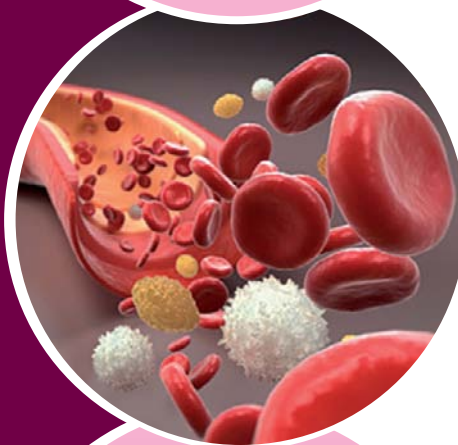


Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

01
2021

www.hypertension.cz

Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi Česká společnost pro aterosklerózu
Asociace:	Česká asociace preventivní kardiologie ČKS Česká asociace srdečního selhání ČKS
Šéfredaktoři:	prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Zástupce šéfredaktora:	prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
Redakční rada:	prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. prof. MUDr. David Karásek, Ph.D. prof. MUDr. Pavel Kraml, CSc. prof. MUDr. Jan Piňha, CSc. prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
Poradní sbor redakční rady:	doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D. prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc. prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc. prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.
Vydavatel:	TARGET-MD s.r.o. Sokolovská 899/234 190 00 Praha 9
Grafická úprava:	TARGET-MD s.r.o.
Ročník:	11.
Číslo:	1
Rok:	2021
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 jakékoli formě či jakýmkoli způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, bez písemného souhlasu společnosti

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

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Editorial

- J. Widimský 3

Komentáře ke klinickým studiím

- Blokátory renin-angiotenzinového systému a COVID-19
B. Štrauch 4
- Betablokátory po infarktu myokardu
bez známek srdečního selhání – kontroverze trvají
J. Vítovec, J. Špínar, L. Špinarová 8
- HYGIA CHRONOTROPY TRIAL aneb máme věřit
všem publikacím v prestižních časopisech?
J. Widimský 10
- Studie FIDELIO-DKD
V. Tesař 12
- Studie GALACTIC-HF – aktivace srdečního myosinu
omecantiv mecarbilem u nemocných se systolickým
srdečním selháním
J. Špínar, L. Špinarová, J. Vítovec 14

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Obézní hypertonik – patofyziologie a léčba
J. Mlíková Seidlerová 18
- Fixní trojkombinace u hypertenze
J. Widimský 21
- Efekt aerobního a silového cvičení na zánět, endoteliální funkce
a krevní tlak u hypertoniků středního věku
P. Žůrková, M. Matoulek 25
- Zvýšený krevní tlak v dětství představuje riziko hypertenze
u dospělých: Meta-analýza
T. Seeman 28
- Co nového nás čeká v oblasti hypolipidemik?
E. Tůmová, M. Vrablík 31
- Dyslipidemie u žen s gestačním diabetem
L. Cibíčková 36
- Stupeň asymptomatické stenózy karotické arterie
jako hlavní indikátor revaskularizačního zákroku?
J. Piřha 41

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- 15. seminář ČIMS: od nových hypolipidemik po telemedicínu
K. Čillíková 45
- Významné životní jubileum prof. MUDr. Jiřího Vítovce, CSc., FESC
J. Špínar 47
- Odešel nestor české hypertenziologie a kardiologie
prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA
R. Cífková 49

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

otevíráte stránky prvního čísla časopisu *Hypertenze & KV prevence* 2021 v době postupující vakcinace a v důsledku toho snad již ustupující pandemie koronavirem v ČR. Podle dat MZ ČR bylo v době sepsování tohoto editoria v ČR zaznamenáno téměř 30 000 úmrtí na COVID-19, což řadí naši republiku na jedno z předních míst v přepočtu na 100 000 obyvatel nejen v Evropě, ale i ve světě (data *Info-pharm*, *John Hopkins center*, MZ ČR). Ve srovnání se všemi sousedními zeměmi jsme na tom nejhůře. K této neutěšené situaci nejspíše významně přispěla chaotičnost a nekompetentnost řízení protipandemických opatření. V této souvislosti si můžeme vzpomenout na výrok Miloše Kopeckého ze seriálu *Nemocnice na kraji města*: „Kdyby neschopnost nadnášela...“ Mým úkolem však je Vás seznámit s aktuální podobou prvního čísla našeho časopisu a tak pojďme na to. Přinášíme přehled metaanalýz účinku RAS blokátorů na riziko a průběh infekce COVID-19, které potvrdily neutrální či dokonce pozitivní působení této lékové skupiny. Jak jsme psali již dříve, není tedy žádný přesvědčivý důvod na základě těchto poznatků vysazovat blokátory RAS, naopak jejich případné vysazení může nežádoucím způsobem zvyšovat kardiovaskulární riziko (nekontrolovaná hypertenze, zhoršení srdečního selhání atd.).

Uvádíme rovněž přehledné články na aktuální klinická témata jako jsou nová hypolipidemika, dyslipidemie žen s gestačním diabetes mellitus, hypertenze v dětství a dospělosti, fixní trojkombinace ve světle nedávných studií, léčba obezních hypertonií či beta-blokátory po infarktu myokardu bez srdečního selhání.

Přinášíme rovněž výsledky zajímavých klinických studií jako je FIDELIO-DKD s finerenonem u diabetické nefropatie či GALACTIC-HF s omecantiv mecarbilem u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Zajímavé jsou i výsled-

ky menší studie zkoumající vliv tělesné aktivity na krevní tlak. Přinášíme rovněž stručný komentář ke studii HYGIA CHRONOTROPY TRIAL, jejíž výsledky favorizovaly večerní podávání antihypertenziv ve srovnání s obvyklým ranním dávkováním. Celá metodologie studie a následné závěry však byly podrobeny velké kritice ze strany ESH s jednoznačně formulovaným závěrem: rutinní večerní podávání antihypertenziv není doporučováno. Uvádíme také zajímavý komentář k problematice asymptomatických stenoz karotických tepen, založený na nedávno publikované metaanalýze a rozboru recentní studie (*Oxford vascular study*).

Tradičně uvádíme i některé zprávy a aktuality z našich společností (setkání ČIMS, laudatio – prof. Vítovec, nekrolog – prof. Widimský sen.)

Jménem redakční rady Vám přeji příjemné a inspirativní chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na nadcházející výroční konferenci ČSH v Českém Krumlově (30. září – 2. října 2021) či konferenci ČSAT v Olomouci (2.–4. prosince 2021). Pevně věřím, že obě tyto akce již proběhnou prezenčním standardním způsobem!

Na závěr mi dovolu poděkovat všem autorům a agentuře TARGET-MD za velmi dobrou spolupráci.

Znovu vyjadřuji poděkování všem zdravotníkům za nasazení a obětavost v tomto rizikovém období a přeji nám všem i našim blízkým pevné zdraví.

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

III. interní klinika, Centrum pro hypertenzi VFN

a 1. LF UK Praha

předseda České společnosti pro hypertenzi

šéfredaktor časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence

Blokátory renin-angiotenzinového systému a COVID-19

MUDr. Branislav Štrauch, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN Praha

SARS-CoV-2, beta-koronavirus, který způsobuje aktuální pandemii nemoci COVID-19, vstupuje do lidských buněk navázáním spike proteinu na membránově vázanou formu angiotensin konvertujícího enzymu 2 (ACE2) – proces vyžaduje aktivaci virového S proteinu serinproteázou TMPRSS2 (1). ACE2 hraje důležitou regulační roli v systému renin-angiotensin-aldosteron (RAS) a metabolizuje angiotensin II (silný vazokonstriktor) za vzniku angiotensinu (I–VII) (vazodilatátor). Angiotenzin I–VII aktivuje Mas receptory a má vazodilatační a protizánětlivý účinek, čímž může snížit škodlivé působení angiotenzinu II. Studie na zvířatech naznačují, že ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin („sartany“) mohou zvyšovat expresi ACE2, čímž zvyšují dostupnost cílových molekul pro SARS-CoV-2 (2). ACE2 se vyskytuje se v buňkách průdušek a plicního parenchymu, stejně jako v srdci, ledvinách a gastrointestinálním traktu, tato tkáňová distribuce podmiňuje různé klinické projevy infekce virem SARS-CoV-2 (2). Tyto úvahy vedly ke spekulacím, že ACE inhibitory a sartany mohou být u pacientů s COVID-19 škodlivé. Na druhou stranu vazba viru na ACE2 by mohla vést k downregulaci ACE2, tím k retenci angiotensinu II v důsledku jeho nedostatečné clearance ACE2 a tím k vazokonstrikci plicních cév, zvýšené plicní vaskulární permeabilitě a tím podporovat zánět. Z tohoto pohledu by pacienti léčení blokátory renin-angiotenzinového systému (RAS) díky větší clearanci angiotensinu II měli být teoreticky chráněni před syndromem akutní dechové tísně (ARDS), primární příčinou úmrtnosti na COVID-19. Závažnějším průběhem COVID-19 bývají postižení pacienti vyššího věku, u nichž je vysoká prevalence hypertenze, diabetu a ischemické choroby srdeční – onemocnění, u nichž je indikována léčba blokátory RAS. Nicméně pro to, že hypertenze samotná, je rizikovým faktorem pro infekci COVID-19, nebo její těžší průběh, jasné důkazy chybí.

Vzhledem k výše uvedené složité interakci viru SARS-CoV-2 s RAS na počátku pandemie vznikla nejistota, zda léčba blokátory RAS nezhorší prognózu u COVID-19 a dokonce bylo navrhováno léčbu vysazovat. Nicméně s ohledem na dlouhodobě známé a studiemi potvrzené příznivé efekty léčby blokátory RAS na kardiovaskulární systém byla vydána řada stanovisek odborných společností, která upozorňovala na absenci přesvědčivých důkazů o jejich škodlivém působení, s doporučením dosavadní chronickou léčbu blokátory RAS nevysazovat. Jejich vysazení by navíc mohlo vést ke zhoršení kontroly hypertenze a zhoršení průběhu některých dalších onemocnění jako je ischemická choroba srdeční či srdeční selhání.

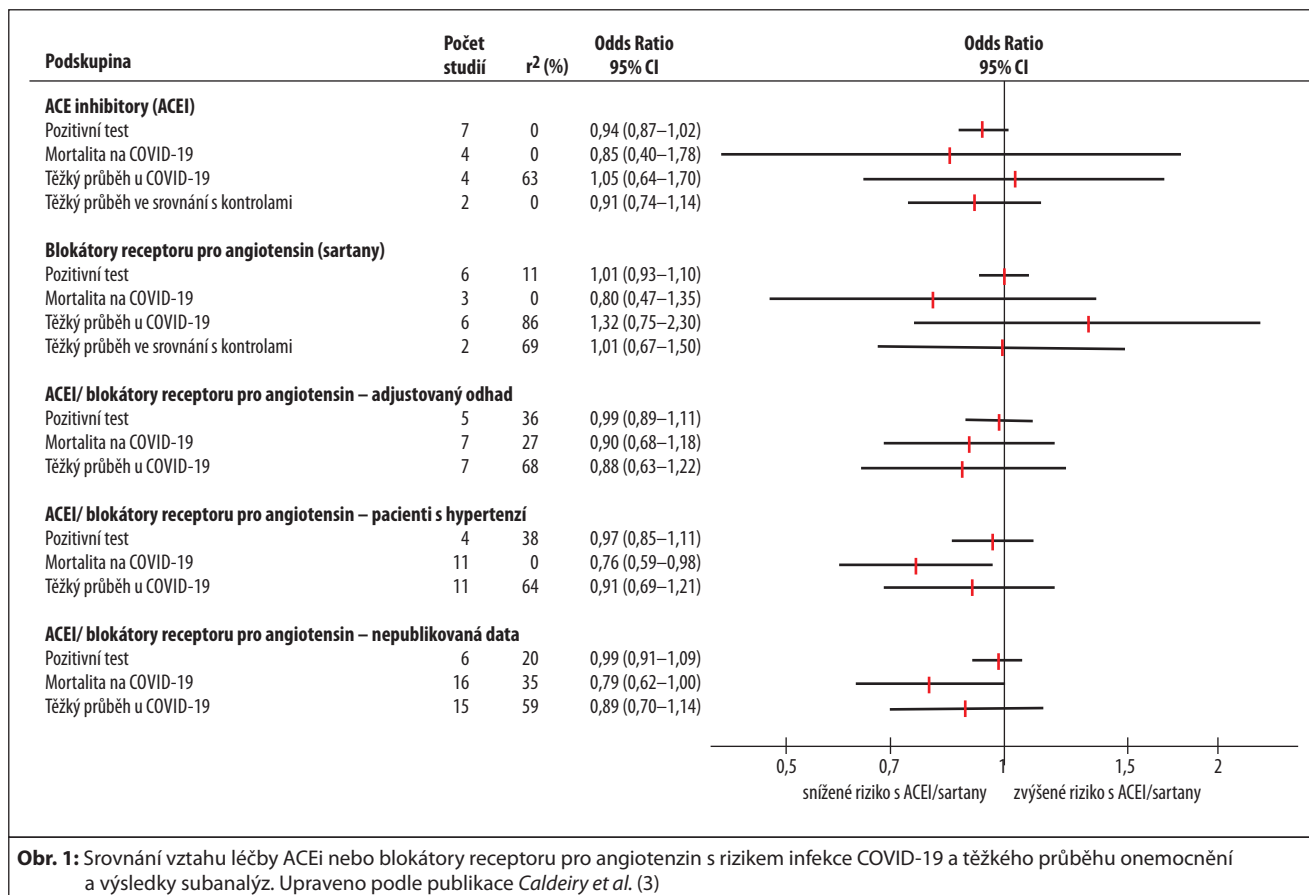
Vzhledem ke kontroverzím a absenci důkazů pro nepříznivý efekt blokátory RAS byla záhy provedena řada klinických observačních převážně retrospektivních studií.

