)
20 mg 1x denně (FiS, TEN)	215 (22–535)	32 (6–239)
2,5 mg 2x denně (Aksy)	47 (13–123)	9,2 (4,4–18)

ko ostatně všech nových perorálních antikoagulancií) zatím bylo, že nemá antidotum. Antikoagulancia však v klinice používáme více než 70–90 let a antidotum s rychlým účinkem (protamin) je známo jen pro nefrakcionovaný heparin. Antidotum warfarinu vitamin K účinkuje většinou až po delší době a krvácení při jeho předávkování je nutno korigovat koncentráty protrombinového komplexu s rizikem možného přechodu v hyperkoagulaci. V případě rivaroxabanu však již bylo v pokuse na zvířatech s úspěchem ověřeno antidotum s firemním názvem r-Antidote® (12). Je to forma aktivovaného F Xa, která je vyráběná rekombi-

nantní DNA technikou za použití ovariálních buněk čínského křečka. Ta již nemá koagulační účinek, protože zde byl použit mutovaný gen F Xa, který vede k produkci molekuly F X se záměnou alaninu místo serinu. Ta pak vazebně inhibuje nejen rivaroxaban a apixaban, ale také nízkomolekulární hepariny a fondaparinux, pro které jsme zatím antidotum neměli také. Zdá se také, že rivaroxaban má vedle antitrombotického vlivu ještě další příznivý vliv, který je zatím méně prokoumaný. V uvedené studii ATLAS ACS 2 TIMI 51 rivaroxaban snížil proti placebu výskyt opakovaných koronárních příhod. Nyní bylo zjištěno, že ve srovnání s warfarinem-

je opět účinnější i v druhotné prevenci výskytu ischemických srdečních příhod u pacientů léčených pro fibrilaci síní. Tento jev byl prokázán v nedávno publikované substudii ROCKET (13). Indikovaná prevence ischemického iktu rivaroxabanem snížila u pacientů, kteří před zařazením do studie prodělali infarkt myokardu (94 % mělo současně hypertenzi) vedle prevence ischemického iktu i následný výskyt infarktu, nestabilní anginy pectoris a úmrtí (HR = 0,86).

Podpořeno Institucionální podporou
MZ ČR RVO-VFN64165

LITERATURA

- Souhrn údajů o přípravku Xarelto. http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- Zhou, S., YungChan, S., CherGoh, B., Chan, E., Duan, W., Huang, M., McLeod, H. L.: Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinetics*. 2005; 44, 279–304.
- Eriksson, B. I., Borris, L. C., Friedman, R. J., Haas, S., Huisman, M. V., Kakkar, A. K., Bandel, T. J., Beckmann, H., Muehlhofer, E., Misselwitz, F., Geerts, W.; RECORD1 Study Group.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358, 2765–75.
- Lassen, M. R., Ageno, W., Borris, L. C., Lieberman, J. R., Rosenthal, N., Bandel, T. J., Misselwitz, F., Turpie, A. G.; RECORD3 Investigators.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *Engl J Med*. 2008; 358, 2776–86.
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A., Califf, R. M.; ROCKET AF Investigators.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365, 883–91.
- Prins, M. H., Lensing, A. W., Bauersachs, R., van Bellen, B., Bounameaux, H., Brighton, T. A., Cohen, A. T., Davidson, B. L., Decousus, H., Raskob, G. E., Berkowitz, S. D., Wells, P. S.; EINSTEIN Investigators.: Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013; 11: 21.
- Plosker, G. L.: Rivaroxaban: a review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs*. 2014; 74, 451–64.
- Samama, M. M., Contant, G., Spiro, T. E., Perzborn, E., LeFlem, L., Guinet, C., Gourmelin, Y., Rohde, G., Martinoli, J. L.: Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J*. 2013; 11, 11.
- Baglin, T., Hillarp, A., Tripodi, A., Elalamy, I., Buller, H., Ageno, W.: Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11: 756–760.
- Čihák, R., Haman, L., Táborský, M.: Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. *Cor Vasa*. 2014; 56: e42–e56.
- Lutsey, P. L., Folsom, A. R., Heckbert, S. R., Cushman, M.: Peak thrombin generation and subsequent venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) study. *J Thromb Haemost*. 2009; 7, 1639–1648.
- Lu, G., DeGuzman, F. R., Hollenbach, S. J., Karbarz, M. J., Abe, K., Lee, G., Luan, P., Hutchaleelaha, A., Inagaki, M., Conley, P. B., Phillips, D. R., Sinha, U.: A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature Medicine*. 2013; 19, 446–451.
- Matsumoto, M., Hori, M., Tanahashi, N., Momomura, S. I., Uchiyama, S., Goto, S., Izumi, T., Koretsune, Y., Kajikawa, M., Kato, M., Ueda, H., Iekushi, K., Yamanaka, S., Tajiri, M.: Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to hypertension: a subgroup analysis of the J-ROCKET AF trial. *Hypertens Res*. 2014 Jan 30. DOI: 10.1038/hr.2014.1.

Fenofibrát v roce 2014 = NT (nová indikace, nová technologie)

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Úvod

Fenofibráty jsou etablovaným typem hypolipidemika. Od svého uvedení do praxe v 70. letech minulého století jsou využívány k léčbě dyslipidemií bezmála po čtyři dekády [1]. Fungují jako agonisté jaderných receptorů PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) tím, že regulují expresi apolipoproteinu A1 a A2 (základních složek HDL), lipoproteinové lipázy, apolipoproteinu C-3 (je spojený s remnantními částicemi bohatými na triglyceridy), také ovšem některých proteinů akutní fáze včetně fibrinogenu a C-reaktivního proteinu (CRP) a hemokoagulačních faktorů (plasminogen activator inhibitor 1), ale ovlivňují i řadu dalších genů [2]. Jejich hlavním účinkem je snížení hladiny triglyceridů a mírné zvýšení koncentrace HDL-C. Fibráty mírně snižují výskyt kardiovaskulárních onemocnění (KVO) (o 10–13 %) v monoterapii [3] a u pacientů s nízkým HDL a zvýšenou hladinou triglyceridů mohou potencovat účinek statinů, i když k formálnímu důkazu čekáme stále na potvrzení z velké randomizované studie [4]. Fibráty mají rozdílnou specifitu pro tkáňové PPAR, hlavně působí na PPAR- α . Kromě makrovaskulárních vlivů mají také mikrovaskulární účinky [5].

Léčba mikrovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem 2. typu

Makrovaskulární komplikace přispívají k extenzivnímu nárůstu KVO, a není tudíž překvapující, že je naše pozornost zaměřena na vliv léčby hypolipidemiky na redukci KV rizika. Neméně významná je však možnost prevence a léčby mikrovaskulárních komplikací diabetu, a proto je důležité zabývat se vlivem hypolipidemik v těchto indikacích.

O lokálních účincích hypolipidemik

v cílových tkáních, jako je retina, ledviny a nervový systém, dosud víme jen velmi málo. Mikrovaskulární komplikace vznikají v důsledku diabetické dyslipidémie, následkem zátěže glukózou, vaskulární dysfunkce, subklinického zánětu a částečně také vlivem hypoglykemických příhod, které zhoršují vaskulární poškození [6]. Úspěch v léčbě je podmíněn délkou trvání diabetu a reverzibilitou mikrovaskulárního poškození. Vliv léčby hypolipidemiky na mikrovaskulární komplikace je spojen s přímým dopadem snížení hladiny lipidů, ale svoji roli mají také pleiotropní nepřímé účinky léčby fenofibráty, které zlepšují funkci endotelu, stabilitu aterosklerotického plátu, zeslabují oxidativní stres a zánět, včetně vlivu na inhibici trombogenní aktivity [7].

Retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je častá pozdní orgánová komplikace diabetu, která je v hospodářsky vyspělých zemích ve věkové skupině 20–74 let nejčastější příčinou praktické slepoty. Diabetická retinopatie je jedním z nejzávažnějších projevů diabetické angiopatie, která určuje osud nemocného. Vzhledem k narůstajícímu počtu diabetiků představuje závažný zdravotně-ekonomický problém. Při stanovení diagnózy diabetu 2. typu se DR nalezne asi ve 20 procentech. U diabetu 2. typu se diabetická retinopatie často nalezne již v době stanovení diagnózy, po pěti letech trvání se nalezne u 25 až 40 %, po 15 a více letech u 58 až 85 % jedinců (vyšší číslo u diabetiků léčených inzulinem). V patogenezi diabetické retinopatie se uplatňuje jak dyslipidémie, tak nedostatečná kompenzace diabetu, systémová hypertenze a další faktory včetně exprese vaskulárního

endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor - VEGF) a zvýšené produkce reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species - ROS) [8]. Porucha metabolismu lipidů má na vznik a progresi DR jednoznačně negativní vliv. Pětileté zkušenosti studie FIELD [9] poukazují na statisticky signifikantní 30% snížení potřeby první laserové koagulace u diabetiků 2. typu léčených fenofibrátem (200 mg/den). Účinek fenofibrátu se uplatňoval u všech typů diabetické retinopatie, i u pacientů iniciálně bez retinopatie. Tento účinek byl rychlý (nastával do 8 měsíců od zahájení léčby fenofibrátem), byl aditivní k léčbě krevního tlaku a glykémie a byl zprostředkován nejspíše non-lipidovým efektem (5). Rovněž v substudii kardiovaskulární studie ACCORD (ACCORD-EYE) vedlo přidání fenofibrátu ke stávající léčbě statinem k významnému zpomalení progresu DR [10]. Analýza zahrnovala podskupinu 2 856 účastníků studie ACCORD, u kterých byl posuzován efekt intenzivní nebo standardní léčby glykémie (hladina cílového glykovaného hemoglobinu <6,0 %, resp. 7,0–7,9 %), dyslipidémie (160 mg fenofibrátu denně/simvastatin nebo placebo/simvastatin) nebo systolické hypertenze (systolický krevní tlak <120 mm Hg nebo <140 mm Hg). U účastníků studie byl hodnocen vliv intervencí v průběhu čtyř let léčby, sledovaným kritériem byla progresse diabetické retinopatie hodnocená třemi nebo více stupni podle Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Severity Scale (hodnoceno na stereoskopických snímcích fundu), vznik diabetické retinopatie vyžadující léčbu laserovou fotokoagulací nebo vitrektomií. Po čtyřech letech léčby činila míra progresu diabetické retinopatie 7,3 % při intenzivní

kontrole glykémie oproti 10,4 % při standardní léčbě (adjustované OR 0,67; 95 % CI 0,51–0,87; $p = 0,003$); 6,5 % při léčbě fenofibrátem v rámci intenzivní léčby dyslipidémie vs. 10,2 % při léčbě placebem (adjustované OR 0,60; 95 % CI 0,42–0,87; $p = 0,006$) a 10,4 % při intenzivní léčbě hypertenze vs. 8,8 % při standardní terapii (adjustované OR 1,23; 95 % CI 0,84–1,79; $p = 0,29$). Autoři shrnují, že progresi diabetické retinopatie zpomaluje léčba zaměřená na intenzivní kontrolu glykémie a intenzivní kombinační léčba dyslipidémie, nikoliv ale intenzivní kontrola hypertenze [10].

Nefropatie

Údaje o možném pozitivním efektu fenofibrátu u diabetiků s dyslipidemií a nefropatií přinesly v poslední době zejména subanalýzy studií s fenofibrátem provedené v rámci DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) a FIELD. Ve studii DAIS [11] vedla léčba diabetiků 2. typu mikronizovaným fenofibrátem po dobu 38 měsíců ke snížení progresu angiograficky dokumentované koronární aterosklerózy a zmírnila dyslipoproteinemii ve srovnání s placebem. Fenofibrát signifikantně zpomaloval progresi nefropatie a zejména albuminurie. Změny v exkreci albuminu byly nezávislé na věku, na změnách koncentrace lipidů a kreatininu, na hmotnosti či krevním tlaku. Ve skupině s fenofibrátem bylo zaznamenáno snížení progresu v exkreci albuminu oproti placebo: 12 (8 %) vs. 28 (18 %) pacientů. Po adjustování na krevní tlak zůstal rozdíl v distribuci pacientů s progresí či regresí a pacientů beze změny signifikantní ($p = 0,037$). Podobné výsledky přinesla adjustace na kouření nebo výchozí hladiny HbA1c a glykémii. Ze skupiny pacientů s normoalbuminurií před léčbou dospěli do fáze mikroalbuminurie na konci studie 3 pacienti oproti 20 pacientům ve skupině fenofibrát vs. placebo ($p < 0,001$). Ve studii ACCORD Lipid [12] vedlo přidání fenofibrátu k simvastatinu ke snížení podílu pacientů s mikroalbuminurií (38,2 vs. 41,6 %, $p = 0,01$) i makroalbuminurií (10,5 % vs. 12,3 %, $p = 0,03$).