V srpnu 2020 byla publikována metaanalýza brazilských

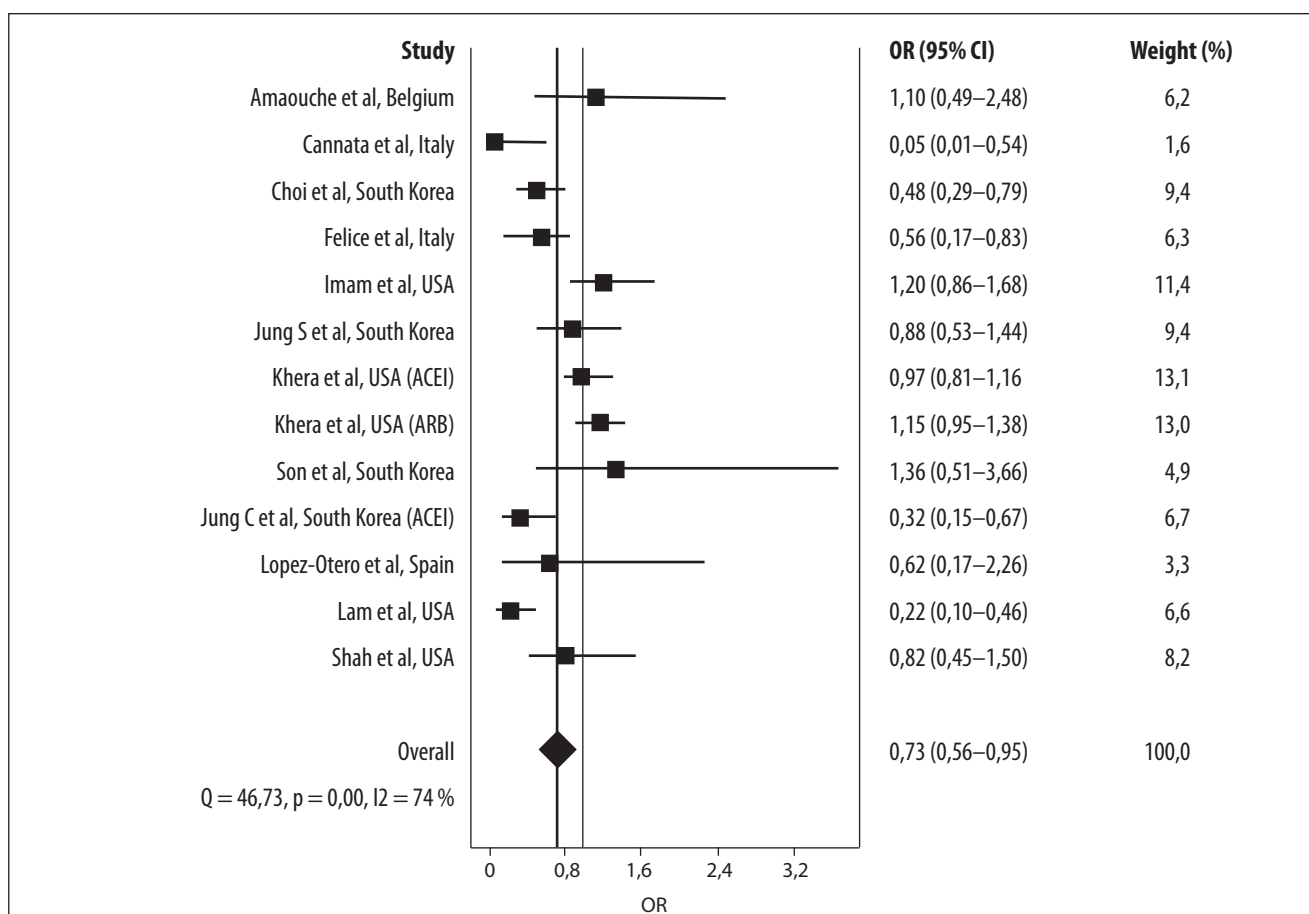
autorů (*Caldeira et al.*) (3). Cílem metaanalýzy bylo zařadit relevantní studie (do hodnocení bylo zahrnuto 27 studií) s cílem posoudit vliv léčby ACEI a/nebo sartany na riziko infekce COVID-19, mortalitu, a těžký/kritický průběh COVID-19 dle WHO. Výsledky jsou shrnuty na Obr. 1 (3). Léčba ACEI/sartany nezvýšila riziko pozitivního testu na infekci COVID-19 (odds ratio (OR) 0,99; 95% confidence interval (CI) 0,89–1,11; I² = 36 %; 5 studií). Léčba ACEI/sartany nezvýšila riziko úmrtí ze všech příčin u pacientů s COVID-19 (OR 0,91; 95% CI 0,74–1,11; I² = 20 %; 17 studií) ani závažného/kritického průběhu onemocnění COVID-19 (OR 0,90; 95% CI 0,74–1,11; I² = 55 %; 17 studií). Subanalýzy ve studiích zahrnujících pacienty s hypertenzí prokázaly asociaci léčby ACEI/sartany s významným poklesem rizika úmrtnosti.

Další metaanalýza britských autorů (*Hasan et al.*) (4) ze srpna 2020 zahrnula celkem 59 studií srovnávající riziko mortality a závažného průběhu COVID-19 mezi pacienty léčenými blokátory RAS a kontrolami (24 studií uvádělo výsledky mortality a 16 studií výsledky závažného průběhu onemocnění). Léčba ACEI/sartany u pacientů s COVID-19 byla spojena s významně nižší pravděpodobností (OR = 0,73, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,56–0,95; n = 18 749) nebo rizikem (hazard ratio (HR) = 0,75; 95% CI 0,60–0,95; n = 26 598) úmrtnosti ve srovnání s kontrolní skupinou bez léčby ACEI/sartany. Nicméně, užívání ACEI/sartanů nebylo významně spojeno s nižší pravděpodobností (OR = 0,91; 95% CI 0,75–1,10; n = 7 446) nebo rizikem (HR = 0,73; 95% CI 0,33–1,66; n = 6 325) rozvoje závažného/kritického onemocnění ve srovnání s nepoužíváním ACEI/sartanů, tedy riziko bylo srovnatelné. Autoři v závěru soudí, že dle výsledku metaanalýzy u pacientů s hypertenzí nebo bez ní, léčba blokátory RAS nezvýšila mortalitu nebo závažnosti průběhu COVID-19, nicméně upozorňují na to, že studie zařazené do metaanalýzy byly převážně retrospektivní a proměnlivé kvality a je potřeba potvrdit tyto závěry kontrolovanými prospektivními studiemi.

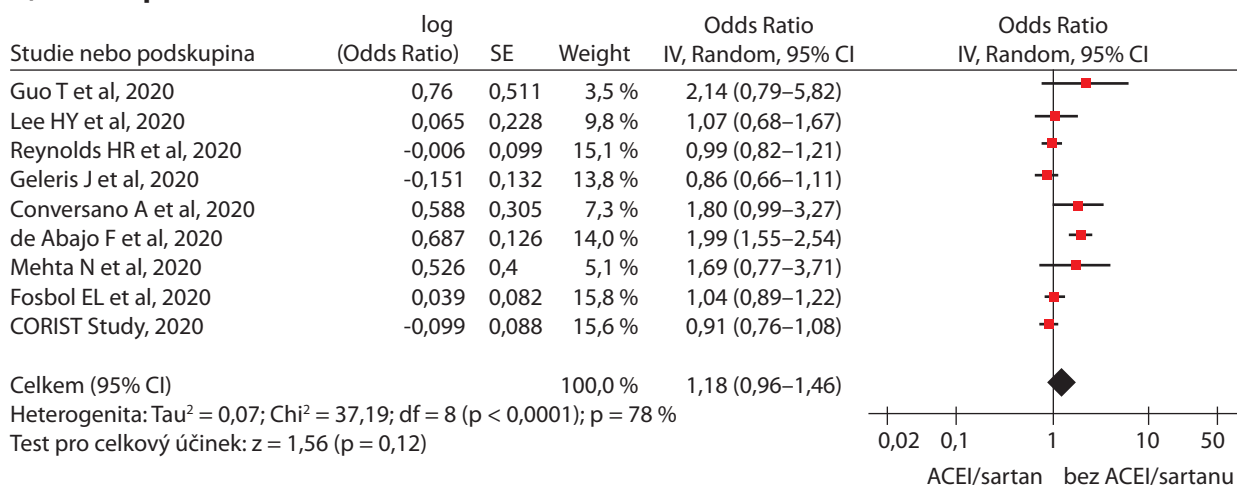
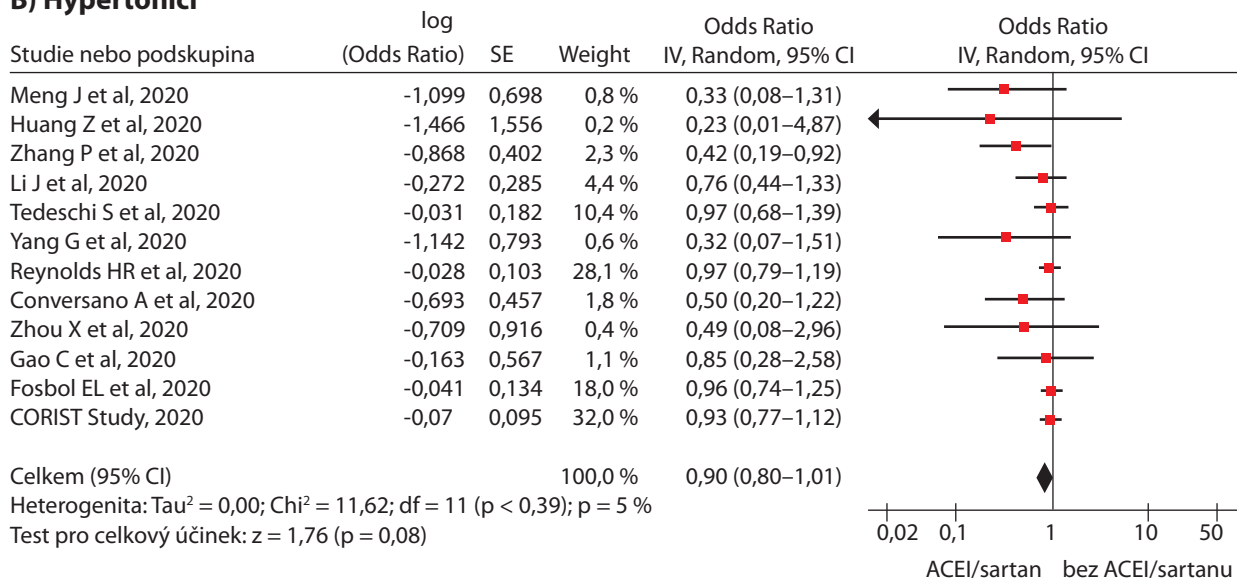
V prosinci 2020 byly publikovány výsledky multicentrické retrospektivní italské studie CORIST (5), do níž bylo zařazeno 4 069 pacientů hospitalizovaných pro COVID-19, u nichž ani předchozí léčba ACEI nebo sartany ani vysazení léčby nemělo vliv na nemocniční mortalitu (poměr rizik s více proměnnými (HR) adjustovaný na typ léčby COVID-19: 0,96, 95% interval spolehlivosti 0,77–1,20 a HR = 0,89; 0,67–1,19 pro ACE-I, respektive ARB). V této kohortě bylo celkem 2 057 hypertenzních pacientů s COVID-19, ani v této skupině nebyla pozorována asociace léčby RAS blokátory s nemocniční mortalitou (HR = 1,00; 0,78–1,26 a HR = 0,88; 0,65–1,20). Zároveň byla autory k vlastním datům doplněna metaanalýza 19 studií stejného zaměření, kde rovněž nebyl pozor-



Obr. 1: Srovnání vztahu léčby ACEi nebo blokátory receptoru pro angiotensin s rizikem infekce COVID-19 a těžkého průběhu onemocnění a výsledky subanalýz. Upraveno podle publikace *Caldeiry et al.* (3)



Obr. 2: Souhrnný odhad úmrtnosti spojený s léčbou ACEI/sartany. Heterogenita: I² = 74 %; p = 0,001. ACEI inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, ARB – blokátory receptoru pro angiotensin (sartan), CI – interval spolehlivosti, OR – odds ratio (poměr šancí). Převzato z publikace *Hasana et al.* (4)

A) Všichni pacienti**B) Hypertonici**

Obr. 3: Srovnání vztahu léčby ACEi a blokátory receptoru pro angiotenzin s rizikem a těžkého průběhu infekce COVID-19 a mortalitou u všech pacientů (panel A) nebo u pacientů s hypertenzí (panel B). Upraveno podle publikace skupiny CORIST (5)

ván žádný negativní vliv blokátorů RAS na nemocniční mortalitu.

Recentně byla publikována metaanalýza Barala *et al.* z Velké Británie (6) zahrnující 52 studií (celkem 101 949 pacientů), z nichž 26 545 (26,0 %) bylo léčeno ACEi nebo sartany. Do metaanalýzy bylo zařazeno celkem 41 studií (69 577 účastníků celkem), které srovnávaly úmrtnost pacientů léčených vs. neléčených ACEi/sartany. Neadjustovaná metaanalýza neprokázala žádné zvýšení rizika úmrtí spojeného s léčbou RAS blokátory (OR, 1,05; 95% CI, 0,86–1,29; $p = 0,61$; $I^2 = 85,0$ %). Analýza podskupin odhalila významné snížení úmrtnosti pacientů v podskupině hypertoniků, kteří byli léčeni ACEi/sartany (neupravené OR 0,66; 95% CI, 0,49–0,91; $p = 0,01$). Dále bylo analyzováno riziko závažných nežádoucích událostí (přijetí na JIP a umělá plicní ventilace). Ve 48 studiích, které zahrnovaly celkem 98 985 pacientů, souhrnná analýza našla srovnatelné výsledky u pacientů, léčených vs. neléčených blokátory RAS (neadjustované OR, 1,11; 95% CI, 0,95–1,31; $p = 0,20$; $I^2 = 86,0$ %). V podskupině hypertenze pak byl rozdíl signifikantní ve prospěch pacientů léčených blokátory RAS.

Jaký význam mají výsledky těchto metaanalýz pro naši klinickou praxi? V současné době neexistuje přesvědčivý důkaz, že by vysoký krevní tlak sám o sobě představoval zvýšené riziko infekce COVID-19 či dokonce zvýšené riziko závažnějšího průběhu. V řadě publikovaných metaanalýz (i když je tam limitace převážně retrospektivním charakterem studií a jejich různou metodologií) nebylo prokázáno u pacientů léčených blokátory RAS zhoršení mortality ani progresu do těžkého průběhu nemoci COVID-19. V některých metaanalýzách dokonce byl u podskupiny hypertoniků pozorován signifikantní příznivý efekt blokátorů RAS na snížení mortality. Není tedy žádný přesvědčivý důvod na základě těchto poznatků vysazovat blokátory RAS, naopak jejich případné vysazení může nežádoucím způsobem zvyšovat kardiovaskulární riziko (nekontrolovaná hypertenze, zhoršení srdečního selhání atd.). Antihypertenzní farmakologická léčba včetně podávání ACEi a sartanů by měla být u pacientů ve stabilizovaném stavu s potvrzenou infekcí COVID-19 nebo zvýšeným rizikem této infekce vedena dle současných mezinárodních či národních doporučení, pochopitelně v závislosti na jejich aktuálním klinickém stavu.

LITERATURA

1. Sparks MA, South A, Welling P et al. Sound Science before Quick Judgement Regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 May 7;15(5):714-716. doi: 10.2215/CJN.03530320. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220930; PMCID: PMC7269218.
2. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1;116(10):1688-1699. doi: 10.1093/cvr/cvaa097. PMID: 32293003; PMCID: PMC7184480.
3. Caldeira D, Alves M, Gouveia E et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Dec;31:100627. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100627. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32875060; PMCID: PMC7451091.
4. Hasan SS, Kow CS, Hadi MA et al. Mortality and Disease Severity Among COVID-19 Patients Receiving Renin-Angiotensin System Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Dec;20(6):571-590. doi: 10.1007/s40256-020-00439-5. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32918209; PMCID: PMC7486167.
5. COVID-19 RiSk and Treatments (CORIST) Collaboration. RAAS inhibitors are not associated with mortality in COVID-19 patients: Findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 19 studies. *Vascul Pharmacol.* 2020 Dec;135:106805. doi: 10.1016/j.vph.2020.106805. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32992048; PMCID: PMC7521934.
6. Baral R, Tsampasian V, Debski M et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1;4(3):e213594. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3594. PMID: 33787911.

Betablokátory po infarktu myokardu bez známek srdečního selhání – kontroverze trvají

**prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.**

I. interní kardiologická klinika FN USA a LF MU, Brno

Souhrn

Léčba betablokátory je již několik desetiletí základní součástí sekundární prevence po prodělaném infarktu myokardu či chronické ICHS. Studie, které prokázaly příznivý prognostický efekt betablokátorů, byly provedeny v době před rutinním používáním reperfuze léčby. U pacientů, kteří byli léčeni fibrinolytickou léčbou, je jejich přínos méně výrazný. Ještě méně jasná je situace u pacientů, kteří jsou léčeni primární perkutánní koronární intervencí, neboť dosavadní prospektivní studie i observační data z registrů nedávají zatím na indikace a klinický přínos betablokátorů jednoznačný pohled, zvláště ve skupině s normální ejekční frakcí, bez známek srdečního selhání. Zde uvádíme poslední rozdílné studie z národních registrů jihokorejského a dánského u nemocných s ICHS bez srdečního selhání a vlivu betablokátorů na dlouhodobou prognózu.

Klíčová slova: betablokátory, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, sekundární prevence

Prospěch z dlouhodobé léčby betablokátory (BB) u nemocných po prodělaném akutním infarktu myokardu (AIM) je dobře dokumentován klinickými studiemi provedenými v 70. letech minulého století, tedy ještě před érou moderní katetrizační reperfuze léčbou a také před érou moderní farmakoterapie (duální antiagregační léčba, statiny, inhibice RAAS). Publikovaná meta-analýza zahrnuje 60 studií s celkem 102 003 nemocnými po IM. Zařazené studie byly rozděleny na ty, které byly provedeny v době před reperfuze léčbou IM a ty, které byly provedeny v době, kdy již reperfuze léčba akutního IM byla běžná. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková mortalita, ale sledován byl i výskyt velkých kardiovaskulárních příhod. Celkem přesvědčivě se ukázalo, že zatímco v době před reperfuze léčbou IM betablokátory přinášely prospěch v podobě poklesu celkové i kardiovaskulární mortality a výskytu reinfarktů, v současné době betablokátory již nemají na mortalitu statisticky významný vliv. Snižují sice výskyt reinfarktů a anginy pectoris, ale za cenu nárůstu srdečního selhání a kardiogenního šoku (1).

Jak dlouho po IM podávat BB v éře léčby primární koronární intervencí? V posledních evropských doporučeních pro léčbu STEMI bylo doporučení k dlouhodobému podávání betablokátorů oslabeno na třídu IIa a zkráceno na dobu 1 roku po IM (2). Také v naší literatuře jsou prezentovány názory, které diskutují délku podávání BB po IM bez známek srdečního selhání (3–5). Také poslední doporučení pro NSTEMI z letošního roku uvádějí, že podávání BB u nemocných s ejekční frakcí nad 40 % není zcela jasné a musí se počkat na další studie (6).

V loňském roce vyšla poměrně rozsáhlá jihokorejská studie z dat národní zdravotní pojišťovny (7). Do sledování v le-

tech 2010 až 2015 bylo zahrnuto 28 970 pacientů, kteří podstoupili koronární revaskularizaci pro AIM a při propuštění dostali kromě běžné léčby po IM i betablokátory (BB). Nemocní byli rozděleni na skupinu, která dostávala BB méně než 1 rok a druhá, kdy BB byly podávány více než jeden rok. Primárním cílem sledování byla celková mortalita a sekundárními cíli byly recidiva IM, hospitalizace pro srdeční selhání a složený cíl (mortalita + recidiva IM + nové srdeční selhání). Výsledky byly porovnány mezi terapií BB podávané delší dobu více než rok ($n = 22\,707$) a dobou kratší než 1 rok ($n = 6\,263$). Nemocní, kteří dostávali BB více než rok, měli významně nižší riziko úmrtí ze všech příčin a výskytu složeného cíle, ale bez ovlivnění rizika opakovaného IM nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Nižší riziko celkového úmrtí při léčbě BB bylo pozorováno po dvou letech, ale ne déle než 3 roky po IM. Existuje několik vysvětlení pro tyto výsledky. Zprvu, značný počet pacientů s AIM byl při propuštění z nemocnice bez kardiovaskulárních komplikací, proto pokračování podávání BB v rámci sekundární prevence se jeví prospěšné i u pacientů bez srdečního selhání. Za druhé krevní tlak je lépe kontrolovaný při léčbě BB. Kontrola krevního tlaku je nezbytnou součástí léčby snižující riziko komplikací u ICHS zvláště u vysokého KV rizika. Za třetí podávání BB může zpomalit rozvoj koronární aterosklerózy, jak bylo prokázáno při analýze intravaskulárního ultrazvuku, kde BB vedly k regresi objemu ateromu u postižení koronárních tepen (8).

Druhá studie dánských autorů zahrnuje pacienty v letech 2003 až 2018 z celonárodních registrů, kteří podstoupili koronární angiografii (KG) nebo perkutánní koronární intervenci (PCI) pro AIM a byli léčeni kyselinou acetylsalicylovou a statiny ve 100 % a RAS inhibitory

v 70 % po propuštění (9). Vyloučení byli pacienti s předchozí anamnézou IM, předchozím použitím BB nebo kontraindikací léčby BB. Primárním cílem bylo KV úmrtí, recidiva IM a složený cíl KV událostí. Po dobu od 3 měsíců do 3 roků bylo celkově zahrnuto 30 177 stabilních, optimálně léčených pacientů s IM (58 % akutní PCI, 26 % subakutní PCI, 16 % KG bez intervence). Na začátku bylo 24 770 (82 %) pacientů léčeno BB a 5 407 (18 %) BB nedostalo. Léčba BB byla spojena s podobným rizikem KV úmrtí, recidivujícím IM a složeným cílem KV příhod ve srovnání s pacienty, kteří BB nedostávali. Autoři uzavírají, že v této celostátní kohortní studii stabilních, optimálně léčených pacientů s IM bez srdečního selhání nezjistili žádný dlouhodobý účinek léčby BB na KV prognózu od 3 měsíců do 3 let. Hlavní výtkou ale je, že průměrná dávka BB (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) byla

50 % doporučené dávky. A také nepoměr mezi léčenými 82 % a neléčenými 18 % BB.

Závěr

Betablokátory patří mezi účinné kardiovaskulární léky, které mají jednoznačná data ve snížení úmrtnosti u nemocných s kardiovaskulárním postižením, po IM s dysfunkcí LK minimálně 3 roky. Poslední dvě výše uvedené studie s rozdílnými závěry ukazují na současnou kontroverzi podávání BB u stavů po IM bez známek srdečního selhání. Definitivní rozhodnutí ke změně indikace podávání BB u nemocných po IM bez známek srdečního selhání dají dvojité slepé randomizované studie: BETAMI study, REDUCE, REBOOT a ABYSS s dobou ukončení v letech 2023 a 2025 (10). Do té doby budeme zvažovat délku podávání BB v této indikaci dle vlastní klinické zkušenosti a stavu nemocného s vědomím „*salus aegroti suprema lex*“.