Multicentrická, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie FIELD je analýzou efektu fenofibrátu na KV morbiditu a mortalitu u 9 795 pacientů s diabetes mellitus 2. typu [9]. Vstupním kritériem byla hodnota kreatininémie $\leq 130 \mu\text{mol/l}$. U populace léčené fenofibrátem byl prokázán jeho pozitivní vliv na progresi albuminurie (jako časného indikátoru onemocnění ledvin) podobně jako v případě studie DAIS. Léčba fenofibrátem signifikantně redukovala progresi albuminurie. Progrese z normo- na mikroalbuminurii nebo z mikro- na makroalbuminurii byla zaznamenána u 466 pacientů léčených fenofibrátem (10 %) ve srovnání s 539 pacienty (11 %), jimž bylo podáváno placebo. Regrese albuminurie byla častější u nemocných léčených fenofibrátem ($p = 0,002$ pro všechny skupiny). Počet pacientů, kteří během studie dospěli k hemodialýze, byl 21 ve skupině s placebem, ale jen 16 ve skupině s fenofibrátem.

Neuropatie

Patogeneze diabetické neuropatie je komplexní a její detaily nejsou dosud zcela objasněny. Zahrnuje poruchy vaskulatury, ischemii nervového zásobení, aktivaci aldoseduktázové cesty a oxidativní stres. Máme k dispozici výsledky epidemiologické studie, která sledovala vztah mezi neuropatií a léčbou hypolipidemiky. Studie prokázala, že statiny i fibráty mohou působit protektivně při rozvoji diabetické periferní senzorické neuropatie [13]. Ve Fremantle Diabetes Study vedlo podávání hypolipidemické léčby (fibráty nebo statiny) po dobu pěti let ke snížení incidence periferní senzorické neuropatie u diabetiků ($p = 0,04$). Diabetická noha vzniká v důsledku diabetické neuropatie a ischemické choroby dolních končetin. Subanalýza studie FIELD, která hodnotila vliv léčby fenofibrátem na nutnost amputací u diabetiků 2. typu [14] prokázala, že fenofibrát nutnost amputace redukuje. Kumulativní riziko prokázalo přínos léčby fenofibrátem již za 1,5 roku. Riziko první amputace (uskutečnila se u 115 z 9 795 pacientů) bylo u všech léčených o 36 % nižší a riziko amputace pod

kotníkem při absenci makroangiopatie (reprezentující „čistou“ formu diabetické neuropatie) bylo dokonce o 47 % nižší.

Nové lékové formy fenofibrátu – nanotechnologie

Převedení léčiv do nanokrystalů mění jejich fyzikální vlastnosti a není již pouhou vizí, nýbrž skutečností. Také fenofibrát patří nově mezi několik málo léků, které jsou dostupné v nanoformě. Oproti předchozím formám fenofibrátu je maximální plazmatická koncentrace a celková dostupnost lékové formy s nanočásticemi nezávislá na podávání potravy. Proto tablety přípravku Lipanthyl NT 145 mg mohou být podávány nezávisle na jídle. Studie sledující vliv jídla, v níž byla podávána nová 145 mg tabletová forma fenofibrátu zdravým mužům a ženám nalačno a po jídle s vysokým obsahem tuku, ukázala, že expozice (AUC a C_{max}) kyselině fenofibrové není jídlem ovlivněna [15].

Zmenšení velikosti částic léčiva vede ke zvětšení jejich povrchu a podle Noyesovy-Whitneyho rovnice zvyšuje rychlost jejich rozpouštění. Mikronizace je proto ideální metodou ke zvýšení biologické dostupnosti léků, u kterých je limitujícím faktorem rychlost rozpouštění. Posunutím mikronizace dále k nanonizaci se ještě více zvětší povrch částice a dále se urychlí rozpouštění. Nanonizace má za následek ovšem také další změny ve fyzikálních vlastnostech léků, protože zvyšuje saturační solubilitu (cs). To je konstanta, která za normálních okolností platí pro částice větší než jeden mikrometr a závisí na sloučenině, disolučním médiu a teplotě. U částic s velikostí menší než 1–2 mikrometry je saturační solubilita také funkcí velikosti částice a zvyšuje se se zmenšováním částice pod 1000 nm. Proto mají léčiva ve formě nanokrystalů větší saturační solubilitu. Podle Noyesovy-Whitneyho rovnice je totiž rychlost rozpouštění proporcionálně vyšší a díky zvýšení saturační solubility se zvyšuje koncentrační gradient mezi lumen střeva a krví a s tím i absorpce pasivní difúzí. Obecně řečeno, vstřebávání z lumen střeva a tím biologická dostupnost fenofibrátu závisí na tom,

zda je pacient nalačno, nebo po jídle. Fenofibrát je lipofilní molekula, a proto je prakticky nerozpustný ve vodě. Jeho vstřebávání je vyšší v přítomnosti lipidů a dalších surfaktantů (tj. cholesterolu). Absorpce fenofibrátu po jídle je o 35 % vyšší než nalačno. Nanotechnologie vede k tomu, že vstřebávání fenofibrátu na jídle nezávisí a nalačno i po jídle je zcela bioekvivalentní [16].

Závěr

Fenofibrát reprezentuje nejčastěji využívanou lékovou formu fibrátu. Léčba fenofibrátem je efektivní

a bezpečná jak v léčbě závažné hypertriglyceridémie, tak u smíšené dyslipidémie, kdy je léčba statiny kontraindikována nebo není tolerována, nebo v kombinované léčbě se statinem u smíšené dyslipidémie u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, u nichž nebylo dosažené cílových hodnot triacylglycerolů ani HDL cholesterolu. Nová terapeutická indikace fenofibrátu by měla po schválení regulačním orgánem zahrnovat léčbu diabetické retinopatie. Oproti předchozím formám je maximální plazmatická

koncentrace a celková dostupnost nové lékové formy fenofibrátu ve formě fenofibrátových nanočástic (Lipanthyl NT 145 mg) nezávislá na podávání potravy. Proto mohou být tablety přípravku Lipanthyl NT 145 mg podávány nezávisle na jídle, protože vstřebávání nanoformy fenofibrátu na jídle nezávisí a nalačno i po jídle je zcela bioekvivalentní.

Poděkování

Práce byla podpořena projekty IGAMZ ČR NT/12287-5 a PRVOUK P 37/12 LF UK Hradec Králové.

LITERATURA

- Filippatos T, Milionis JJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(10):1599-1614.
- Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53:409-35.
- Jun M, Foote C, Lu J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875-1884.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9600):1687-1697.
- Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:353-363.
- Gajdošová J, Urbánek K. Fenofibrát a jeho lékové formy. *Interní Med* 2013;15(1):5-10.
- Bloomgarden ZT. Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007;30:760-765.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
- The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-244.
- Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al, for the DAIS Investigators. Fenofibrate Reduces Progression to Microalbuminuria Over 3 Years in a Placebo-Controlled Study in Type 2 Diabetes: Results From the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-493.
- The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-1574.
- Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008;51:562-566.
- Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780-1788.
- Guivarc'h PH, Vachon MG, Fordce D. A New Fenofibrate Formulation: Results of Six Single-Dose, Clinical Studies of Bioavailability Under Fed and Fasting Conditions. *Clin Ther* 2004;26:1456-1469.
- Junghanns J, Müller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *Int J Nanomed* 2008;3:295-309.

Betapres – nová fixní kombinace pro preventivní kardiologii

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

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

²Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Betapres je nová fixní kombinace selektivního betablokátoru bisoprololu s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Obě substance jsou používány v preventivní kardiologii, hlavně v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS). Přestože patří do různých lékových skupin, ve svém antischemickém a antiagregačním účinku se dobře doplňují. Fixní kombinace zvyšuje adherenci k léčbě a tím lépe ochrání nemocného před komplikacemi v sekundární prevenci ICHS, zvláště u nemocných po srdečním infarktu a u hypertenze s vyšším KV rizikem.

Klíčová slova: bisoprolol, kyselina acetylsalicylová, prevence KV onemocnění

Betablokátory

Betablokátory, které tvoří různorodou skupinu léčiv, se dělí zejména podle několika hledisek – selektivity k beta-1 receptorům, lipo či hydrofilicity, přítomnosti vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) a přídatných vazodilatačních vlastností. Zejména beta 1 selektivita je významným kritériem jejich použití k léčbě hypertenze. Čím vyšší beta-1 selektivita, tím menší nežádoucí vliv na hladkou svalovinu průdušek, metabolismus tuků a glukózy.

Mechanismus účinku betablokátorů zahrnuje více biologických efektů:

- snížení minutového srdečního výdeje
- inhibice tvorby reninu
- snížení aktivity centrálního sympatického tonu
- snížení periferní sympatické aktivity
- změna citlivosti baroreceptorů
- snížení uvolňování noradrenalinu
- snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu

Za nejpodstatnější mechanismus hypotenzního účinku je považováno snížení srdečního výdeje v důsledku blokády srdečních beta-1 receptorů, což má za následek pokles srdeční frekvence a snížení kontraktility myokardu, a to vede ke zmenšení nároků myokardu na kyslík. Pokles tepové frekvence závisí na výchozí

sympatické aktivitě, proto je větší vstoje než vleže. Snížení kontraktility je patrné především u zdravého myokardu, kdežto u ischemického myokardu mohou betablokátory ejekční frakci i zlepšit, zvýšením hustoty beta receptorů a bloádou reninové aktivity (1).

Bisoprolol

Bisoprolol je beta-1 selektivní blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity nebo membrány stabilizujícího účinku. Ve srovnání s jinými betablokátory je bisoprolol více kardioselektivní než metoprolol a acebutolol a výrazně kardioselektivnější než propranolol (2). V závislosti na dávce snižuje bisoprolol srdeční frekvenci a krevní tlak. Vedle antihypertenzního účinku má bisoprolol také antiischemické a kardioprotektivní účinky. Biologickým poločasem eliminace (10–12 hodin) patří bisoprolol mezi nejdéle působící betablokátory. U pacientů s renálním selháním se biologický poločas eliminace prodlužuje na 18 hodin a u pacientů s jaterním selháním na 14 hodin. Protože je bisoprolol biotransformován jaterním cytochromem P-450, inhibitory (např. cimetidin) prodlužují jeho biologický poločas eliminace a zvyšují plazmatické koncentrace, zatímco induktory (např. rifampicin) působí opačně (3). Indikace bisoprololu jsou hypertenze, ischemická choroba srdeční a stabilizované chronické srdeční selhání (8).

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Kyselina acetylsalicylová (ASA) nezvratně blokuje oba isoenzymy cyclooxygenázy (COX), více blokuje COX-1 (tzv. konstituční formu cyclooxygenázy přítomnou v destičkách, v buňkách žaludeční sliznice a v ledvinách) a méně blokuje COX-2 (tzv. indukovaný typ cyclooxygenázy uvolňovaný na zánětlivé podněty a přítomný v endotelu). Ostatní mediátory agregace (ADP, trombin a další) ovlivněny nejsou. Bloádou destičkového typu COX-1 zabraňuje tvorbě prostaglandinu G₂ a následnému vzniku a uvolňování jednoho z hlavních mediátorů agregace-tromboxanu A₂ (TXA₂). Účinek na trombocyt je trvalý po dobu jeho životaschopnosti (4).

Plasmatický poločas ASA je 20 minut a hlavním místem účinku ASA na trombocyty je portální oběh, takže antiagregační účinek (na rozdíl od protizánětlivého a analgetického účinku) není závislý na sérové hladině v systémové cirkulaci. Inhibiční účinek ASA na destičkový TXA₂ je rychlý s maximálním účinkem do 15–30 minut po per orálním podání dávky menší než 100 mg, která téměř kompletně zablokuje tvorbu TXA₂. Denní podávání dávek 30–50 mg má kumulativní účinek a pravděpodobně vede ke kompletní inhibici TXA₂ během 7–10 dnů (5).