LITERATURA

1. Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127: 939–953.
2. P. Kala, Mates M., Želízko M. et al. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Cor Vasa* 2017; 59 : e613–e644.
3. Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. *Vnitřní Lek* 2015; 61: 410–416.
4. Janský P. Léčba betablokátory u infarktu myokardu v éře primární PCI. *Interv Akut Kardiol* 2019; 18(2): 96–98.
5. Vítovec J., Špinar J., Špinarová L. . Betablokátory u kardiovaskulárních onemocnění – pro a proti. *Kardiolog Rev Int Med* 2019; 21: 86–89.
6. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of ESC. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;41: doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
7. Kim J., Kang D., Park H. et al. Long-term beta-blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3521–352.
8. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med* 2007;147:10–18.
9. Holt A, Blanche P, Zareini B, Rajan D, El-Sheikh M, Schjerning A-M, Schou M, Torp-Pedersen C, McGettigan P, Gislason GH, Lamberts M. Effect of long-term beta-blocker treatment following myocardial infarction among stable, optimally treated patients in the reperfusion era – a Danish, nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2021;42:907–914.
10. van Diepen S., Armstrong P,W. Learning whether to subtract beta-blockers: it's about time. *Europ Heart J* 2021; 42: 915–918.

HYGIA CHRONOTROPY TRIAL aneb máme věřit všem publikacím v prestižních časopisech?

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Ve vysoce prestižním časopise *European Heart Journal* (současný impakt faktor 22!) byly nedávno publikovány výsledky studie španělských autorů s názvem HYGIA CHRONOTROPY TRIAL (1). Výsledky vzbudily nebývalý zájem a současně i vlnu polemiky. Pojďme se proto stručně podívat na tuto studii blíže.

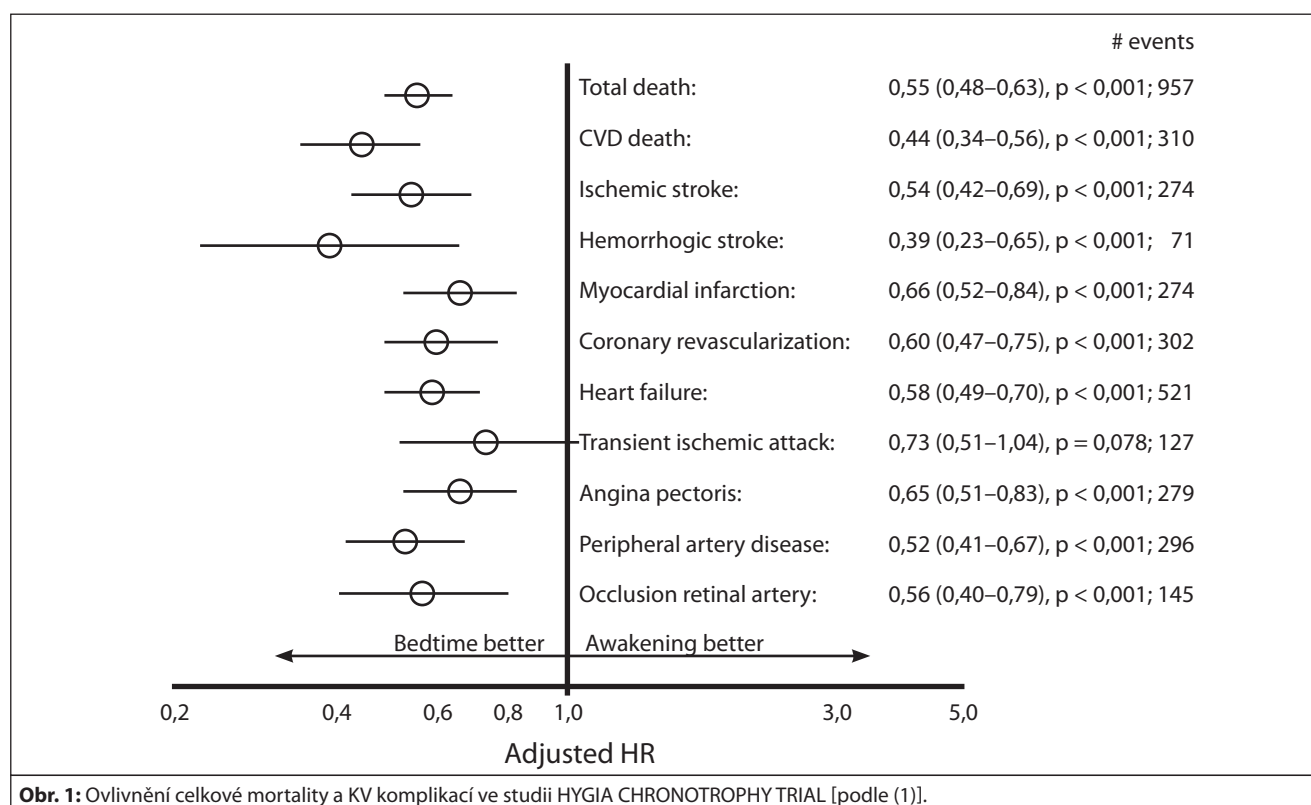
Dle vyjádření autorů se jednalo o rozsáhlou prospektivní multicentrickou kontrolovanou studii, zahrnující 19 084 pacientů (10 614 mužů a 8 470 žen). Dospělí pacienti (věk nad 18 let) zařazení do studie měli hypertenzi a byli léčeni nejméně jedním lékem buď v ranní nebo večerní dávce antihypertenziv. Studie probíhala ve 40 centrech primární péče v severní části Španělska a zúčastnilo se jí celkem 292 investigátorů. Kontrola hypertenze byla posuzována dosti neobvykle – pomocí 48hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku, které bylo prováděno při vstupu do studie a dále v jednorozhodných intervalech v průběhu celého 6,3 ročního mediánu sledování.

Primárním cílem studie bylo posouzení četnosti výskytu následujících kardiovaskulárních komplikací: KV mortalita, infarkt myokardu, koronární revaskularizace, srdeční selhání a cévní mozková příhoda.

Večerní podávání léků vedlo k významnějšímu ovlivnění

krevního tlaku, i když rozdíly byly poměrně malé. 48hodinový průměrný TK u večerního podávání léků oproti rannímu byl $124,3 \pm 13/72 \pm 9$ mm Hg versus $125,6 \pm 14,5/73 \pm 10$ mm Hg ($p \leq 0,001$).

I přes velmi malé tlakové rozdíly vedlo večerní podávání antihypertenzní medikace ve srovnání s ranním dávkováním k významnému snížení výskytu primárního cíle o plných 44 % (0,55, 95% CI 0,50–0,61; $p \leq 0,001$) i po zohlednění věku, pohlaví a významných komorbidit. Večerní podávání léků vedlo i ve srovnání s ranním dávkováním k významnému snížení všech jednotlivých sledovaných parametrů: celková mortalita byla snížena o 45 % ($p \leq 0,001$), KV mortalita byla snížena o 56 % ($p \leq 0,001$), riziko ischemické cévní mozkové příhody o 46 % ($p \leq 0,001$), riziko hemoragické cévní mozkové příhody o 61 % ($p \leq 0,001$), riziko koronárních příhod o 34 % ($p \leq 0,001$), riziko koronární revaskularizace o 40 % ($p \leq 0,001$), výskyt srdečního selhání o 42 % ($p \leq 0,001$), riziko transitorní ischemické ataky o 27 % ($p \leq 0,001$), riziko anginy pectoris o 35 % ($p \leq 0,001$), riziko periferního aterosklerotického postižení o 48 % ($p \leq 0,001$) a riziko okluze retinální tepny o 44 % ($p \leq 0,001$). Všechny tyto impresivní výsledky jsou sumari-zovány na Obr. 1.



Obr. 1: Ovlivnění celkové mortality a KV komplikací ve studii HYGIA CHRONOTROPY TRIAL [podle (1)].

Tabulka 1: Výhrady ke studii HYGIA CHRONOTROPY TRIAL [modifikováno podle (2)]
Nejedná se o jednu randomizovanou studii, ale o souhrn více jednotlivých menších projektů
Primární end-point není jasný
Zjištěno nejasné enormní zvýšení počtu zařazených osob oproti původnímu plánu/designu, více než by bylo potřeba ke statistické analýze
Počet pacientů vyřazených v průběhu 6letého sledování není zcela jasný
Počet technicky nekvalitních AMTK na začátku studie je neobvykle nízký (2,7 %) s ohledem na náročnost 48hod. AMTK
Adherence k provádění 48hod. AMTK ze strany nemocných je neobvykle vysoká, nejasným zůstává zdroj energie pro AMTK v takto dlouhém období
Celkový počet jednotlivých příhod není v publikaci uveden, jen HR
Není jasná nezávislost kontrolních mechanismů studie na hlavním investigátorovi
Výsledky studie jsou překvapivé v kontextu evidence o nižší adherenci k léčbě při večerním podávání antihypertenziv
Není jasné, proč při tak významném benefitu nebyla studie ukončena dříve

Autoři uzavírají, že rutinní podávání antihypertenziv ve večerních hodinách vede ke zlepšení kontroly hypertenze a ke snížení celkové mortality i rizika kardiovaskulárních příhod (1) a mělo by tak být upřednostňováno v klinické praxi.

Výsledky celé studie vyzněly tedy na první pohled velmi impesivně a pozitivně ve prospěch večerního podávání léků. Rozdíly mezi oběma sledovanými skupinami v hlavních sledovaných parametrech byly však tak enormní a překvapivé v porovnání s velmi malými rozdíly v krevním tlaku a v porovnání s dřívějšími daty jiných autorů, že celá studie byla podrobena komplexní analýze a kritice panelem vysoce renomovaných odborníků (2, 3).

Výhrady k celé studii HYGIA CHRONOTROPY TRIAL jsou shrnuty v *Tabulce 1* [podle (2), *M Burnier et al*].

Ve stručně formulovaném poselství stejný panel expertů, vesměs autorů současných či minulých evropských či US guidelines, zpochybňuje celou studii HYGIA CHRONOTROPY TRIAL a varuje před zobecňováním výsledků pro klinickou praxi – „večerní podávání léků by nemělo být rutinním přístupem v léčbě hypertenze“.

Autor tohoto textu se po pečlivém pročtení celé publikace (1) k výhradám expertů (2, 3) připojuje. Je tak s podivem, že tato studie mohla být publikována ve vysoce prestižním

časopise, jakým je nepochybně *European Heart Journal*. Vždyť tyto námitky, nebo alespoň podstatná část z nich mohly být vzneseny již při recenzním řízení. Je tak patrné to, čeho jsme v literatuře relativně často svědky. Vysoký impakt faktor časopisu nemusí nutně znamenat vysokou kvalitu publikovaných studií/textů! Vzpomeňme například publikaci prvních výsledků renální denervace u hypertenze bez jakékoliv kontrolní skupiny ve vysoce prestižním časopise *Lancet* v roce 2014. V oblasti hypertenze je celá řada časopisů s relativně nižším IF a přesto s velmi zajímavými a klinicky orientovanými články.

Jaké jsou závěry pro klinickou praxi?

- Chybí přesvědčivá evidence o zlepšení kontroly hypertenze v důsledku večerního podávání léků.
- Chybí přesvědčivá evidence o výhodách večerního podávání léků ve vztahu k ovlivnění subklinického orgánového postižení či výskytu KV příhod.
- Dlouhodobě působící antihypertenziva včetně fixních kombinací podávaná 1x denně ráno účinně snižují krevní tlak v denní i noční době.
- Rutinní večerní podávání antihypertenzní léčby není doporučováno.

LITERATURA

1. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A, RiosMT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019;20:97, 1-12,doi: 10.1093/eurheartj/ehz754.
2. Michel Burnier, Reinhold Kreutz, Krzysztof Narkiewicz, Sverre Kjeldsen, Suzanne Oparil, Giuseppe Mancia. Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *J Hypertens* 38:1396–1406.
3. Reinhold Kreutz, Sverre E. Kjeldsen, Michel Burnier, Krzysztof Narkiewicz, Suzanne Oparil, and Giuseppe Mancia. Disregard the reported data from the HYGIA project: blood pressure medication not to be routinely dosed at bedtime. *Journal of Hypertension* 2020, 38:2144–2145.

Studie FIDELIO-DKD

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha

Inhibitory mineralokortikoidního receptoru u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin

Inhibice mineralokortikoidního receptoru by mohla u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin zvýšit účinnost blokády systému renin-angiotenzin, zvýšit její antiproteinurický účinek a dále zpomalit progresi renální insuficience. Finerenon je vysoce selektivní nesteroidní inhibitor mineralokortikoidního receptoru třetí generace, který nemá na rozdíl od spironolaktonu nežádoucí účinky související s blokádou androgenního receptoru (gynekomastie, impotence, nepravidelnosti menstruačního cyklu).

Studie FIDELIO-DKD – finerenon vs. placebo u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin

Studie FIDELIO-DKD (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease – NCT02540993 – Bakris et al., 2019*) je recentně publikovaná dvojité slepá randomizovaná placebem kontrovaná studie fáze 3, která srovnávala účinek finerenonu a placeba (přidaných navíc k standardní léčbě včetně inhibitoru ACE) na progresi onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a klinickou diagnózou diabetického onemocnění ledvin (perzistující albuminurii na léčbě inhibitory ACE nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin v maximální tolerované dávce).

Do studie bylo zařazeno celkem 5 734 pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin s albuminurií 30–300 mg/g kreatininu, odhadovanou glomerulární filtrací 25–60 ml/min/1,73 m² a diabetickou retinopatií nebo albuminurií 300–5000 mg/g kreatininu a odhadovanou glomerulární filtrací 25–75 ml/min/1,73 m², kteří byli randomizováni k léčbě finerenonem nebo placebem. Před vstupem do studie museli být všichni pacienti léčeni inhibitory RAS v maximální dávce doporučené výrobcem (pokud tato dávka nevyvolávala nepříjemné nežádoucí účinky).

Primárním složeným cílovým parametrem byl trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o ≥ 40 % proti vstupní hodnotě nebo selhání ledvin nebo smrt ve vztahu k onemocnění ledvin. Hlavním sekundárním sledovaným parametrem byl kompozit kardiovaskulární morbidita, nefatálního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání.

Průměrný věk pacientů ve studii byl 65,6 let, 70 % z nich byli muži, 63 % běloši, 25 % Asiaté, diabetes trval u pacientů v průměru více než 16 let, kompenzace diabetu i kontrola krevního tlaku byla uspokojivá. Průměrná odhadovaná glomerulární filtrace byla 44 ml/min/1,73 m², 33 % pacientů mělo eGF 45–60 ml/min/1,73 m² a 53 % pacientů mělo eGF 25–45 ml/min/1,73 m². Průměrná albuminurie byla

852 mg/g kreatininu. Průměrná kalémie před vstupem do studie byla 4,37 mmol/l.

Před vstupem do studie bylo 34,2 % pacientů léčeno inhibitory ACE, 65,7 % blokátory receptoru 1 pro angiotenzin, 56,6 % diuretiky a 74,3 % statiny. Z hlediska terapie diabetu bylo 64,1 % pacientů léčeno insulinem, 6,9 % agonisty GLP-1 a jen 4,6 % inhibitory SGLT2.

Pacienti v aktivní a placebové větvi se nelišili ve vstupních charakteristikách, více než 98 % pacientů bylo léčeno ACEI nebo ARB v maximální doporučené dávce. Během doby sledování přerušilo účast ve studii 29 % pacientů léčených finerenonem a 28,2 % pacientů v placebové větvi.

Po střední době sledování 2,6 roku (*Bakris et al., 2020*) se primární sledovaný parametr vyskytl u 17,8 % pacientů léčených finerenonem a u 21,1 % pacientů v placebové větvi (relativní riziko 0,82, $p = 0,001$). Vliv finerenonu byl srovnatelný ve všech prespecifikovaných skupinách pacientů. K zabránění jednomu primárnímu endpointu bylo nutno léčit 29 pacientů. U pacientů léčených finerenonem došlo ve srovnání s pacienty léčenými placebem k většímu (o 31 %) poklesu poměru albumin/kreatinin v moči. Rozdíl mezi finerenonem a placebem byl numericky ještě o trochu větší při použití sekundárního renálního kompozitního cílového parametru (selhání ledvin, trvalý pokles eGF o více než 57 % nebo smrt z renálních příčin – relativní riziko 0,76).

Hlavní sekundární (kardiovaskulární) cílový parametr se vyskytl u 13 % pacientů na finerenonu a u 14,8 % pacientů v placebové skupině (relativní riziko 0,86, $p = 0,03$). Pacienti léčení finerenonem měli i nižší výskyt dílčích kardiovaskulárních komponent kompozitního endpointu s výjimkou cévních mozkových příhod, které se vyskytovaly v obou větvích stejně často. K zabránění jednomu sekundárnímu endpointu bylo nutno léčit 42 pacientů. Mezi pacienty na aktivní a placebové léčbě nebyl významný rozdíl v celkové mortalitě. Výskyt nežádoucích účinků byly podobný v aktivní i placebové větvi, pacienti léčení finerenonem měli ale ve srovnání s pacienty léčenými placebem častěji (2,3 % vs 0,9 %) hyperkalémii vyžadující vysazení léku a také častější nežádoucí účinky související s hyperkalémií (18,3 % vs. 9 %). Nevyskytla se ale žádná fatální hyperkalémie.

Iniciální dávka finerenonu byla 10 mg denně u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m² a 20 mg denně u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 60 ml/min/1,73 m² se snahou dle tolerance zvýšit dávku finerenonu u všech pacientů na 20 mg denně.

U pacientů s diabetickým onemocněním ledvin a významným snížením glomerulární filtrace léčených inhibicí systému renin-angiotenzin vedla tedy léčba finerenonem

k statisticky významnému poklesu renálních i kardiovaskulárních událostí. Příznivý vliv na progresi renální insuficience byl patrný již po roce léčby, kardiovaskulární příhody byly ovlivněny již po 1 měsíci léčby.

Potenciální místo finerenonu v léčbě diabetického onemocnění ledvin

Finerenon byl ve studii FIDELIO-DKD velmi dobře tolerován. Na rozdíl od kombinace ACEI a ARB (*Fried et al., 2013*) nevedlo přidání finerenonu k inhibitoru RAS k zvýšenému výskytu hypotenze a akutního zhoršení renální funkce a ve srovnání se studií ALTITUDE (s kombinací losartanu a aliskirenu – *Parving et al., 2012*) i studií VA NEPHRON-D (s kombinací lisinoprilu a losartanu – *Fried et al., 2013*) se ve studii FIDELIO-DKD podstatně méně často vyskytovala hyperkalémie, která vedla k vysazení studijní medikace (2,3 % ve studii FIDELIO-DKD, 4,8 % ve studii ALTITUDE a 9,2 % ve studii VA NEPHRON-D).

Recentní studie CREDENCE (*Perkovic et al., 2019*) a DAPA-CKD (*Heerspink et al., 2020*) prokázaly u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin na podkladě diabetu 2. typu s podobnou úrovní renální funkce výrazný efekt inhibitorů SGLT2 canagliflozinu a dapagliflozinu na progresi renální insuficience (snížení rizika o více než 30 %).

Efekt finerenonu se zdá být ve srovnání s efektem gliflozinů menší. Design těchto studií byl ale odlišný (SGLT2 inhibitory byly dovoleny ve studii FIDELIO-DKD, inhibitory mineralokortikoidních receptorů nebyly dovoleny ve studii CREDENCE, pacienti ve studii FIDELIO-DKD museli být na maximální doporučené dávce ACEI/ARB) a lišil se také

primární cílový parametr, který byl renálně specifický ve studii FIDELIO-DKD a kombinovaný kardiorenální ve studii CREDENCE.

Bylo by samozřejmě zajímavé vědět, zda je příznivý efekt léčby finerenonem a canagliflozinem u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin aditivní. Vzhledem k zcela odlišnému mechanismu účinku je to jistě možné. Nízký počet pacientů ve studii FIDELIO-DKD léčených SGLT2 inhibitorem asi nebude k posouzení efektu kombinované léčby finerenonem a glifloziny stačit.

Je třeba také zdůraznit, že do studie FIDELIO-DKD nebyli zařazeni normoalbuminurici pacienti s diabetem a také pacienti s jinými typy chronického onemocnění ledvin, nevíme tedy, zda by mohl být finerenon i u těchto pacientů účinný. Informace o potenciálně kardioprotektivních účincích finerenonu u diabetiků s méně pokročilým renálním onemocněním poskytne studie FIGARO-DKD, jejíž výsledky by měly být oznámeny v průběhu letošního roku.

Závěry

Nedávné studie přesvědčivě prokázaly kardioprotektivní účinky blokátorů mineralokortikoidního receptoru u pacientů se sníženou ejekční frakcí a menší studie fáze 2 ukázaly i na jejich možný renoprotektivní účinek. Finerenon byl ve studii FIDELIO-DKD u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin renoprotektivní i kardioprotektivní a byl velmi dobře tolerován. Další analýzy dat ze studie FIDELIO-DKD a výsledky studie FIGARO-DKD by měly upřesnit náš pohled na místo finerenonu v léčbě pacientů s diabetickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., et al.: Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 2019; 50: 333-344.

Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., et al.: Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020, October 23, doi: 10.1056/NEJMoa2025845.

Fried, L.F., Emanuele, N., Zhang, J.H., et al.: Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369: 1892 – 1903.

Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter, R., et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383: 1436-46.

Parving, H.H., Brenner, B.M., McMurray, J.J., et al.: Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367: 2204 – 13.

Perkovic, V., Jardine, M.J., Neal, B., et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380: 2295-306.

Studie GALACTIC-HF – aktivace srdečního myosinu omecamtiv mecarbilem u nemocných se systolickým srdečním selháním

**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.,
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.**

I. interní kardioangiologická klinika FN USA a LF MU, Brno

Souhrn

Úvod: Selektivní aktivátor srdečního myosinu omecamtiv mecarbíl zlepšuje srdeční činnost u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Jeho účinek na prognózu je nejasný.

Metodika: Studie GALACTIC-HF zařadila 8 256 nemocných se symptomatickým srdečním selháním a ejekční frakcí pod 35 % na omecamtiv mecarbíl nebo placebo, přidané k základní medikaci. Primární cíl byla první hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Výsledky: Během 21,8 měsíců došlo k 1 523 příhodám u 4 120 nemocných (37,0 %) léčených omecamtiv mecarbilem a k 1 607 u 4 112 nemocných (39,1 %) léčených placebem ($p = 0,03$). 808 (19,6 %) nemocných na omecamtivu zemřelo, 798 (19,4 %) na placebo (ns). Bylo výrazné zlepšení v Kansaském score u nemocných léčených omecamtivem a také snížení N-terminálního proBNP (NT-proBNP). Výskyt ischemických příhod a komorových arytmií byl stejný v obou skupinách.

Závěr: Omecamtiv mecarbíl prokázal statisticky signifikantní snížení kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí.

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí vede ke zhoršení prognózy nemocných, ke zhoršení systolické funkce levé komory a ke snížení srdečního výdeje. Zatím žádná medikamentózní léčba vedoucí k přímému zlepšení systolické funkce nevedla ke zlepšení prognózy.

Omecamtiv mecarbíl je specifický srdeční aktivátor myosinu. U srdečního selhání je snížena kontraktilita v důsledku ztráty actino-myosinových můstků. Snížený srdeční výdej způsobuje hypotenzi a aktivaci sympatického nervového systému. Současné pozitivně inotropní léky jako dobutamin mají paliativní, ale ne léčebný efekt, navíc mohou způsobovat arytmiie a zvýšenou spotřebu kyslíku.

Srdeční myocyty se kontrahují pomocí mostů mezi myofilamenty actinem a myosinem. Chemická energie z ATP je přeměněna na mechanickou což umožňuje myosinu se pevně navázat na actin a způsobit kontrakci. Omecamtiv specificky aktivuje ATPázu a zlepšuje využití energie. Celkový efekt omecamtivu mecarbilu je prodloužení systolického ejekčního času a zvýšení srdečního výdeje. Toto způsobuje snížení tepové frekvence, zatímco spotřeba kyslíku myokardem není ovlivněna. Zvýšení srdečního výdeje je nezávislé na hladině intracelulárního vápníku a nezpůsobuje zvýšenou spotřebu energie či kyslíku. Celkovým výsledkem je efektivnější kontrakce.

Léčba omecamtivem mecarbilem zlepšila strukturální a funkční parametry levé komory a rovněž vedla ke snížení tepové frekvence a humorální aktivace hodnocené pomocí NT-proBNP. Bezpečnost a tolerabilita byla srovnatelná s placebem.

Studie ATOMIC-AHF, zahrnuje 606 pacientů s dekompenzací srdečního selhání, ejekční frakcí < 40 % a zvýšenou hladinou natriuretických peptidů (BNP > 400 pg/ml, NT-proBNP > 1 600 pg/ml). Pacienti byli randomizováni ke třem různým dávkám omecamtivu mecarbilu a k podávání placeba. Omecamtiv mecarbíl nebyl lepší než placebo v primárním cíli: zlepšení dušnosti za 6h, 24h a 48h, ani v žádném ze sekundárních cílů: mortalita do 7. dne, zhoršení srdečního selhání do 7. dne, délka hospitalizace, 30denní přežívání a změna hladiny natriuretických peptidů. Došlo ke zvýšení ejekčního systolického času. Tolerance léku byla dobrá, nezvýšil se výskyt komorových arytmií. Laboratorně došlo u pacientů léčených omecamtivem ke zvýšení troponinu, bez klinického ovlivnění stavu.