ASA je používána v prevenci u nemocných s vysokým rizikovým

profilem pro vznik aterosklerotických komplikací. ASA byla hodnocena v 5 velkých primárně preventivních studiích většinou zahrnující muže mezi 40-75 lety, kde bylo snížení rizika kombinovaného ukazatele nefatálního IM a fatální kardiovaskulární příhody o 28% (5). V primární prevenci má smysl podávání ASA jen u nemocných s rizikem vzniku aterosklerotických komplikací více než 20% v následujících 5 letech, tj. na základě rizikové stratifikace. Farmakologicky je téměř kompletní inhibice agregace destiček dosaženo ASA už od dávky 75 mg (4), vzhledem k tomu, že výskyt krvácení u vyšších dávek ASA (nad 325 mg) je větší, jeví se rozumné použít dávky ASA na spodním konci povoleného rozsahu (75 - 100 mg denně) (6).

Společný účinek betablokátorů a kyseliny acetylsalicylové

Obě lékové skupiny působí v sekundární prevenci u hypertenze a ischemické choroby srdeční rozdílným účinkem. Bioekvivalence byla prokázána ve srovnání s bisoprololem fumarát 5/10 mg (potahované tablety se standardním uvolňováním) a 75 mg kyseliny acetylsalicylové se standardním uvolňováním potahované tablety (7).

Bisoprolol snižuje krevní tlak v klidu i při zátěži, snižuje spotřebu kyslíku myokardem, prodlužuje diastolu a tím zlepšuje prokrvení myokardu, snižuje srdeční práci. Mluví

se o kardioprotektivním působení v důsledku inhibice sympatiku. Navíc snižuje plazmatickou aktivitu reninu (bisoprolol o 65% po 6 měsících podávání). Kromě antihypertenzního a antiischemického účinku tak příznivě působí u stabilizovaného srdečního selhání (8).

Kyselina acetylsalicylová má nízkých dávkách antiagregační účinek a její význam je jak v primární tak hlavně v sekundární prevenci ischemických příhod srdečně-cévních onemocnění. Optimální dávka aspirinu pro prevenci kardiovaskulárních příhod není známa. Dávky 75 mg se jeví jako antiagregačně dostatečné účinná s nízkým rizikem GIT krvácení (6).

Logika kombinace vysoce kardioselektivního betablokátoru bisoprololu a nízké dávky ASA je založena na jejich komplexní působení v ochraně kardiovaskulární komplikací u hypertenze či ICHS a doplňující se farmakodynamice, což umožňuje podávání léků jednou denně, bez nutnosti „retardovat“ jejich lékovou formu. Přitom se navzájem ve svých farmakodynamických vlastnostech nijak neovlivňují (7).

Snášenlivost:

Při respektování kontraindikací a nežádoucích účinků je snášenlivost fixní kombinace bisoprololu a ASA velmi dobrá a nevede k přerušení léčby (7).

Kriteria pro optimální fixní kombinaci

- Složky léku by měly mít různé a doplňkové mechanismy účinku
- Efekt kombinace je větší vyšší adhezenci nemocného k léčbě
- Výskyt vedlejších účinků by měl být snížen nebo minimálně by neměl být vyšší
- Kombinace by měla být účinná při podávání jednou denně
- Kombinace by měla poskytnout ochranu proti orgánovému poškození

Závěr

Fixní kombinace dvou látek pro prevenci KV příhod je vhodnou alternativou v léčbě ICHS či hypertenze za předpokladu použití dvou látek s déletrvajícím účinkem, které je možné podávat 1x denně. Nová fixní kombinace bisoprololu a ASA s obchodním názvem Betapres (bisoprolol a ASA) v dávkách 5/75 mg a 10/75 mg přináší nové možnosti léčby nemocných s hypertenzí a ICHS, kde je požadavek na snížení srdeční frekvence, snížení spotřeby kyslíku myokardem, snížení krevního tlaku a zvýšení antiagregačního vlivu. Při dobré toleranci bisoprololu a ASA je žádoucí posílení adherence k léčbě. Kombinace bisoprololu a ASA splňuje kritéria doporučeních pro prevenci KV příhod.

LITERATURA

1. Cruickshank JM. The Modern Role of Beta-Blockers (BBs) in Cardiovascular Medicine. Shelton, CT: People's Medical Publishing House; London: McGraw-Hill [distributor]; 2011.
2. Lancaster SG, Sorkin EM. Bisoprolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 1988;36:256-85.
3. Leopold G, Pabst J, Ungethüm W, Bühring KU. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly b1-selective adrenoceptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 1986;26:616-21.
4. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhilber SR. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 2007;297:2018-2024.
5. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313
6. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. MD. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* 2012; 141(Suppl): e 89S-e119S
7. Souhrn údajů o přípravku. Betapres. <http://www.sukl.sp.zn.sukls95166/2013: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0156153&tab=texts>
8. Vítovec J., Špinar J a kol. Kardiovaskulární farmakoterapie 2.vydání Grada 2004 str. 248

Doporučení ACC/AHA pro ovlivnění sérového cholesterolu a určení kardiovaskulárního rizika: krok vpřed nebo zpět?

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Souhrn

Doporučené postupy se zvláště v kardiologii rychle mění tak, jak přibývá důkazů a nových znalostí od patofyziologie po význam různých typů intervence. Na sklonku roku 2013 formulovaly americké odborné společnosti nová doporučení týkající se kardiovaskulární prevence. Nahradily tak po 10 letech poslední komplexní doporučení Národního cholesterolového edukačního programu. V souboru 4 dokumentů jsou rozebrány hlavní zásady stanovení kardiovaskulárního rizika, změny životního stylu, zvláštní dokumenty se věnují diagnostice a terapii obezity a léčbě dyslipidemie. Změny stratifikace kardiovaskulárního rizika, která opouští Framinghamské bodové skóre a „zrušení“ konceptu cílových hodnot v léčbě dyslipidemie vyvolaly řadu reakcí odborníků v celém světě. V následujícím textu stručně shrneme nejdůležitější body posledních amerických doporučení i jejich význam pro naši praxi.

Klíčová slova: doporučení, ACC/AHA, kardiovaskulární riziko, dyslipidemie, statiny

Nejen stránky odborných publikací a medicínských webů, ale i přední strany některých světových deníků zaplnily komentáře k poslední sadě doporučených postupů American College of Cardiology (ACC) a American Heart Association (AHA) prezentované sjezdu AHA v texaském Dallasu v listopadu 2013. Jedno novým guidelines jistě nelze upřít. Dokázaly opět strhnout pozornost k tématu kardiovaskulárních onemocnění a možnostem jejich ovlivnění, přestože se někdy může zdát, že už vše bylo řečeno. Ale poslední slovo určitě americké odborné společnosti mít nebudou – spíše naopak.

Nová doporučení pro kardiovaskulární prevenci představují čtyři dokumenty:

- **Doporučení** pro léčbu obezity a nadváhy. S ohledem na epidemii obezity ve Spojených státech není překvapivé, že pozornost preventivní kardiologie se upírá právě tímto směrem. Obezita je poprvé definována jako onemocnění s významným vlivem na kardiovaskulární prognózu.

- **Doporučení** pro zdravou životosprávu. Ta obsahují rozbor stravovacích návyků snižujících kardiovaskulární riziko a neobsahují zásadně nové myšlenky. Pozoruhodné je doporučení snížení konzumace sodíku na méně než 1,5 g denně, které posouvá

současné doporučení na ještě nižší, obtížně dosažitelnou, úroveň. Pohybová aktivita neztrácí na důležitosti, ale zásadní novinky nenajdeme ani v této části doporučení. Stručně řečeno, vyhrála opět chůze, které by měl každý věnovat 30–40 minut denně.

- **Doporučení** pro léčbu cholesterolu (1)

- **Doporučení** pro výpočet

kardiovaskulárního rizika (2)

Poslední dvě jmenovaná obsahují asi nejvíce nového, a proto se na ně zaměříme více.

Doporučení ACC/AHA pro výpočet kardiovaskulárního rizika

Nová doporučení v zásadě rozeznávají 4 kategorie osob, které by mohly profitovat z terapie statinem:

Tabulka 1: Kategorie kardiovaskulárního rizika podle doporučení ESC/EAS (4).

Velmi vysoké riziko
Manifestní KVO
Revaskularizace, po IM, AP, po TIA, iCMP
Subklinická ateroskleróza (dokumentovaný zobrazovací metodami)
DM 2. typu s dalšími RF a DM 1. typu s MAU
Chronické renální onemocnění 4. a 5. stupně (eGFR <30 ml/min)
SCORE >10 %
Vysoké riziko
Významné zvýšení izolovaného RF (FH, těžká arteriální hypertenze)
Chronické renální onemocnění 3. stupně (eGFR 30–60 ml/min)
DM 2. typu bez dalších rizikových faktorů
SCORE 5–10 %
Středně zvýšené riziko
SCORE 1–5 %
Modifikace např. přítomností MetSy, RA, kombinovanou DLP
Nízké riziko
SCORE <1
DM – diabetes mellitus, RF – rizikový faktor, eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace, MetSy – metabolický syndrom, DLP – dyslipidemie, MAU – mikroalbuminurie, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

- a) Osoby s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (KVO) aterosklerotické etiologie
- b) Osoby s elevací LDL-cholesterolu (LDL-c) nad 4,9 mmol/l
- c) Diabetici bez anamnézy KVO mezi 40-75 rokem věku a LDL-c 1,8–4,9 mmol/l
- d) Osoby bez diabetu či anamnézy KVO s LDL-c 1,8-4,9 a vypočteným rizikem aterosklerotické cévní příhody >7,5%

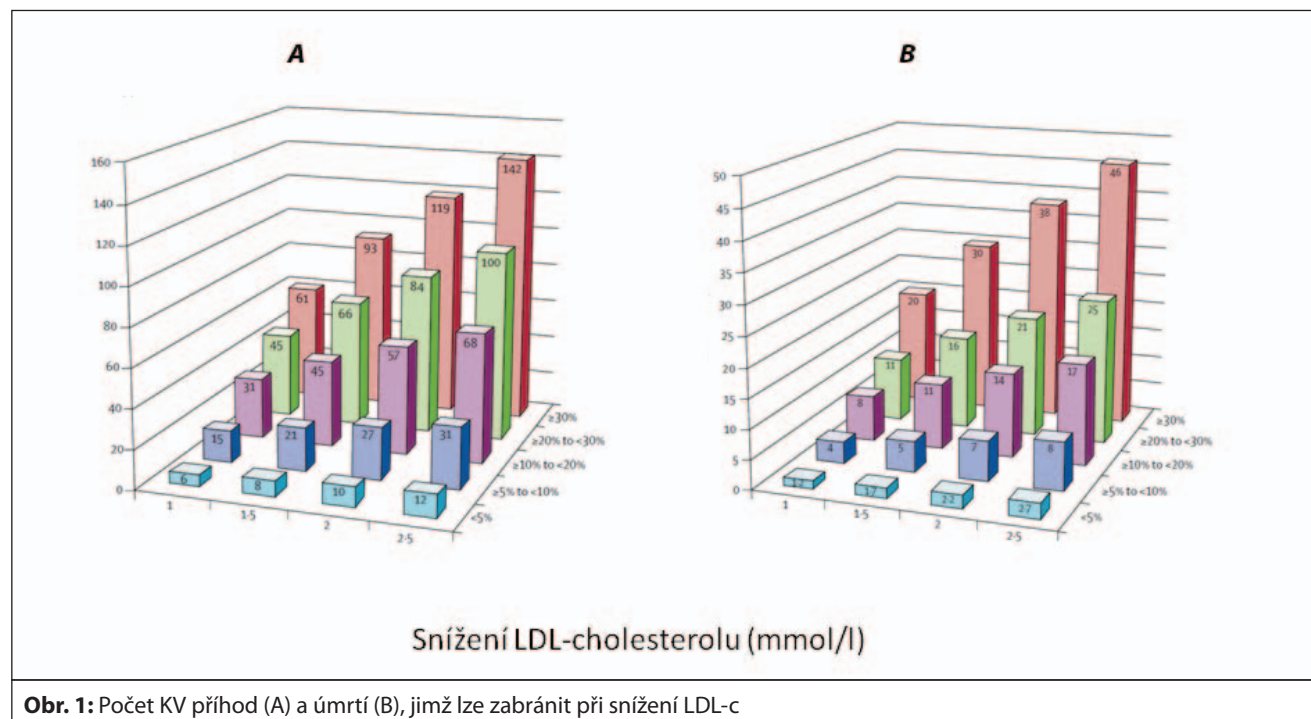
Pro srovnání si připomeňme rizikové kategorie podle posledních doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS), podle nichž postupujeme i v Česku (viz *tabulka 1*) (3, 4).