Ve studii COSMIC-HF (*Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure*) léčba omecamtivem mecarbilem zlepšila strukturální a funkční parametry levé komory a rovněž vedla ke snížení tepové frekvence a humorální aktivace hodnocené pomocí NT-proBNP. Bezpečnost a tolerabilita byla srovnatelná s placebem. Studie zařadila 448 nemocných a nebyla tedy naplánována jako mortalitní. Proto byla naplánována velká mortalitní studie u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, která testovala podávání omecamtivu mecarbilu oproti placebu přidaným ke standardní léčbě. Studie dostala název GALACTIC-HF (*Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbíl in Systolic Heart Failure*). Zařazování byli nemocní 18–85 let, NYHA II, III nebo IV a s ejekční frakcí 35 % a méně. NT-proBNP muselo být nad 400 pg/ml a/nebo

BNP nad 125 pg/ml. Vylučovacím kritériem byl např. TKs <85 mm Hg nebo GFR < 2 ml/1,73 m². Randomizace byla 1:1 na omeamtiv mecarbil v dávce 25 mg, 37,5 mg a 50 mg dvakrát denně (podle hladiny léku v krvi) a placebo. Vyšetření bylo prováděno nejprve po 2 týdnech, následně po 4 resp. 12 a 16 týdnech. Primární cíl bylo zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí. V průběhu studie byl pravidelně dělán Kansaský dotazník kvality života. Plánováno bylo zařadit 8 000 nemocných.

Nakonec byl zařazeno 4 120 nemocných do větve s omeamtivem a 4 112 do placebové větve, průměrný věk byl 64,5 let v obou větvích, 21,2 % resp. 21,3 % byly ženy, NYHA klasifikace II byla u 53,3 % resp. 52,8 %, III u 73,7 % resp. 44,1 % a ve 3 % NYHA IV. Medián NT-proBNP byl 1 977 resp. 2 025 pg/ml a ejekční frakce 26,6 % resp. 26,5 %. ACE inhibitor, AII blokátor nebo ARNI mělo 87 % nemocných a betablokátor 94,2 resp. 94,4 %. SGLT2 inhibitor 2,5 resp. 2,8 %. Screening probíhal od ledna 2017 do června 2019 v 945 centrech 35 zemí. Průměrná doba sledování byla 21,8 měsíců, 41 pacientů na omeamtivu a 50 na placebo předčasně ukončilo studii.

Hlavní výsledky ukazuje *Tabulka 1* a *Obr. 1* a *2*. Na *Obr. 1* je kompozitní cíl: první příhoda srdečního selhání a kardiovaskulární úmrtí a na *Obr. 2* kompozitní cíl rozděleně a Kansaský dotazník.

Z tabulky je patrné, že primární cíl první srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí vyšel statisticky významně na ($p = 0,03$). Z tabulky je ale taky patrné, že kardiovaskulární úmrtí, první hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí za jakékoliv příčiny statistické významnosti nedosáhly, úmrtí z jakékoliv příčiny bylo naprosto stejné 25,9 %. Výsledky byly konsistentní napříč všemi podskupinami s výjimkou ejekční frakce, která byla v průměru 28 % a omeamtiv mecarbil u nemocných s ejekční frakcí pod 28 % měl jasně pozitivní efekt, ale u nemocných nad 28 % neutrální až negativní efekt. Podobně tomu ale bylo u pacientů s fibrilací síní, kde pozitivní efekt byl pozorován pouze u nemocných se sinusovým rytmem.

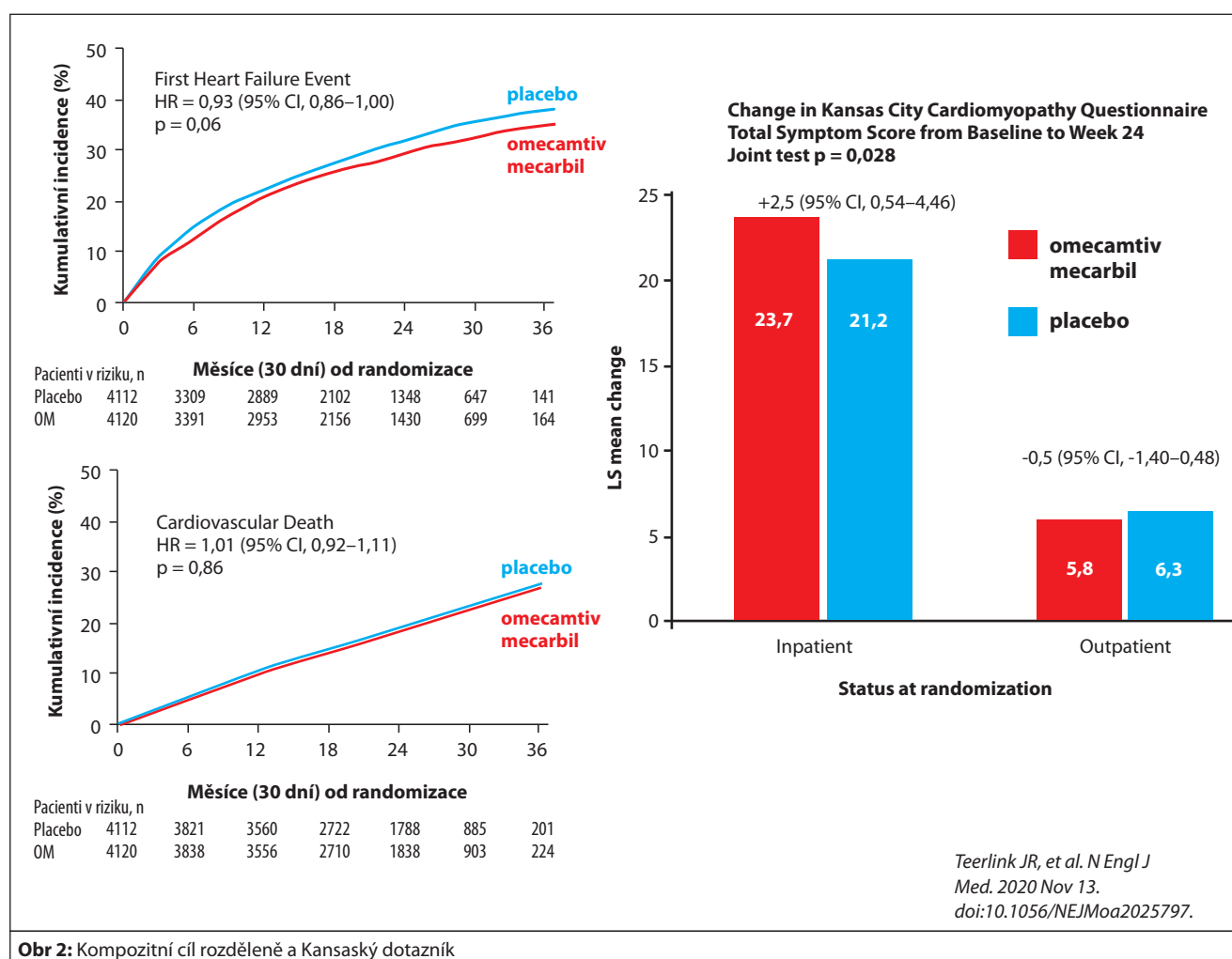
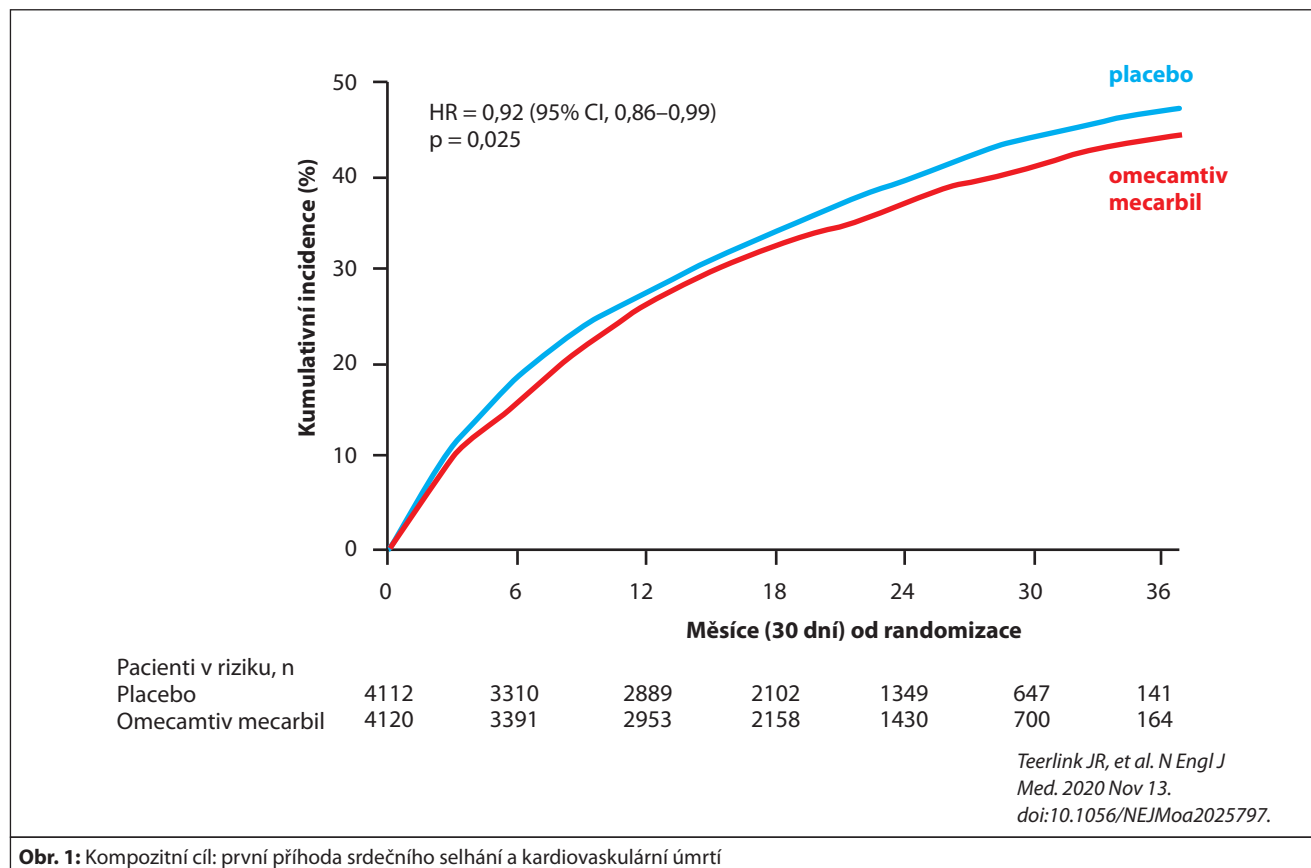
Léčba byla ukončena u 847 (20,6 %) nemocných na omeamtivu a u 897 (21,9 %) na placebo. Nežádoucí účinek jako příčina ukončení léčby byl popsán u 371 (9,0 %) na omeamtivu a u 382 (9,3 %) na placebo. Infarkt myokardu

Tabulka 1: Výsledky studie GALACTIC-HF

Parametr	Omeamtiv mecarbil (n = 4 120)		Placebo (n = 4 112)		p
	Počet	počet/100 pts let	Počet	počet/100 pts let	
Primární cíl n (%)	1 523 (37,0)	24,2	1 607 (39,1)	26,3	0,03
Kardiovaskulární úmrtí jako první příhoda	346 (8,4)		371 (9,0)		
Hospitalizace pro SS jako první příhoda	1 107 (26,9)		1 133 (27,6)		
Urgentní návštěva pro SS	70 (1,7)		103 (2,5)		
Sekundární cíl n (%)					
Kardiovaskulární úmrtí	808 (19,6)	10,9	798 (19,4)	10,8	0,86
První hospitalizace pro srdeční selhání	1 142 (27,7)	18,0	1 179 (28,7)	19,1	NS
Úmrtí z jakékoliv příčiny	1 067 (25,9)	14,4	1 065 (25,9)	14,4	NS

Tabulka 2: Nežádoucí účinky ve studii GALACTIC-HF

Parametr	N (%)	N (%)	RR
Ukončení pro nežádoucí účinek	371 (9,0)	382 (9,3)	0,97
Nežádoucí příhoda	2 373 (57,7)	2 435 (59,4)	0,97
Závažné nežádoucí účinky			
Komorová tachyarytmie	290 (7,1)	304 (7,4)	0,95
Torsa de point, prodloužení QT	176 (4,3)	195 (4,8)	0,90
Komorová arytmie vyžadující léčbu	119 (2,9)	127 (3,1)	0,93
Velká ischemická příhoda	200 (4,9)	188 (4,6)	1,06
Srdeční infarkt	122 (3,0)	118 (2,9)	-
Hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris	25 (0,6)	12 (0,3)	-
Koronární revaskularizace	115 (2,8)	117 (2,9)	-
Cévní mozková příhoda	76 (1,8)	112 (2,7)	0,68



nebo ischemie myokardu jako příčina ukončení léčby byla u 103 nemocných na omecantivu a 101 nemocných na placebo. Nežádoucí účinky ukazuje *Tabulka 2*.