S ohledem na centrální postavení stratifikace kardiovaskulárního rizika pro volbu léčebné strategie je pravděpodobně nejdůležitější změnou v komentovaných doporučeních nový systém hodnocení rizika osob bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění nebo jeho ekvivalentu. Američané poprvé v historii opouštějí pilíř kardiovaskulární epidemiologie – framinghamskou kohortu – a používají ke zhodnocení rizika data z několika novějších epidemiologických studií. Jakkoli to není tak docela pravda, protože nový systém nazvaný Pooled Cohort ASCVD Risk Equation obsahuje jako jeden ze čtyř zdrojů dat

i framinghamskou populaci. Hlavní argument pro rozšíření databáze pro výpočet rizika bylo nedostatečné zastoupení nebělošských etnik ve Framinghamu a riziko nesprávného hodnocení rizika v těchto v USA relativně početných populačních skupinách. Hlavními hodnocenými riziky zůstávají věk, pohlaví, hladina celkového a HDL-cholesterolu, výše systolického krevního tlaku (s možností výběru, zdali při léčbě či nikoli), přítomnost diabetu a kouření. Model hodnotí 10leté absolutní riziko všech (fatálních i nefatálních) kardio- a cerebrovaskulárních příhod ve věkové kategorii 40–79 let. Kalkulátor rizika najdeme na webových stránkách American Heart Association a je dostupný i ve formě mobilní aplikace (<http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/>). Nabízí kromě výpočtu základní hodnoty rizika pro následujících 10 let také aktuální hodnotu pro vyšetřovaného v případě, že by všechny rizikové faktory byly v optimálním rozmezí. Současně poskytuje i odhad celoživotního rizika KV příhody pro daného jedince a opět jej srovnává s osobou s optimální kontrolou rizikových parametrů. V tomto ohledu působí kalkulátor jako dobrá edukační pomůcka – může pomoci pacientovi pochopit, jak velký odstup od „optima“ má a kam se lze kontrolou rizikových faktorů dostat.

Hranice vysokého rizika: jak ji nastavit?

Zajímavý je v této souvislosti posun hranice vysokého rizika, který zdůvodňuje snahu o intenzivní modifikaci rizikových faktorů včetně farmakoterapie. Tu posunula nová doporučení na 7,5 %. Autoři opakovaně zdůvodňovali, proč nastavili hranice tímto způsobem a jistě se s některými jejich argumenty lze ztotožnit (bezpečnost a účinnost hypolipidemické terapie statiny i v primární prevenci u osob se středně zvýšeným rizikem apod.). Na druhé straně se jedná opravdu o významný posun směrem k rozšíření počtu osob v populaci s „nálepkou“ vysoce rizikový pacient. Uvědomme si, že hladina 7,5% odpovídá úrovni rizika vypočteného podle evropského modelu SCORE 2, 5% rizika úmrtí na KV příhodu. Jinými slovy, při akceptaci této hodnoty jako rozhodující pro zařazení do kategorie vysokého rizika by se v Evropě počet vysoce rizikových zdvojnásobil. Kolik vysoce rizikových v populaci podle tohoto nového kritéria mají ve Spojených státech, autoři přímo v textu uvádějí: je to rovná třetina populace mezi 40 a 79 lety. Odhad rizika podle Pooled Cohort Risk Equations možná bude v USA fungovat lépe než Framinghamské bodové skóre, ale existuje pouze minimální pravděpodobnost, že bychom s ním docílili lepších výsledků, než máme s určováním rizika pomocí SCORE.



Nezapomeňme, že hlavním pravidlem pro použití těchto pomůcek je, že odhad rizika musí vycházet z dat získaných v populacích co nejpodobnějších té, na niž pak rizikový algoritmus používáme. A Evropané se v mnohém – snad se hodí poznamenat, že naštěstí – od Američanů stále ještě liší.

Cílové hodnoty se už v USA měnit nebudou

Další zajímavou odlišností od evropské zvyklosti v dokumentu věnovaném léčbě dyslipidemie je zrušení konceptu tzv. cílových hodnot. Ty Američané opouštějí a v podstatě tak opouštějí i model léčby dyslipidemie a nahrazují

spojitě a velmi obtížně se hledá mezní koncentrace LDL-cholesterolu, při níž ateroskleróza neprogreduje nebo se její rozsah dokonce zmenšuje. Současně je pravdou, že rozvíjí-li se ateroskleróza u pacienta s určitou (třeba relativně nízkou hladinou LDL-c), každé snížení LDL-cholesterolu bude na její průběh mít příznivý vliv. Jak dokumentovala jedna z posledních metaanalýz statinové léčby, každé snížení hladiny LDL-cholesterolu statinem provází pokles rizika cévní příhody (viz *obrázek 1*) (5).

Na druhé straně jsme v této oblasti velmi pokročili a intervenční studie dokumentované zobrazovacími

pacienti při terapii 40 mg rosuvastatinu dosáhli průměrné hladiny LDL-c na konci studie 1,5 mmol/l, což bylo provázeno zmenšením objemu aterosklerotických lézí hodnocených intravaskulárním ultrazvukem (*obrázek 2 a 3*) (6).

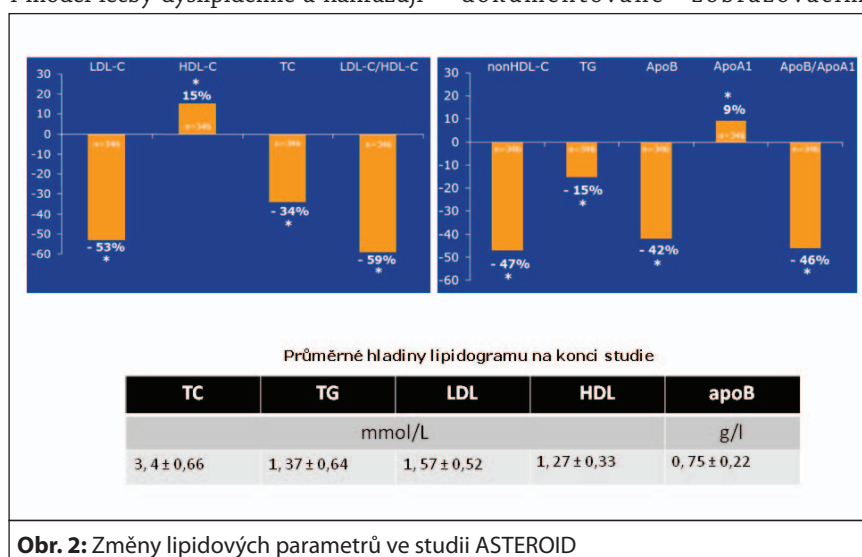
Guidelines ACC/AHA uvádějí snížení LDL-c o 50 % výchozích hodnot jako ukazatel adherence pro osoby indikované k vysoce intenzivní léčbě statinem. Přestože se nehovoří o cílové hodnotě, jde o obdobný přístup jako v evropských doporučeních, která tuto možnost uvádějí jako terapeutický cíl pro velmi vysoce rizikové, u nichž nelze dosáhnout snížení hladiny LDL-c pod 1,8 mmol/l (3).

Cílové hodnoty jsou navíc praktickým ukazateli naplnění konečného cíle terapie, kterým je snížení KV rizika. Zatímco stále naléhavěji slyšíme volání po personalizaci medicíny, přizpůsobení doporučení individuálním potřebám a charakteristikám nemocného, Američané volí postup právě opačný a vynechávají z rozhodovacího schématu hladinu LDL-cholesterolu. Navíc stálo hodně úsilí přenést koncept cílových hodnot do každodenní praxe a zlepšení nejen jejich dosahování, ale zejména stále se zlepšující parametry KV nemoci a úmrtnosti potvrzují, že to je způsob účinný.

Kromě statinů žádná farmakoterapie Stejně jako opuštění cílových hodnot autoři AHA/ACC doporučení pro léčbu hypercholesterolemie vyřadili z diskuse mimostatinovou hypolipidemickou léčbu s odvoláním na relativně menší množství důkazů podporujících použití

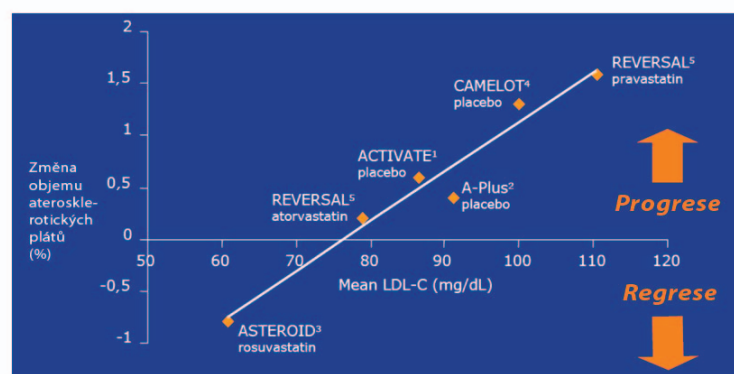
jej novým směrem ovlivnění celkového kardiovaskulárního rizika modifikací hladin LDL-cholesterolu. Nenechme se však mýlit – ani v Evropě tomu v zásadě není jinak. Cílové hodnoty slouží jako ukazatele dostatečného snížení rizika aterotrombotických příhod a to také představuje vlastní cíl intervence. Ve Spojených státech dnes však doporučují hypolipidemickou terapii statinem všem s vysokým a velmi vysokým rizikem ať už v důsledku přítomného manifestního KV onemocnění nebo jeho ekvivalentu nebo vypočteného pomocí nového algoritmu. Přitom radí použití vysoce intenzivní nebo středně intenzivní dávky statinu, aniž by uváděly koncentraci LDL-cholesterolu, k níž bychom pacienta léčbou měli vést. Panel expertů, který doporučení připravil, se domnívá, že pro stanovení takových limitů nemáme dostatek důkazů. A mohou mít pravdu. KV riziko skutečně stoupá s hladinami LDL-cholesterolu

metodami ukázaly, že snížení LDL-c pod 1,8 mmol/l má své opodstatnění. Jedna z prvních studií dokumentujících stabilizaci resp. regresi aterosklerózy byla rosuvastatinová studie ASTEROID. V ní

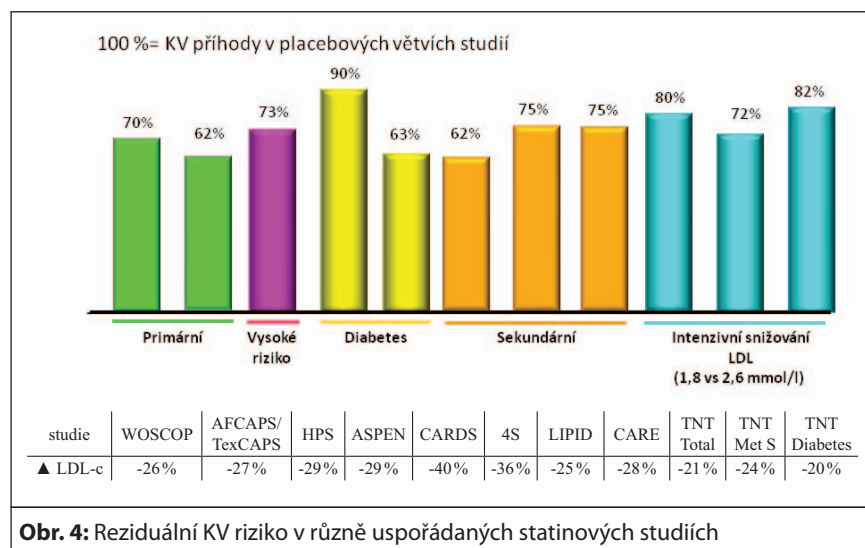


Obr. 2: Změny lipidových parametrů ve studii ASTEROID

Studie dokumentující možnost regrese aterosklerózy při snížení LDL-c pod 1,8 mmol/l



Obr. 3: Změna objemu aterosklerotických plátů hodnocených intravaskulárním ultrazvukem podle hladiny LDL-cholesterolu



Obr. 4: Reziduální KV riziko v různě uspořádaných statinových studiích

fibrátů, niacinu nebo ezetimibu. Opět nelze než konstatovat, že doporučení zde zůstávají ve velmi obecné rovině a problematiku léčby dyslipidemie zužují na rozhodnutí, zdali podat statin a v jaké dávce. Znovu míříme mílovými kroky zpět k medicíně sice podpořené důkazy, ale jakoby pomíjející skutečného pacienta. A přitom nelze expertům AHA/ACC nic vytknout, neboť jsou ve svých tvrzeních zcela korektní a mají pravdu, když říkají, že ve srovnání se statiny máme minimum důkazů podporujících účinnost mimostatinové léčby ve snižování KV rizika. Zcela tak ignorují poměrně běžné klinické situace, kdy musíme intervenovat závažné hypertriglyceridemie nebo stavy, kdy monoterapie statinem nevede k dostatečnému ovlivnění lipidogramu (a tím KV rizika). Navíc víme, že statiny „po sobě zanechávají“ poměrně vysoké tzv. reziduální riziko (obrázek 4) (7).

Zajímavé je srovnání autorského kolektivu s autory předešlých verzí známých National Cholesterol Education

Panels (NCEP), které vždy přinášely nové pohledy a definovaly směry léčby a výzkumu i do budoucnosti. Shledáme, že zřejmě došlo k zásadní obměně autorského kolektivu, protože z minulých autorů se na tvorbě aktuálních doporučení podíleli pouze dva členové panelu expertů NCEP (8). Možná i to je jeden z faktorů formujících zcela nový tón nedávno publikovaných guidelines.

Všechno je pro něco dobré

Ale vraťme se zpět na začátek. Diskuse, kterou doporučení AHA/ACC rozpoutala, opravdu asi předčila očekávání autorů, kteří jsou jistě rádi, že se jejich práce dostala do centra pozornosti. Asi nás nepřekvapí, že nová americká doporučení označila za pro evropský prostor nepřínosná Evropská společnost pro aterosklerózu (EAS), která ve svém stanovisku podrobně rozebírá, které aspekty nejsou pro nás v Evropě použitelné a proč (celé znění dokumentu EAS v češtině je dostupné

na stránkách České společnosti pro aterosklerózu – www.athero.cz). Neudiví ani prakticky jednomyslné odmítnutí aplikace nových principů amerických doporučení jednotlivými národními společnostmi pro aterosklerózu či lipidovými asociacemi. Důvod je nasnadě – doporučené postupy z roku 2011 z dílny EAS a Evropské kardiologické společnosti (ESC) jsou velmi zdařilé a podařilo se je zavést do praxe (3). Není tomu jinak ani u nás, kde jsme se Stanoviskem ČSAT k doporučením přihlásili s krátkým komentářem k aktuálním změnám od doby jejich publikace (4). Co však rozhodně pozornost budí, je odmítavé stanovisko National Lipid Association, nejvlivnější americké odborné společnosti zabývající se diagnostikou a léčbou dyslipidemií, která (přestože je uvedena v záhlaví guidelines jako podporující společnost) vydala prohlášení, v němž s některými aspekty uveřejněných doporučení nesouhlasí a stěžuje si na fakt, že její připomínky nebyly vzaty v potaz.

Závěrem mne napadá, že není na světě člověk ten, který by se zalíbil lidem všem a přeneseno na tvůrce doporučených postupů to jistě platí dvojnásob. Dlouho očekávaným doporučením pro léčbu dyslipidemie a s nimi spojenými návody pro stanovení KV rizika se američtí experti většinou opravdu nezavděčili. Jistě ale zaslouží ocenění za práci, kterou přípravě věnovali i za pokus podívat se na problematiku nově. Zatím se však zdá, že budeme-li „ulpívat na tradicích“ a ponecháme-li si za základ evropská doporučení, našim nemocným spíše prospějeme.

LITERATURA

- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 2013; S0735-1097
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Am Coll Cardiol. 2013 Nov 7. pii: S0735-1097.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011 Jul; 217(1): 3-46.
- Soška V, Vavřková V, Vrablík M et al. stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. DMEV 2013; 16: 24-29.
- Cholesterol treatment trialists collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012; 380(9841):581-9.
- Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al; ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. Circulation 2008;117:2458-66.
- Fruchart JC, Davignon J, Herrmans MP et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovasc Diabetol 2014; 13: 26.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110:227-239

Ohlédnutí za konferencí v Mikulově

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Ve dnech 19. - 21. 9. 2013 se konala v Mikulově XXX. konference České společnosti pro hypertenzi, XXII. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie a XVIII. konference pracovní skupiny Srdečního selhání České kardiologické společnosti. Konference probíhala v příjemném prostředí mikulovského zámku, v Reprezentačním sále, a sesterská sekce pak v nádherné Sala terrena. Bohužel počasí nám nepřálo, většinu času pršelo a až poslední den vyšlo slunce. Takže jsme přišli o krásné výhledy ze zámku na Mikulov a okolí, o to více účastníků bylo v přednáškových sálech a u firemních stánků.

Záštitu nad akcí přijala celá řada významných osobností: hejtman Jihomoravského kraje JUDr. Michal Hašek, starosta města Mikulova Rostislav Košťál, děkan Lékařské fakulty Masarykovy univerzity prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Po krátkém oficiálním zahájení konference probíhal první blok s názvem Diagnostika a léčba vysokého krevního tlaku, předsedající prof. J. Filipovský a prof. M. Souček.

Zazněly přednášky: Diuretika v léčbě těžké hypertenze (doc. J. Ceral), Vysoký normální krevní tlak a prehypertenze – mají se léčit? (prof. H. Rosolová), Frekvence domácího měření TK koreluje s počtem užívaných antihypertenziv:



Posluchači XXX. konference České společnosti pro hypertenzi

výsledky z obecné populace (doc. J. Mlíková Seidlerová), ABPM – 24 hodinové monitorování krevního tlaku (prof. J. Vítovec), Hypertenze bílého pláště a maskovaná hypertenze (prof. J. Filipovský).

Druhý blok se nazýval „Prevence kardiovaskulárního onemocnění“. Zaznělo celkem 6 přednášek. Následovalo firemní sympozium společnosti SERVIER s.r.o. s poutavým názvem Hřešit je lidské. Přednášky: In vino veritas

(prof. M. Tábořský), Hřešit je lidské aneb jak na adherenci (MUDr. J. Václavík) a Ideální pár aneb dokud nás smrt nerozdělí (doc. M. Vráblík) Bohatá diskuze potvrdila atraktivnost zvoleného tématu.

Opolední slavnostní blok byl zahájen projevy předsedů jednotlivých konferencí a byly uděleny ceny České společnosti pro hypertenzi za nejlepší publikovanou originální práci v období 2012-2013. První místo získal MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D., druhé místo MUDr. Ján Rosa a třetí MUDr. Zuzana Šomlóová, všichni z pracoviště III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Stěžejní přednášku tohoto bloku: Doporučení ESH/ESC 2013 pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze a jejich srovnání s doporučeními ČSH přednesli prof. R. Cífková a prof. J. Filipovský. Další klinicky zajímavé téma Nová mezinárodní doporučení pro léčbu hypertenze u chronických onemocnění ledvin přednesl prof. V. Monhart. Následovala panelová diskuze k předneseným tématům (prof. R. Cífková, prof. J. Filipovský, prof. J. Widimský jr., prof. M. Souček, prof. J. Špínar, prof. V. Monhart). Na závěr bloku vystoupil zahraniční účastník prof. G. Fodor (Ottawa) s přednáškou Léčba hypertenze



Živá diskuse u posterů v rámci XXX. konference České společnosti pro hypertenzi



Profesor Souček křtí knihu "Kardiologie v kostce" od profesorky Rosolové

u starších osob. Výsledky Ontario Blood Pressure Study. V odpoledních hodinách následovaly další dva bloky, první se věnoval Novým přístupům v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění a druhý spánkové apnoei. Večer proběhla valná hromada ČSH, kde byly vyhlášeny volby do nového výboru ČSH. Uvítací recepce a společenský večer probíhaly v zámeckém sále do pozdních hodin. Vystoupil Národopisný spolek Pálava a cimbálová muzika Kasanica.

Páteční ranní blok patřil již tradičně experimentální hypertenzi, kterou řídil prof. Červenka a dr. Vaněčková. V bloku bylo předneseno 6 sdělení. Následoval blok srdečního selhání, kterému předsedal prof. J. Hradec. Ze zajímavých přednášek: Natriuretické peptidy v diagnostice srdečního selhání (prof. J. Špinar), Natriuretické peptidy v léčbě srdečního selhání (prof. L. Špinarová), Nové biomarkery u chronického srdečního selhání (doc. F. Málek) a Nové biomarkery u akutního srdečního selhání (MUDr. J. Pařenica).

V polední přestávce probíhalo firemní sympozium společnosti Abbott Laboratories, s.r.o. různými cestami ke stejnému cíli: řešení pro pacienty s arteriální hypertenzí a metabolickými abnormalitami za předsedání prof. H. Rosolové.

V odpoledních hodinách byla témata věnována preventivní kardiologii za předsedání prof. R. Cífkové a prof. H. Vavřkové, následoval blok Hypertenze a další rizikové faktory za předsedání prof. K. Horkého a prof. J. Špinara. Závěr pátečního dne byl věnován sekundární

hypertenzi, kterou řídili doc. J. Ceral a prof. J. Widimský jr. Následovala valná hromada pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS. Večer následoval společenský program, který končil v pozdních nočních hodinách. V rámci večera zazněl



Vyhlášení cen České společnosti pro hypertenzi za rok 2012–2013

muzikálový koktejl a diskotéka s Martinem Hrdinkou.

Sesterská sekce probíhala v pátek v Sala terrena. Měla 3 bloky a v každém bloku zaznělo 5 přednášek. Byla hojně navštívena s bohatou diskuzí. Zúčastnila se skoro stovka sester z celé republiky.

Na sobotu jsme připravili program, který by mohl oslovit a zaplnit sál. První ranní blok se nazýval Renální denervace, který řídil prof. V. Monhart a prof. M. Souček. Zaznělo 5 přednášek, většinou již výsledkových s prvními zkušenostmi

s touto metodou u pacientů s rezistentní hypertenzí. A závěrečný blok připravil hypertenzní výbor za řízení prof. J. Filipovského a prof. J. Widimského, který se zaměřil na praktické otázky léčby vysokého krevního tlaku a byl nazván „Kontroverze v kombinační léčbě blokátory RAAS. Zaznělo 5 krátkých přednášek týkajících se použití kombinace ACEi a sartanů u diabetiků, hypertenze, ischemické choroby srdeční, srdečního selhání a pacientů s renální insuficiencí. Následovala panelová diskuze, která byla velmi zajímavá a udržela do konce skoro z poloviny zaplněný přednáškový sál.

V poledních přestávkách byla diskuze u posterů, kde byla řízená diskuze.

Na konferenci bylo zaregistrováno přes 500 účastníků, z toho 90 sester. Zaznělo 61 přednášek v lékařské sekci, 14 přednášek v sesterské sekci a 19 posterů.

Hlavními sponzory konference byly firmy: Abbott Laboratories, s.r.o. a SERVIER s.r.o., **Sponzory:** Bayer s.r.o., Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Gedeon

Richter Marketing ČR, s.r.o., PRO.MED. CS Praha a.s. a Zentiva, k.s. Dále 18 vystavovatelů a mediální partneři. Všem patří dík, protože bez jejich pomoci bychom tuto úspěšnou akci nemohli uspořádat. Klidné a bezproblémové zajištění konference bylo na firmě Meritis s.r.o., která již tradičně zajišťuje naše akce na Moravě.

Těšíme se na další setkání s vámi tentokrát v Mariánských Lázních od 2.–4. 10. 2014.

XII. sympozium Arteriální hypertenze: současné klinické trendy

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

III. interní klinika a Centrum pro hypertenzi VFN Praha

Úvod

2. dubna 2014 proběhlo v prostorách Novoměstské radnice v Praze již 12. sympozium o arteriální hypertenzi, kterého se účastnilo více než 330 lékařů různých specializací. Organizátorem odborného programu bylo Centrum pro výzkum diagnostiku a léčbu hypertenze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a Česká společnost pro hypertenzi.

Program celé akce byl uspořádán tak, aby pokryl širokou oblast problematiky vysokého krevního tlaku – od kardiologie a nefrologie po metabolismus, endokrinologii a farmakoterapii. Záměrem bylo připomenout i některé z aktivit Centra pro hypertenzi ve spolupráci s dalšími klinikami Všeobecné Fakultní Nemocnice (např. katetrizace suparenálních žil se separovanými hormonálními odběry, laparoskopické adrenalektomie apod.) pro spolupracující lékaře, kteří posílají do našeho Centra pro hypertenzi své hypertoniky k dovyšetření z nejrozličnějších koutů naší republiky.

Výše uvedeným záměrům odpovídalo i koncipování jednotlivých odborných bloků – metabolické aspekty, nefarmakologická léčba hypertenze, ledviny, nadledviny a léčebné přístupy.

Do programu jsme zařadili i výsledky důležitých recentních klinických studií jako CORAL či SIMPLICITY HTN-3, které mohou výrazně ovlivnit naše názory na terapeutické postupy u renovaskulární, resp. rezistentní hypertenze.