Diskuse

Studie GALACTIC-HF je prezentována jako pozitivní, protože omecantiv mecarbil statisticky významně snížil primární cíl, což bylo kardiovaskulární úmrtí, nebo první hospitalizace pro srdeční selhání, i když na hranici statistické významnosti $p = 0,03$. Když se na studii podíváme kriticky, tak již výsledky tak pozitivně nevidíme. Celkový počet úmrtí ani počet úmrtí z kardiovaskulární příčiny snížen nebyl, stejně tak počet hospitalizací pro srdeční selhání snížen nebyl. Nežádoucí účinky byly statisticky nevýznamně méně často v aktivní léčbě, ovšem s výjimkou ischemických příhod, kdy počet infarktů myokardu byl lehce vyšší, ale počet hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris byl dvojnásobný. Navíc pozitivita omecantiv mecarbilu bylo pozorována

pouze u nemocných s významně sníženou ejekční frakcí ($< 28\%$) a u nemocných bez fibrilace síní. Autoři vyzdvihují, že 19 % nemocných současně užívalo sacubitril valsartan, což je velmi pozitivní, na druhé straně kritizují, že SGLT2 inhibitory mělo pouze 2,6 % nemocných, což ve světle dnešních dat je nedostatečné.

Závěr

Studie GALACTIC-HF ukázala, že u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí omecantiv mecarbil snížil kompozitní cíl kardiovaskulární příhody a úmrtí, ovšem jen na hranici statistické významnosti a jen u vybraných skupin pacientů. Subanalýza studie podle ejekční frakce je již připravena a bude publikována ještě na jaře 2021 a přináší zajímavý výsledek, že riziko kompozitního cíle (KV úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání) je o 80 vyšší u nemocných s ejekční frakcí v nejnižším quartilu ($< 22\%$) než u nemocných s ejekční frakcí v nejvyšším quartilu ($> 33\%$).

LITERATURA

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM et al: Cardiac Myosin Activation with Omecantiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *NEJM* 2021; 384 (2): 105-116.

Obézní hypertonik – patofyziologie a léčba

doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

Centrum pro arteriální hypertenzi, II. interní klinika FN a LF UK Plzeň

Souhrn

Obézní hypertonik je typ pacienta, kterého internista nebo praktický lékař vidá velmi často. Etiologie vzestupu krevního tlaku u obézních osob je komplexní, uplatňuje se při ní řada mechanismů, kterým vévodí nadměrná aktivita sympatického nervového systému a systému renin-angiotensin-aldosteron. Při léčbě bychom měli zohlednit složitost patofyziologických procesů a cílit současně na více mechanismů. Dále je v článku komentováno několik nedávno publikovaných studií věnovaných podávání blokátorů RAAS u nemocných s COVID-19. Dostupná data ukazují, že užívání těchto léků rozhodně nezhoršuje prognózu těchto nemocných a proto by tyto léky neměly být vysazovány.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, obezita, léčba hypertenze

Úvod

Přestože arteriální hypertenze a obezita se velmi často vyskytují společně, v současné době nemáme specifická doporučení pro léčbu hypertenze u obézních nemocných (1, 2, 3). Data z *Nurses' Health Study* (4) a *Framinghamské studie* (5) naznačují, že obezita se podílí na vzniku 40–70 % případů hypertenze. U dětí a mladších jedinců je tento vztah ještě silnější (6). Výskyt hypertenze proporcionálně stoupá s rostoucím body mass indexem (7). I takzvané „metabolicky zdravá obezita“ je pravděpodobně spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací (8). Tento článek se zabývá patofyziologickými mechanismy zvyšování tlaku u obézních jedinců a farmakoterapií, která na tyto mechanismy odpovídá.

Patofyziologie vzestupu krevního tlaku u obezity

Vztah mezi obezitou a vzestupem krevního tlaku není zcela jasný. Společné patofyziologické faktory obou onemocnění představují genetická predispozice, sedavý způsob života, stravovací návyky, ale také zvýšená aktivita systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) a zvýšená aktivita sympatického nervového systému (SNS). Nelze opomenout ani přímý vliv tukové tkáně, která působí mechanicky ale je také aktivním producentem řady cytokinů a hormonů (Obr. 1) (9).

Tuková tkáň, především viscerální a retroperitoneální vede ke zvýšení intraabdominálního tlaku a následně intrarenálního tlaku, což má za následek kompresi renálních žil, lymfatických cév, ureteru a ledvinového parenchymu. Spojitost mezi viscerální obezitou a hypertenzí byla prokázána v několika observačních studiích (10, 11).

V tukové tkáni se také tvoří řada látek, u kterých byl prokázán vztah k hypertenzi: leptin, zánětlivé cytokiny, angiotensinogen. Další potenciálním mechanismem vzestupu TK u obézních osob je relativní nedostatek natriuretických peptidů (12, 13). Svoji roli hraje také častěji přítomný syndrom obstrukční spánkové apnoe, který vede ke zvýšené aktivitě sympatického nervového systému.

Vyšší aktivita sympatického nervového systému a především renálního sympatiku je spojena se zvýšenou reabsorpcí sodíku v ledvinách, ale také vasokonstrikcí, vyšší srdeční

frekvencí, sníženou senzitivitou baroreceptorů a zvýšeným srdečním výdejem. To má za následek řadu změn, které v dlouhodobém měřítku mají negativní vliv na funkci ledvin a kardiovaskulárního systému.

Společným důsledkem výše uvedených faktorů je zvýšená reabsorpce sodíku v ledvinách. Klíčovou roli v tomto hraje systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS, viz Obr. 1). Angiotensin II v akutní odpovědi způsobuje vasokonstrikci periferních cév, ale také vede k uvolnění katecholaminů z nadledvin, zvyšuje reabsorpci sodíku v ledvinách (přímo a nepřímo modulací aktivity aldosteronu) a zvyšuje aktivitu renálního sympatiku, v dlouhodobém horizontu vede k remodelaci cév a srdce. Víme, že tuková tkáň je po játrech druhým nejvýznamnějším producentem angiotenzinogenu [úloha tkáňového angiotenzinogenu na vzestup TK u obézních osob není zcela jasná (9)]. Tuková tkáň též produkuje faktory stimulující nadledvinky k tvorbě aldosteronu (např. leptin, CTRP1 – complement-C1q TNF-related protein 1). U obézních osob byla dokumentována zvýšená aktivace mineralokortikoidních receptorů, a to nejen působením aldosteronu, ale též nezávisle na něm. V tomto směru se zkoumá vliv kortisolu (snížená aktivita 11- β -hydroxysteroid dehydrogenázy) a proteinu Rac1 (9).

Jak postupovat při vyšetření obézních HT

Měření TK může být u obézních a velmi obézních osob obtížné. Velmi důležité je věnovat pozornost výběru manžety (příliš úzká manžeta vede k nadhodnocení TK). U osob s extrémně velkým obvodem paže je vhodné použít stehenní manžetu na paži (limitací může být příliš krátká paže u osob s nižší výškou), nebo pažní manžetu na předloktí. Během vstupního vyšetření odebereme anamnézu, registrujeme EKG a základní laboratorní vyšetření (albuminurie, moč chemicky a sediment, glykémie, renální testy, intogram, lipidogram (2)). V indikovaných případech pátráme po možné sekundární příčině hypertenze. Vždy je vhodné zeptat se na příznaky syndromu spánkové apnoe (Chrápete? Budíte se v noci často? Byly pozorovány apnoické pauzy? Cítíte se po probuzení dostatečně odpočínutý?) a eventuálně provést screeningové vyšetření či odeslat do

spánkové laboratoře. Součástí vstupního vyšetření je výpočet kardiovaskulárního rizika (2).

Individualizace léčby

Cílem léčby je přerušení, či alespoň zbrzdění patofyziologických mechanismů vedoucích k vzestupu TK. Jelikož mechanismus vzniku hypertenze u obézních osob je komplexní (Obr. 1), je vhodné ovlivnit více mechanismů současně. Základním problémem je neúměrná aktivita RAAS a nadměrná reabsorpce sodíku v ledvinách.

Základem doporučení je vždy motivace nemocného ke změně životního stylu a snížení hmotnosti (2). Bohužel, praxe je taková, že někteří nemocní jsou k těmto radám zcela rezistentní. Navíc lockdown kvůli COVID-19 pandemii vede u řady osob k sedavému způsobu života, úbytku svalové hmoty, sníženému energetickému výdeji a následně k dalšímu zvyšování hmotnosti a s tím spojenými riziky. Vynikající přehledový článek na toto téma publikoval Chandrasekaran v r. 2021 (14).

Mezi základní léky ovlivňující RAAS jsou jeho blokátory (angiotensin konvertující enzym inhibitory, ACEI a AT₁ blokátory) – snižují především vazokonstrikci. Nadměrnou reabsorpci sodíku zase ovlivňují diuretika. Proto se nabízí jako vhodný lék první volby kombinace těchto látek, např. kombinace perindopril s indapamidem. Mechanismus účinku těchto látek je dobře známý. Efekt fixní kombinace perindopril/indapamid na snížení krevního tlaku u obézních hyperteniků demonstrují následující analýzy velkých observačních studií FORTISSIMO, FORSAGE, ACES a PICASSO (15). Sub-analýza studie PROGRESS (16) ukázala větší efekt této kombinace na snížení KV komplikací u osob obézních a s nadváhou než u štíhlých jedinců.

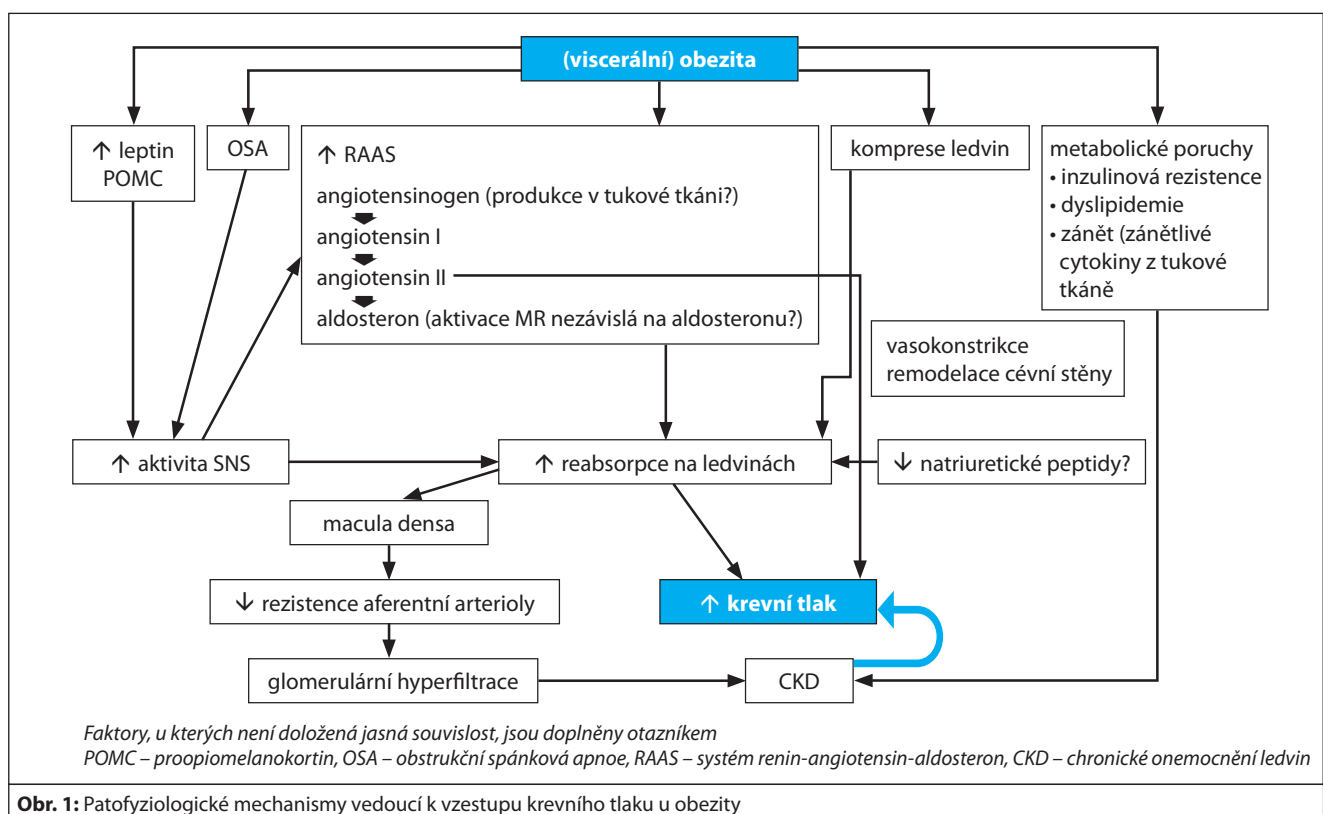
Blokátory RAAS a COVID-19

Velmi aktuálním tématem je v současné době COVID-19. Víme, že tento virus využívá receptor pro ACE2 pro vstup