Program sympozia Blok: Metabolické aspekty

Š. Svačina: Glifloziny a krevní tlak
Glifloziny (dapagliflozin, kanagliflozin a empagliflozin) jsou novou třídou antidiabetik, zvyšujících renální ztráty glukózy přes inhibici transportérů SGLT-2. Kromě vlastního metabolického účinku se snížením glykémie a glykovaného hemoglobinu snižují i tělesnou hmotnost a krevní tlak. Antihypertenzní účinek není do detailů objasněn (diskutuje se pokles tonu sympatiku, zvýšení citlivosti na

inzulin nebo vyšší sekrece GLP-1) a týká se i nemocných s rezistentní hypertenzí. Průměrné snížení TK se u diabetiků 2. typu s hypertenzí pohybovalo kolem 5/2 mm Hg.

P. Sucharda: Metabolická chirurgie v prevenci a léčbě kardiovaskulárních nemocí

Metabolická chirurgie je dnes považována již za neodmyslitelnou a současně nejúčinnější léčbu obezity a jejích metabolických komplikací. Příznivé účinky chirurgické léčby obezity (např. žaludeční bypass dle Rouxe apod.) na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu byly prokázány v řadě studií. Metabolická chirurgie také významně snižuje komplikace diabetu mellitu, často se vyskytujícího u osob s obezitou. Účinky bariatrické chirurgie na krevní tlak (TK) jsou však méně přesvědčivé. Během prvního půlroku po výkonu dochází k významnému snížení TK, ale dlouhodobý pokles je překvapivě jen mírný (studie SOS).

J. Widimský jr.: Antihypertenziva neblokující systém RAS v léčbě hypertenze u diabetiků

Základem farmakologické léčby hypertenze u diabetu jsou dle doporučení blokátory systému renin-angiotensin (RAS)-ACEI, sartany, které snižují KV riziko a zpomalují progresi renálního poškození. Ve většině případů (cca 80–90 %) je však nutné u diabetiků s hypertenzí podávat kombinální terapii. Některé BKK (např. amlodipin, nitrendipin) mají evidenci o příznivém ovlivnění prognózy diabetiků s hypertenzí. V trojkombinaci se osvědčuje podávání sulfonamidových diuretik, zejména indapamidu. Některé vazodilatačně působící beta-blokátory mají u diabetiků neutrální až pozitivní metabolické působení (např. nebivolol) a lze je bez obav podávat jako součást kombinální strategie. V případě rezistentní hypertenze se u diabetiků osvědčuje podávání malé dávky spironolaktonu.

H. Rosolová: Diabetes mellitus a hypertenze: ovlivnění reziduálního vaskulárního rizika

U diabetiků s hypertenzí navzdory léčbě hyperglykémie a vysokého krevního tlaku přetrvává vysoké reziduální vaskulární riziko. Významný podíl na této skutečnosti může mít aterogenní dyslipidemie, související s inzulínovou rezistencí. Hlavními charakteristikami této non LDL dyslipidemie je zvýšení triglyceridů a snížení HDL cholesterolu. Jsou diskutovány klinické údaje příznivého působení fenofibrátu u aterogenní dyslipidemie diabetiků.

M. Vrablík: Hypertenze a dyslipidemie: synergie v patogenezi i prevenci aterosklerózy

Současný výskyt dyslipidemie a hypertenze je velmi častý. Dle nedávných epidemiologických studií v České republice se dyslipidemie vyskytuje u více než 90 % osob trpících vysokým krevním tlakem. Kombinace obou těchto rizikových faktorů výrazně zvyšuje kardiovaskulární riziko. Dyslipidemie může zvýšit krevní tlak navozením endoteliální dysfunkce a naproti tomu hypertenze mění kvalitu lipoproteinů a tak zvyšuje jejich aterogenicitu. Statiny mohou při dlouhodobém podávání mírně snížit krevní tlak, ale výsledky studií v tomto kontextu nejsou jednoznačné. Některá antihypertenziva (např. diuretika zejména ve vyšších dávkách či některé beta-blokátory) mohou vést k mírné alteraci lipidového spektra.

T. Kára: Obstrukční spánková apnoe a hypertenze

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) je u arteriální hypertenze poměrně častý. Přítomnost OSA může vést ke zvýšené aktivaci sympatického nervového systému a tak ke zhoršení kontroly hypertenze. Nejpreciznější metodou pro diagnostiku OSA je polysomnografie. Za nejúčinnější metodu léčby OSA je dnes pokládáno použití kontinuálního pozitivního přetlaku v dýchacích cestách (CPAP), které při správném použití může

vést k poklesu TK. Metaanalýzy studií používajících CPAP u OSA však prokázaly překvapivě malé snížení TK. Důvodem může být multifaktoriální etiologie hypertenze, ke které může přispívat i současně přítomná obezita, inzulinová rezistence apod. Léčba nemocných s OSA by tedy měla být komplexní.

Blok: Nefarmakologická léčba hypertenze, ledviny, nadledviny

T. Zelinka, L. Forejtová, J. Vlková, D. Springer, J. Widimský jr.: Katetrizace nadledviných žil u primárního aldosteronismu- nový mezinárodní konsensus

Separované odběry z nadledviných žil představují důležitý diagnostický krok u primárního hyperaldosteronismu, který slouží k rozlišení mezi jednostrannou a oboustrannou formou. Přednáška informovala o nedávno publikovaném Konsensu expertů o separovaných odběrech z nadledviných žil, který by mohl napomoci standardizovat toto náročné vyšetření, které vyžaduje nejen zručného invazivního radiologa, ale také i zkušeného klinika pro zhodnocení získaných výsledků a dobře vybavenou biochemickou laboratoř. Jsme rádi, že toto vyšetření se provádí s dobrými výsledky v rámci mezioborové spolupráce (radiodiagnostická klinika, ústav biochemie a lab. diagnostiky, interní klinika) v centru pro hypertenzi ve VFN v Praze.

D. Michalský: Kombinované chirurgické výkonu laparoskopických adrenalektomií ve VFN

Laparoskopická adrenalektomie je považována již za zlatý standart u chirurgických výkonů na nadledvinách. V případě koincidence s jiných onemocněním, které je samo o sobě indikací k chirurgické revizi, je možné a technicky schůdné provedení dvou chirurgických výkonů v jedné době. Příklady těchto kombinovaných výkonů tvoří laparoskopická adrenalektomie + cholecystektomie či laparoskopická adrenalektomie a hernioplastika.

K Čurila, J. Rosa, P. Toušek, J. Widimský, P. Widimský: Renální denervace-technické přístupy a bezpečnost

Metoda renální denervace (RDN) je v rukou zkušeného intervenčního kardiologa bezpečná. Je spojena s nízkým výskytem komplikací, i když studie potvrzující její dlouhodobou bezpečnost t.č. nejsou dostupné. Na trhu je přítomno několik různorodých systémů určených k RDN (viz tab. 1).

Nejpoužívanější je katetr Simplicity firmy Medtronic. Význam RDN byl však v poslední době zpochybněn výsledky studie SIMPLICITY HTN 3, která neprokázala rozdíly v poklesu TK mezi denervovanými a nedenergovanými pacienty s hypertenzí (o této studii píšeme níže a v samostatném komentáři).

Tyto nedostatky měla odstranit nedávno publikovaná studie SIMPLICITY HTN 3, ve které byli všichni pacienti katetrizováni, avšak pouze u části z nich byla provedena vlastní denervace. Výsledky konzervativní a invazivní léčby rezistentní hypertenze byly zcela srovnatelné a tak RDN nepřinesla nemocným žádný benefit.

V. Tesař: Stenoza renální tepny: kontroverze pokračuje - studie CORAL (viz strana 20)

Výsledky této studie u renovaskulární hypertenze přinesly určité zklamání, detaily viz komentář ke studii CORAL v tomto čísle časopisu.

V. Monhart: Kombinovaná léčba ACEi a AT1blokátory a progresse renální insuficience Kombinace inhibitorů ACE s blokátory receptorů AT1 pro angiotensin II se nadále používá u progredujících chronických onemocnění ledvin s proteinurií nad 1 g/24 h, která není ovlivnitelná samotnou monoterapií blokátory RAS. Alternativou je kombinace inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů AT1 pro angiotensin II s blokátory mineralokortikoidních receptorů (malá dávka spironolaktanu).

O. Viklický: Hypertenze u nemocných s náhradou funkce ledvin

Hypertenze je velmi častou komplikací u nemocných se selháním ledvin. Zatímco doporučení pro nemocné po transplantaci

Tabulka 1: Systémy s CE značkou schválené k renální denervaci

Společnost	Medtronic	ReCor Medical	Covidien	St Jude Medical	Vessix Vascular	Terumo
Název katétru	Symlicity	Paradise	OneShot	EnligHTN	V2	Iberis™
Velikost katétru	6 F	6 F	7 F	8 F	Různé	4F
Velikost katétru	Radiofrekvenční energie	Ultrazvuk	Radiofrekvenční energie	Radiofrekvenční energie	Radiofrekvenční energie	Radiofrekvenční energie

K. Novák: laparoskopické adrenalektomie - zkušenosti z urologické kliniky VFN

Autor analyzoval vlastní soubor 335 pacientů po laparoskopické adrenalektomii pro různé diagnózy. Nejčastěji se jednalo o primární aldosteronismus na podkladě jednostranného adenomu, méně často o benigní afunkční adenomy, vzácněji o adrenogenitální sy, feochromocytom či Cushingův syndrom. Množství komplikací bylo nízké.

J. Ceral: Renální denervace v roce 2014

Renální denervace pomocí radiofrekvenční ablace sympatických nervových vláken ve stěně renálních tepen představuje novou nefarmakologickou metodu léčby rezistentní hypertenze. Prvé výsledky klinických studií (Simplicity 1 a 2) s měřením TK v ordinaci byly velmi slibné. Design těchto studií byl však podroben kritice, navíc chybělo ověření 24 hod. antihypertenzního účinku a rovněž průkaz adekvátní compliance nemocných k léčbě.

hovoří o cílové hodnotě krevního tlaku 130/80 mm Hg bez ohledu na proteinurii, u nemocných léčených dialýzou by mělo být cílových hodnot krevního tlaku dosahováno na konci dialyzační procedury. Zatímco u dialyzovaných nemocných spočívá léčba hypertenze především ve volumové restrikci a v léčbě ACEi/ARB, u nemocných po transplantaci ledviny pak v léčbě inhibitory kalciových kanálů a v druhé linii ACEi/ARB.

Blok: Léčebné aspekty**R. Holaj: Fyzická aktivita (FA) a riziko hypertenze**

Přednáška shrnula výsledky první metaanalýzy prospektivních studií (celkem u 137 000 osob bez hypertenze) zkoumajících vliv fyzické aktivity na riziko hypertenze. Jak vysoká, tak střední úroveň rekreační FA byla spojena se snížením rizika HT. Naproti tomu vliv pracovní FA na snížení rizika rozvoje HT nebyl významný.

J. Widimský jr: Hypertenze + fibrilace síní: častý klinický problém

Přednáška pojednávala o dvou velmi častých patologických situacích v klinické praxi: arteriální hypertenzi a fibrilaci síní. Kombinace obou onemocnění výrazně zvyšuje kardiovaskulární riziko, zejména riziko cévní mozkové příhody. Byly diskutovány vhodné způsoby měření TK u fibrilace síní, základy léčby hypertenze u fibrilace síní. Byla zdůrazněna i nutnost dlouhodobé antikoagulační léčby jakož i význam komplexního přístupu za účelem obnovy/udržení sinusového rytmu.

R. Cífková: Kombinační léčba hypertenze u osob po CMP

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí a hlavní příčinou invalidity. Recidivy CMP představují čtvrtinu všech CMP, riziko recidivy je nejvyšší v prvním roce. Léčba hypertenze u pacientů po prodělané CMP snižuje riziko recidivy. Přednáška analyzovala léčbu hypertenze u nemocných po ischemické CMP v Thomayerově nemocnici v Praze a ve Fakultní nemocnici v Plzni. Hypertenzi v anamnéze mělo 349 nemocných (82,7 %), antihypertenzní medikaci užívalo 336 nemocných (79,8 % celého souboru). Více než polovina nemocných po CMP nedosáhla hodnot TK <140/90 mm Hg.

B. Štrauch: Význam compliance pro diagnostiku a léčbu těžké hypertenze

Nedostatečná compliance k dlouhodobé farmakologické léčbě hypertenze je častou příčinou pseudorezistence. Stanovení hladin antihypertenziv je v současnosti nej přesnější metodou ověření compliance. Autor předkládá vlastní výsledky a zdůrazňuje vhodné metody sloužící ke zlepšení adherence pacientů k léčbě (edukace, motivace, fixní kombinace antihypertenziv apod.).

M. Souček: Prognostický význam snižování TK po CMP

Léčba vysokého krevního tlaku v primární a sekundární prevenci CMP je dostatečně známa, málo dat máme pro léčbu hypertenze v akutní fázi CMP. Z provedených studií není jasné, zda máme vysoký krevní tlak léčit, při jakých hodnotách a k jakým cílovým hodnotám. Jsou diskutovány výsledky nedávno publikovaného „Fukuoka Stroke Registru“, kde vyšší hodnoty TK po akutní CMP byly spojeny i s horší prognózou.

O. Petrák: Nové antihypertenzní látky: perspektiva v léčbě hypertenze?

Přednáška byla zaměřena na nové skupiny antihypertenziv, jež jsou v aktuálně v klinickém testování. Byly diskutovány duální inhibitory vazopeptidáz, inhibitory aldosteron – syntázy, donory NO či blokátory endotelinových receptorů. Perspektivními se jeví duální inhibitory AT1-receptorů a neprilyzinu, kde jsou

(SF) je spojena s horší prognózou na podkladě studií u všeobecné populace či u nemocných s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční nebo s chronickým srdečním selháním. Farmakologické zpomalení SF betablokátory naopak zlepšuje prognózu nemocných po prodělaném infarktu myokardu nebo s chronickým srdečním selháním. Také prosté zpomalení SF ivabradinem zlepšuje prognózu nemocných se systolickým srdečním selháním.

Co říci závěrem?

Na závěr bychom chtěli poděkovat jménem organizátorů všem aktivně participujícím řečníkům a předsedajícím. Technického zajištění akce se tradičně výborně zhostila agentura Galen symposion.

Symposium v Novoměstské radnici podporovala celá řada našich partnerů, bez jejichž spolupráce by organizace této akce byla nemožná. Výčet participujících firem je uveden níže:



Účastníci XII. sympozia Arteriální hypertenze: současné klinické trendy.

k dispozici výsledky prvních studií u hypertenze a srdečního selhání.

A. Linhart: Hypertrofie LKS

Přednáška se zaměřila na analýzu klinického významu diagnostiky hypertrofie levé komory (HLKS) srdeční pomocí ekg, echokardiografie, magnetické rezonance nebo CT. Byly diskutovány terapeutické možnosti ovlivnění HLKS. Zdá se, že nejúčinnějšími léky k navození regrese hypertrofie levé komory jsou sartany a ACE inhibitory spolu s dlouhodobě působícími blokátory kalciových kanálů.

J. Hradec: Ovlivnění srdeční frekvence u hypertenze a KV onemocnění

Vyšší klidová srdeční frekvence

Hlavní sponzoři: Abbott Laboratories s.r.o., Bayer s.r.o., Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o., Boehringer Ingelheim spol. s r.o., SERVIER s.r.o.,

Sponzoři: ASTRAZENECA Czech Republic, Fresenius Medical Care – ČR, s.r.o., Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o., Glenmark Pharmaceuticals, KRKA ČR s.r.o., MERCK s.r.o., Novartis s.r.o., Pfizer, spol. s r.o., PRO.MED.CS Praha a.s., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., NYCOMED s.r.o., TEVA Pharmaceuticals CR s.r.o.

XIII sympóziium Arteriální hypertenze: současné klinické trendy se bude konat
1. 4. 2015

ESH Summer School – Porto, Portugalsko, 21.– 27. 9. 2013

MUDr. Tomáš Indra¹

MUDr. Michal Šnorek, Ph.D.²

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

²Kardiocentrum Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice

Ve dnech 21. – 27. září 2013 jsme se zúčastnili letní školy Evropské společnosti pro hypertenzi „ESH Hypertension Summer School 2013“, konané v Portu, Portugalsku. Jedná se o každoroční akci pro mladé profesionály věnující se hypertenzi; účast je možná pouze jednou. Kurzu se zúčastnilo celkem 72 mladých zájemců nejen z evropských států, ale i z Latinské Ameriky a dokonce z afrického Mozambiku.

Z České republiky jsme byli výborem České společnosti pro hypertenzi vybráni dva. Naše účast byla podpořena cestovním grantem Nadačního fondu pro Vaše srdce.

Prezentované přednášky a zejména následující diskuze měly vysokou úroveň,

přednášejícími jsou největší evropské špičky v oboru. Účastníci kurzu zde také prezentují výsledky vlastní klinické nebo výzkumné činnosti. MUDr. Tomáš Indra prezentoval ústní sdělení „Left ventricular remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension“ a MUDr. Michal Šnorek, Ph.D. posterové sdělení „Secondary benefits of patients examination before catheter-based renal denervation“.

Během letní školy hypertenze ESH jsme nabyli mnohé poznatky a zkušenosti, podařilo se také navázat kontakty napříč Evropou, které jsou předpokladem pro další odbornou spolupráci. Sami organizátoři uvádějí jako jeden z hlavních cílů kurzu vytvoření sítě kontaktů mezi

mladými profesionály, kteří představují „příští generaci hypertenziologů“. Přínos pro naši každodenní praxi je hmatatelný, již nyní máme společné pacienty. Hlavní organizátor letní školy, Dr. Fernando Pinto, v průběhu kurzu řekl, že mu účast na Letní škole hypertenze ESH před lety změnila život. I pro nás to byla zásadní životní událost. Mimo jiné budeme oba mít aktivní účast na společném ESH-ISH kongresu Hypertension 2014, který se koná letos v červnu v Aténách.

Multikulturní prostředí letní školy hypertenze ESH je skutečně velmi inspirující a je zdrojem inovativních názorů a přístupů.



Účastníci ESH Summer School – Porto, Portugalsko 2013

Výbor České společnosti pro hypertenzi



Nový výbor České společnosti pro hypertenzi (zleva): prof. MUDr. Jindřich Špinar, prof. MUDr. Václav Monhart, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc., prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D., doc. MUDr. Jiří Ceral, CSc., (na fotce chybějící: doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc., čestní členové výboru ČSH – prof. MUDr. Karel Horký, DrSc. a prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc.)

Členové výboru ČSH



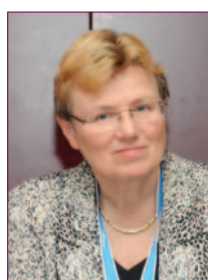
Předseda
prof. MUDr. Jan
Filipovský, CSc.



Místopředseda
prof. MUDr. Jiří
Widimský jr., CSc.



Vědecký sekretář
prof. MUDr. Miroslav
Souček, CSc.



Pokladník
prof. MUDr. Renata
Cífková, CSc.



Člen výboru
prof. MUDr. Aleš
Linhart, DrSc.



Člen výboru
prof. MUDr. Václav
Monhart, CSc.



Člen výboru
prof. MUDr. Hana
Rosolová, DrSc.



Člen výboru
prof. MUDr. Jindřich
Špinar, CSc.



Člen výboru
prof. MUDr. Jiří
Vítovec, CSc.



Revizní komise
doc. MUDr. Tomáš
Zelinka, CSc.



Revizní komise
doc. MUDr. Jiří
Ceral, CSc.

Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum



prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Paní profesorka se narodila v Plzni před 60 lety dne 12. května. Po absolvování gymnázia a Lékařské fakulty UK v Plzni nastoupila v roce 1979 jako sekundární lékařka do Léčebny tuberkulózy a respiračních nemocí v Janově u Rokycan. Toto zaměstnání jí dalo možnost poznat zdravotnickou práci tak, jak se provozuje v rutinním zařízení, mimo kliniku, kde se musela starat o velmi různorodé pacienty a musela se samostatně rozhodovat. Po pěti letech, v roce 1984, byla poslána na studijní pobyt na interní kliniku v Plzni. Již během práce v janovské léčebně se věnovala vědecké práci – studovala např. vztah ischemické choroby srdeční a chronické bronchitidy nebo hladiny cholesterolu u osob s karcinomem plic. Na klinice se seznámila s koncepcí tehdy vznikajícího oboru preventivní kardiologie a zakladatel tohoto oboru, profesor Jaroslav Šimon, v ní záhy objevil velký pracovní potenciál a zasloužil se o její přijetí na kliniku. Byla k tomu příhodná situace, neboť v roce 1985 se měla do té doby jednotná interní klinika rozdělit na dvě pracoviště a bylo zapotřebí nabírat nové pracovníky s perspektivou akademické kariéry.

V roce 1985 se Hana Rosolová stala odbornou asistentkou nově vzniklé II. interní kliniky FN a LF v Plzni a tomuto pracovišti zůstala věrná po celý život. Její zdravotnická práce byla velmi rozmanitá: 15 let působila jako vedoucí lůžkového oddělení, mnoho let sloužila na jednotce intenzivní péče a od začátku se věnovala práci v ambulanci, jmenovitě v Centru preventivní kardiologie, které založil prof. Šimon a jež paní profesorka vede

od roku 2001. Postupem času se zaměřila zejména na lipidologii a pracoviště se mj. účastní projektu MedPed, zaměřeného na záchyt a dispenzarizaci nemocných s familiární hypercholesterolemií. Také její pedagogická práce je pestrá. Vyučuje pregraduální studenty, a to jak v češtině, tak v angličtině, přičemž je zaměřena především na oblast kardiologie a metabolismu. Zavedla volitelný předmět Základy preventivní kardiologie pro české i anglicky mluvící studenty, o který projevují studenti velký zájem. Pracuje jako členka Oborové komise doktorandského studia pro obor preventivního lékařství, hygieny a mikrobiologie a oborové komise vnitřního lékařství na Lékařské fakultě v Plzni a je členkou doktorské komise (DrSc) Univerzity Komenského v Bratislavě. Stala se garantem přípravy lékařů ke kardiologické atestaci na I. a II. interní klinice FN v Plzni a vede Oborovou komisi pro kardiovaskulární a cerebrovaskulární nemoci Interní grantové agentury MZČR.

Paní profesorka se stala výraznou osobností díky svým vědeckým aktivitám. Rozhodující v tomto ohledu byly dva momenty: jednak mohla navázat na dlouholetou výzkumnou činnost prof. Šimona, jednak v roce 1993 absolvovala výzkumnou stáž v USA na Stanfordské univerzitě u profesora Reavena, který je otcem koncepce metabolického syndromu. Problematické kardiovaskulární prevence a metabolického syndromu zůstala věrná po celý svůj profesní život. V těchto oblastech pak řešila řadu grantů. V 90. letech se věnovala diagnostice inzulinorezistence a zavedla provádění Inzulinového supresního testu, který je mnohem jednodušší a přitom srovnatelný se složitými clampovými metodami. Byla u zrodu evropských epidemiologických kardiovaskulárních studií EuroAspire, které stále pokračují na našem pracovišti. Po roce 2000 sledovala úroveň léčby chronického srdečního selhání v rámci evropské studie European Heart Failure Study a dále souvislost mezi ischemickou chorobou srdeční a diabetem 2. typu ve studii Diabetes and the heart. Ve spolupráci s pracovištěm Psychiatrické kliniky FN v Plzni se věnovala také souvislosti lehkých depresivních syndromů

s poruchami glukózového metabolismu. Dalšími tématy zájmu byl homocystein a vaskulární nemoci a řada dalších. Jejimi současnými zájmy jsou vliv biochromu na inzulinovou rezistenci a dále žhavá farmakologická novinka: biologická léčba závažné hypercholesterolemie aplikací specifické protilátky.

Její aktivity vyústily v řadu významných publikací, které mají velkou citovanost. Za některé z nich byla oceněna Reinišovou a Prusíkovou cenou. V roce 2004 byla jmenována profesorkou vnitřního lékařství Univerzity Karlovy v Praze a obhájila také titul doktora věd na Univerzitě Komenského v Bratislavě. Byla jmenována Fellow of the European Society of Cardiology (EFSC) a oceněna diplomem European Society of Hypertension (Diploma of Clinical hypertension).

Paní profesorka je aktivní v řadě odborných společností, a to českých i mezinárodních. Především 15 let vedla pracovní skupinu Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti, do jejíhož výboru byla také zvolena jako jedna z prvních žen. Je dlouholetou členkou výboru České společnosti pro hypertenzi, v současné době je zástupkyní předsedy České společnosti pro aterosklerózu a v letošním roce byla také zvolena členkou výboru České internistické společnosti. Je členkou společností European Association of Preventive Cardiology and Rehabilitation (EAPCR), European Society of Hypertension a European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine (EPMA). Pracovala a pracuje v redakčních radách řady odborných časopisů (European Heart Journal 1999-2003, Farmakoterapie, Vnitřní lékařství, Cor et Vasa, EPMA – Journal of the European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine).

Hana Rosolová je známa jako výborná přednáščka, která dovede srozumitelným způsobem rozebrat danou problematiku, a to nejen na poli odborníků v kardiovaskulární medicíně, ale přednáší např. také na diabetologických fórech a praktickým lékařům, čímž se jí daří propojovat důležitá odborná témata široce interdisciplinárně.

V r. 2008 založila Český institut metabolického syndromu, obecně

prospěšnou společnost, která sdružuje přední české odborníky různých oborů zabývajících se problematikou prevence kardiovaskulárních chorob a diabetu 2. typu. V rámci této společnosti organizuje akce jak pro odbornou tak i laickou veřejnost, které slouží ke zlepšování informovanosti i realizaci prevence nemocí, na které stále umírá většina populace. V současné době realizuje Evropský projekt ke zlepšení vzdělanosti a také dovednosti pedagogických pracovníků základních škol v oblasti primární prevence aterosklerózy, kardiovaskulárních chorob, cukrovky

a častých nádorů. Zlepšení vzdělanosti učitelů v této oblasti může významně ovlivnit myšlení dětí, a přispět tak ke zlepšení jejich postoje k vlastnímu zdraví a následně ke zlepšení ochrany veřejného zdraví.

I přes vysoké pracovní nasazení si paní profesorka udělá čas pro své koníčky. V mládí navštěvovala klavírní a baletní školu, nyní rekreačně sportuje (tenis, golf, kolo, lyže), k dalším zálibám patří četba a v posledních letech se s přítelem intenzivně věnují chalupaření. Má dceru Hanku, která kráčí v jejích šlépějích,

neboť před několika lety úspěšně ukončila studium na Lékařské fakultě UK v Plzni a nyní pracuje na Plicní klinice.

Milá Hanko, dovoluji Ti popřát jménem České společnosti pro hypertenzi i jménem pracovníků II. interní kliniky v Plzni vše nejlepší k Tvému životnímu jubileu, zejména aby ses nadále věnovala odborné práci s plným nasazením jako dosud, abys byla zdráva a spokojena v osobním životě.

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.



XXI. kongres
České internistické
společnosti
ČLS J. E. Purkyně

15. – 18. 10. 2014
BRNĚSKÉ VÝSTAVIŠTE, PAVILON E

B | R | N | O

 ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

Profesor Aleš Linhart padesátiletý?



prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Nedávné životní jubileum prof. MUDr. Aleše Linharta, DrSc., FCMA, FESC je jasným důkazem desynchronizace biologického a kalendářního věku. Ač se tomu nechce věřit, tento přední český kardiolog se 3. dubna 2014 dožil padesáti – tedy významného životního mezníku, který nás nutí k ohlédnutí a bilancování dosavadních úspěchů a zamyšlení nad budoucími plány. Jistě lze z tohoto pohledu proběhlou životní dráhu profesora Linharta jednoznačně považovat za úspěšnou.

Z životopisných dat bych rád připomenul, že se Aleš Linhart narodil 3. 4. 1964 v Praze, tamtéž v r. 1982 s vyznamenáním maturoval s v r. 1988 ukončil studia na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze. Patřil vždy k excelentním studentům a proto nepřekvapuje, že při ukončení vysokoškolského studia získal Cenu ministra školství pro studenty s nejlepšími studijními výsledky. Po promoci nastoupil na II. interní kliniku 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a zůstal ji věrný po celou dobu odborného působení s výjimkou roční vojenské prezenční služby a tříletého zahraničního studijního pobytu ve Francii.

Prof. Linhart prošel na II. interně postupně celým kariérním postupem až po jmenování profesorem pro obor Vnitřní lékařství. Ze všech odborných aktivit bych na prvním místě zdůraznil jeho klinickou práci. Profesor Linhart je od r. 2005 přednostou II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN

v Praze. Dnešní převratná a hektická doba vyžaduje od přednosty kliniky, aby byl nejen špičkovým odborníkem ve svém oboru a vysokoškolským pedagogem, ale i dobrým organizátorem, manažerem i ekonomem. Jen tak lze zvládnout složitý mechanismus chodu prestižního zdravotnického zařízení. Z mnohaleté spolupráce s jubilantem mohu potvrdit, že prof. Linhart tato kritéria splňuje.

U tak rychle odborně a především technicky se rozvíjejících oborů jako jsou kardiologie a angiologie se u přednosty kliniky nepředpokládá detailní zvládnutí všech metodických a technických postupů, ale především řízení kooperace jednotlivých dílčích oborů od echokardiografie přes invazivní a intervenční kardiologii a angiologii, až po arytmiologii se všemi ablačními technikami.

Vřelý vztah k medicíně byl formován asi genetickými předpoklady i rodinným prostředím. Oba jeho rodiče byli vysokoškolskými klinickými učiteli. Skutečnost, že maminka jubilanta doc. MUDr. Jana Linhartová se věnovala studii patogeneze a terapie arteriální hypertenze pravděpodobně ovlivnilo i volbu tématu pozdější „kandidátské“ disertace „Některé metabolické a kardiovaskulární charakteristiky normotenzních mužů s pozitivní rodinnou anamnézou arteriální hypertenze“ (obhájen o v r. 1995 na 1. LF UK v Praze).

Většina mladých kardiologů v té době podlehl vábení invazivní a intervenční kardiologie. Prof. Linhart zúročil svůj tříletý pobyt na předních francouzských lékařských školách (Nemocnice Broussais v Paříži, Université Paris XII, Val de Marne, Creteil, Université Pierre et Marie Curie, Paříž) k tomu, aby svoji habilitační i doktorskou práci věnoval studiu funkčních a morfologických vztahů v oblasti echokardiografie a preventivní kardiologie. Z té doby pochází také studie změn kardiovaskulárního aparátu u vrcholových sportovců. Výchozím základem byla echokardiografická vyšetření účastníků cyklistické Tour de France.

Po návratu z Francie pokračoval v práci na II. interní klinice v Praze

jako odborný asistent, vedoucí echokardiologické laboratoře, v letech 1999–2005 jako zástupce přednosty kliniky a od r. 2005 dosud je přednostou II. interní kliniky kardiologie a angiologie Složil atestaci z oboru vnitřní lékařství (1992), z kardiologie (1992) a pak i z angiologie (2005). Habilitoval v oboru Vnitřní lékařství v r. 2001 na základě obhajoby habilitační práce „Strukturální změny levé komory srdeční a velkých tepen v odpovědi na fyziologické podněty“. Vědecký titul DrSc. mu byl udělen v r. 2001 na podkladě doktorské disertace na téma „Ultrazvukové hodnocení strukturálních změn kardiovaskulárního aparátu“. V r. 2004 byl jmenován profesorem v oboru Vnitřní lékařství. Mimo vedení II. interní kliniky je vedoucím subkatedry angiologie IPVZ a předsedou Koordinační oborové rady lékařských fakult pro specializační vzdělávání. Na vedení 1. LF UK se také podílel v letech 2005–2012 jako proděkan pro zahraniční styky.

Prof. Linhart je hluboce vzdělaným kardiologem, ale i internistou se širokými znalostmi celého oboru. Vynikne to především při pravidelných vizitách, diskuzích na seminářích a sjezdech odborných společností. Z celé řady funkcí v odborných společnostech chci zdůraznit členství v Evropské společnosti pro hypertenzi a České společnosti pro hypertenzi, kde je od r. 2008 členem výboru. V České kardiologické společnosti pracoval v letech 2005–2011 jako člen výboru, z toho v letech 2008–2011 ve funkci vědeckého sekretáře. Vedle toho působí i ve výborech několika Pracovních skupin ČKS. Pro roky 2012–2016 byl zvolen předsedou PS pro echokardiografii.

V Evropské kardiologické společnosti byl jmenován v r. 2011 Fellow of ESC. Za svou aktivní práci byl zvolen do výboru Working Group for Pericardial and Myocardial Diseases. V současné době působí jako Vice-President Elect s výhledem na funkci President-Elect v r. 2017–2018. Z členství v domácích odborných společnostech mi dovoluje ještě vzpomenout Českou internistickou

společnost a Českou angiologickou společnost. V roce 2013 byl profesor Linhart přijat za člena výběrové organizace České lékařské akademie.

Z vyjmenovaných aktivit vyplývá i jeho hlubší odborné zaměření na oblast využití echokardiografie ve studiu funkčních a morfologických změn kardiovaskulárního aparátu, především levé komory srdeční a to nejen u arteriální hypertenze, ale i u vrozených poruch metabolismu a u plicní arteriální hypertenze. V oblasti echokardiografických změn u vrozených metabolických onemocnění patří práce prof. Linharta k absolutní světové špičce.

Výsledky své práce přednáší profesor Linhart pravidelně nejen na domácích, ale i zahraničních sjezdech a konferencích. Pomáhá mu při tom perfektní jazykové vybavení s aktivní znalostí 3 světových jazyků. Prof. Linhart je znám jako vynikajících přednášeč, který dovede posluchače zaujmout jasnou koncepcí přednášek, bohatou názornou

dokumentací a jasnou formulací závěrů. Proto je opakovaně zván na domácí i zahraniční kongresy a přednášky. Jeho zcela mimořádný řečnický talent se projevuje i ve věcně vedených diskuzích. Časopisecké odborné publikace dle Web of Science dosahují téměř 200, citační ohlas SCI 1420 a Hirschův index 21.

Těchto pozoruhodných výsledků dosáhl prof. MUDr. Linhart díky svému nadání a pracovitosti. Nermalou měrou k tomu přispěla i podpora jeho ženy Jany, která je rovněž lékařkou. Radost může mít i ze svých tří dětí Oty (25), Anny (19) a Jakuba (17). Zatím nikdo z nich nevykročil na dráhu pokračování v rodinné lékařské tradici.

Z řady zájmových činností a koníčků má prof. Linhart vřelý vztah k Francii a z domácího prostředí k Šumavě. Je zaníceným cyklistou, především dlouhých náročných výletů. Do této aktivity zapojil i celou rodinu. Za připomínku stojí cesty s manželkou na dvoukole.

Známé jsou jeho vysokohorské túry se synem a některými spolunadšenci z kliniky, včetně výjezdu na Grossglockner.

Vážím si skutečnosti, že jsem měl možnost podílet se, alespoň na počátku medicínské kariéry, na formování vědecké i lidské osobnosti profesora Linharta jako jeho školitel kandidátské disertace, přednosta kliniky a jeho starší kolega, který s odstupem více jak 3 desítiletí věku má možnost obdivovat na klinice jeho trvalý elán, soustředěnost a píli směřující k prospěchu kliniky, fakulty i nemocnice. Jménem svým i celého výboru České společnosti pro hypertenzi přeji profesorovi Linhartovi pevné zdraví a pokračující pracovní i osobní úspěchy a spokojenost.

Ad multos annos!

prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP, FCMA

PEDIM 2014

**Prague European Days of Internal Medicine
18–20 September, 2014**

Stars of PEDIM 2014



Dear colleagues!

Following on the footsteps of the tremendously successful European Congress of Internal Medicine held

in Prague in October 2013, we are organizing the Prague European Days of Internal Medicine September 18–20, 2014. More than 3000 participants from 81 countries attended the 2013 event and you are cordially invited to participate in the 2014 event on behalf of the programme committee. We will focus our attention on all major areas of internal medicine including trends in non-pharmacological and pharmacological treatment of internal diseases. We also plan to organize Young Internist Sessions,

free communication sessions, as well as satellite symposia; see the enclosed preliminary programme overview. You will have the unique opportunity to learn a wealth of news concerning internal medicine in an incredibly short time. We feel honoured that several prestigious speakers have already agreed to participate.

We are looking forward to welcoming you to the beautiful city of Prague this September.

Prof. Jiri Widimsky M.D, Ph.D
Chair of Programme Committee



Prof. Jean-Charles Fruchart

President of R3i
Pasteur Institute,
France



Prof. Peter M. Nilsson

Secretary of the ESH,
Clinical Cardiovascular Research at the
Department of Clinical Sciences, Lund
University, Sweden



XXXI. konference České společnosti
pro hypertenzi

XXIII. konference pracovní skupiny
Preventivní kardiologie ČKS

XIX. konference pracovní skupiny
Srdeční selhání ČKS