do buněk hostitele. Časně po infikování dochází ke snížení exprese ACE2 receptoru, což je zřejmě ochranný mechanismus, který má vést k omezení virové proliferace. Ovšem v případě těžkého ARDS redukována exprese ACE2 receptoru vede k výrazné aktivaci RAAS a tím k vysoké koncentraci angiotensinu II v plicích a naopak progresi pneumonie. Vzhledem k těmto faktům bylo zpochybňováno používání blokátorů RAAS u nemocných s COVID-19. Jak však ukázala například observační studie z Paříže, sice hypertenici obecně mají vysokou nemocniční mortalitu (27 %), nicméně užívání/neužívání blokátorů RAAS nijak neovlivnilo nutnost přijetí do intenzivní péče ($p = 0,35$), nutnost umělé plicní ventilace ($p = 0,45$) ani úmrtnost ($p = 0,70$), přestože ve skupině léčené bylo vyšší zastoupení diabetiků, nemocných s chronickým onemocněním ledvin, ischemickou chorobou srdeční a srdečním selháním (17). V souladu s touto observační studií vyzněla také meta-analýza Barala et al, v níž užívání blokátorů RAAS u hyperteniků ($n = 9706$) bylo spojeno s nižším rizikem smrti/kritické komplikace (OR 0,67; 95% CI 0,49–0,91) (18). V podobném duchu jsou i výsledky randomizovaných klinických studií (BRACE CORONA, REPLACE COVID) (19, 20). Můžeme si tedy odůvodněně říci, že užívání blokátorů RAAS je bezpečné a nemá být přerušováno během infekce SARS-Cov-2.

Závěr

Diagnostika a léčba obézního hypertenika má svá specifika. Důležité je klást pozornost na správné měření TK, zohlednit častou přítomnost metabolických komplikací (diabetes mellitus, metabolický syndrom, hyperlipidémie) a syndrom obstrukční spánkové apnoe. Mechanismus vzniku hypertenze bývá komplexní, proto bychom i v léčbě měli cílit na několik patofyziologických mechanismů současně. Lékem první volby by proto měli být fixní lékové kombinace, například kombinace blokátorů RAAS a thiazidového diuretika.



Obr. 1: Patofyziologické mechanismy vedoucí k vzestupu krevního tlaku u obezity

LITERATURA

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/hjh.0000000000001940. PubMed PMID: 30234752; eng.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze Kardiovaskulární Prevence*. 2018;Suppl.:19.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13-e115. doi: 10.1161/hyp.0000000000000065. PubMed PMID: 29133356; eng.
- Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body Weight, Weight Change, and Risk for Hypertension in Women. *Annals of internal medicine*. 1998 1998/01/15;128(2):81-88. doi: 10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00001.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968. PubMed PMID: 6219830; eng.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study. *Preventive Medicine*. 1987 1987/03/01;16(2):235-251. doi: https://doi.org/10.1016/0091-7435(87)90087-9.
- Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body Mass Index and the Prevalence of Hypertension and Dyslipidemia [https://doi.org/10.1038/oby.2000.79]. *Obesity Research*. 2000 2000/12/01;8(9):605-619. doi: https://doi.org/10.1038/oby.2000.79.
- Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Sep 19;70(12):1429-1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763. PubMed PMID: 28911506; eng.
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation research*. 2015 Mar 13;116(6):991-1006. doi: 10.1161/circresaha.116.305697. PubMed PMID: 25767285; PubMed Central PMCID: PMC4363087. eng.
- Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Sep 9;64(10):997-1002. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.057. PubMed PMID: 25190234; eng.
- Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):784-90. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.175315. PubMed PMID: 21931075; PubMed Central PMCID: PMC3204377. eng.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):594-600. doi: 10.1161/01.Cir.0000112582.16683.Ea. PubMed PMID: 14769680; eng.
- Savoia C, Volpe M, Alonzo A, et al. Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. *Clinical science (London, England: 1979)*. 2009 Nov 9;118(4):231-40. doi: 10.1042/cs20090204. PubMed PMID: 19886866; eng.
- Chandrasekaran B, Ganesan TB. Sedentarism and chronic disease risk in COVID 19 lockdown – a scoping review. *Scottish Medical Journal*. 2021;66(1):3-10. doi: 10.1177/0036933020946336. PubMed PMID: 32718266.
- Farsang C, Dézsi CA, Brzowska-Villatte R, et al. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Advances in therapy*. 2021 Feb 25. doi: 10.1007/s12325-021-01619-8. PubMed PMID: 33630277; eng.
- Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension*. 2010 May;55(5):1193-8. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.140624. PubMed PMID: 20212271; PubMed Central PMCID: PMC4170774. eng.
- Mustafic H, Faysoil A, Josseran L, et al. Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Hypertensive Patients with COVID-19 (COVIDCA Study). *The American journal of cardiology*. 2021 Feb 20. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.009. PubMed PMID: 33617818; PubMed Central PMCID: PMC7895710 financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper. eng.
- Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Current atherosclerosis reports*. 2020 Aug 24;22(10):61. doi: 10.1007/s11883-020-00880-6. PubMed PMID: 32830286; PubMed Central PMCID: PMC7443394. eng.
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)—The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020 Aug;226:49-59. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002. PubMed PMID: 32502882; PubMed Central PMCID: PMC7219415. eng.
- Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021 Jan 7;9(3):275-84. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30558-0. PubMed PMID: 33422263; PubMed Central PMCID: PMC7832152. eng.

Fixní trojkombinace u hypertenze

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Souhrn

Použití fixních kombinací je moderním trendem v léčbě KV chorob díky příznivému ovlivnění adherence ve srovnání s volnými kombinacemi. Nedostatečná adherence je totiž jednou z hlavních příčin neuspokojivé kontroly hypertenze. Častější použití fixních dvoj- i trojkombinací zlepšuje nejen dlouhodobou kontrolu vysokého krevního tlaku, ale snižuje i dlouhodobé KV riziko a celkovou mortalitu. Fixní trojkombinace představují vhodnou léčebnou alternativu u těžké hypertenze. Ve shodě s doporučeními je v ČR nejčastěji používaná kombinace RAS blokátor, kalciový blokátor a diuretikum. Nejvíce dat máme pro kombinaci perindopril/indapamid/amlodipin.

Klíčová slova: hypertenze, léčba, fixní trojkombinace

Úvod

Arteriální hypertenze představuje nejčastější kardiovaskulární onemocnění a současně významný rizikový faktor KV příhod. Díky koexistenci řady rizikových faktorů s nutností jejich intervence u osob s hypertenzí a častějšímu výskytu středně těžké a těžké formy hypertenze s nutností kombinací léčby je podávání velkého počtu léků nezbytností. Je všeobecně známo a prokázáno, že se zvyšujícím se počtem léků klesá ochota k jejich užívání s následnými potenciálně závažnými klinickými konsekvencemi. Nedostatečná compliance k farmakologické léčbě je jednou z nejvýznamnějších příčin nedostatečné kontroly vysokého krevního tlaku (1, 2). Ukazuje se, že po zahájení farmakologické léčby hypertenze přerušuje či vysazuje léky do 20 měsíců kolem 50 % pacientů (3)! Alarmující je zejména častý výskyt non-adherence u mladších hypertoniků, který vede k častějšímu výskytu KV příhod (4).

Fixní kombinace představují v současné době moderní trend směřující ke zlepšení compliance, adherence a perzistence k doporučené dlouhodobé farmakologické léčbě nejen hypertenze, ale i dalších chorob jako je dyslipidemie či diabetes mellitus 2. typu.

Podle metaanalýz zlepšuje použití fixních kombinací u hypertenze oproti volným kombinacím adherenci k léčbě o 21 % (5).

Autoři stejné metaanalýzy dospěli současně k závěrům, že použití fixních kombinací oproti volným kombinacím zvyšuje dlouhodobou perzistenci užívání farmakologické léčby o plných 54 % (5).

Zlepšení compliance může vést i k vyššímu počtu pacientů dosahujících cílové hodnoty krevního tlaku. Příznivé ovlivnění compliance pomocí fixní kombinace dvou antihypertenziv přináší navíc ve srovnání s volnými kombinacemi i ekonomické úspory pro zdravotní systém (6).

Fixní kombinace dvou antihypertenziv

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, nebo kombinací dvou léků v nízké dávce či fixní kombinací (7). Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximál-

ně u 30 % nemocných, data z klinických studií napovídají, že by toto číslo mohlo být významně nižší. Do velkých mortalitních projektů obvykle totiž nebývají zahrnováni pacienti s nejtěžšími formami vysokého krevního tlaku.

Ve většině případů dosahujeme normalizace TK jen kombinací dvou i více antihypertenziv. Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižších dávkách anebo fixní kombinaci upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby pokud iniciální hodnoty TK jsou ≥ 160 a/nebo ≥ 100 mmHg a/nebo pokud jsou cílové hodnoty TK kolem 130/80 mm Hg.

Nově však lze volit mezi monoterapií a fixní kombinací dvou antihypertenziv v co nejnižších dávkách i při zahajování farmakologické léčby u mírné hypertenze (7, 8). Nemáme-li k dispozici větší množství hodnot TK před nasazením farmakologické léčby a/nebo jedná-li se o starší osoby, je vhodné upřednostnit monoterapii za účelem snížení rizika přílišného poklesu TK.

Fixní kombinace tří antihypertenziv

U těžších forem hypertenze je nutné podávat nejméně trojkombinaci antihypertenziv. Podle stávajících guidelines (7) je upřednostňována kombinace RAS blokátor, diuretikum a blokátor kalciových kanálů. Nejvíce dokladů o příznivém ovlivnění KV mortality a morbidit máme v současné době díky studiím ASCOT a ADVANCE pro kombinační léčbu založenou na perindoprilu, indapamidu a amlodipinu. Pojďme se podrobněji podívat na další studie využívající fixní trojkombinaci těchto látek.

Rozsáhlá 4měsíční studie PAINT si dala za cíl prozkoumat antihypertenzní účinnost trojkombinace antihypertenziv – perindoprilu, amlodipinu a indapamidu u více než 6 000 pacientů, u nichž nebylo dosaženo cílového TK předchozí antihypertenzní léčbou založenou na monoterapii či dvojkombinaci (9). Této čtyřměsíční multicentrické prospektivní observační otevřené studie se zúčastnili pacienti, kteří byli převedeni z předchozí antihypertenzní terapie na léčbu trojkombinací perindopril, amlodipin a indapamid SR.

Hlavním sledovaným ukazatelem byla změna TK měřeného v ordinaci od vstupu do studie do 4 měsíců, u podskupiny pacientů byly sledovány rovněž změny TK při 24hodinovém ambulantním monitorování TK (AMTK). Po 4 měsících se snížil takto měřený tlak o $26,7 \pm 13,3/12,9 \pm 9,4$ mm Hg ($p < 0,001$). AMTK bylo provedeno u 62 pacientů. U těchto pacientů se významně snížil 24hodinový systolický TK (ze $138,7 \pm 12,5$ mm Hg na $125,5 \pm 12,8$ mm Hg), a stejně tak i 24hodinový diastolický TK (ze $77,5 \pm 11,4$ mm Hg na $70,4 \pm 8,7$ mm Hg) (v obou případech $p < 0,0001$) (9).

V další studii PIANIST byla zkoumána antihypertenzní účinnost trojkombinace perindopril/indapamid/amlodipin u hypertoniků s vyšším rizikem (10). Jednalo se o otevřenou observační čtyřměsíční studii, do které bylo zařazeno 4 731 pacientů, u kterých nebyla dostatečně kontrolována hypertenze stávající terapií. Pacienti byli převedeni na léčbu fixní dávkou perindoprilu 10 mg/indapamidu 2,5 mg při současném podávání monoterapie amlodipinu 2,5 nebo 10 mg. Po 4 měsících došlo k poklesu klinického TK o $28/14$ mm Hg ($p = 0,0001$). Cílových hodnot TK bylo dosaženo u 72 % pacientů (10). V podstudii s 24hodinovým ambulantním monitorováním TK došlo ke snížení celkového průměrného TK ze $147/82$ mm Hg na $122/73$ mm Hg ($p = 0,0001$) (10).

Studie PAINT a PIANIST tak potvrdily významný antihypertenzní účinek trojkombinace perindopril/indapamid/amlodipin.

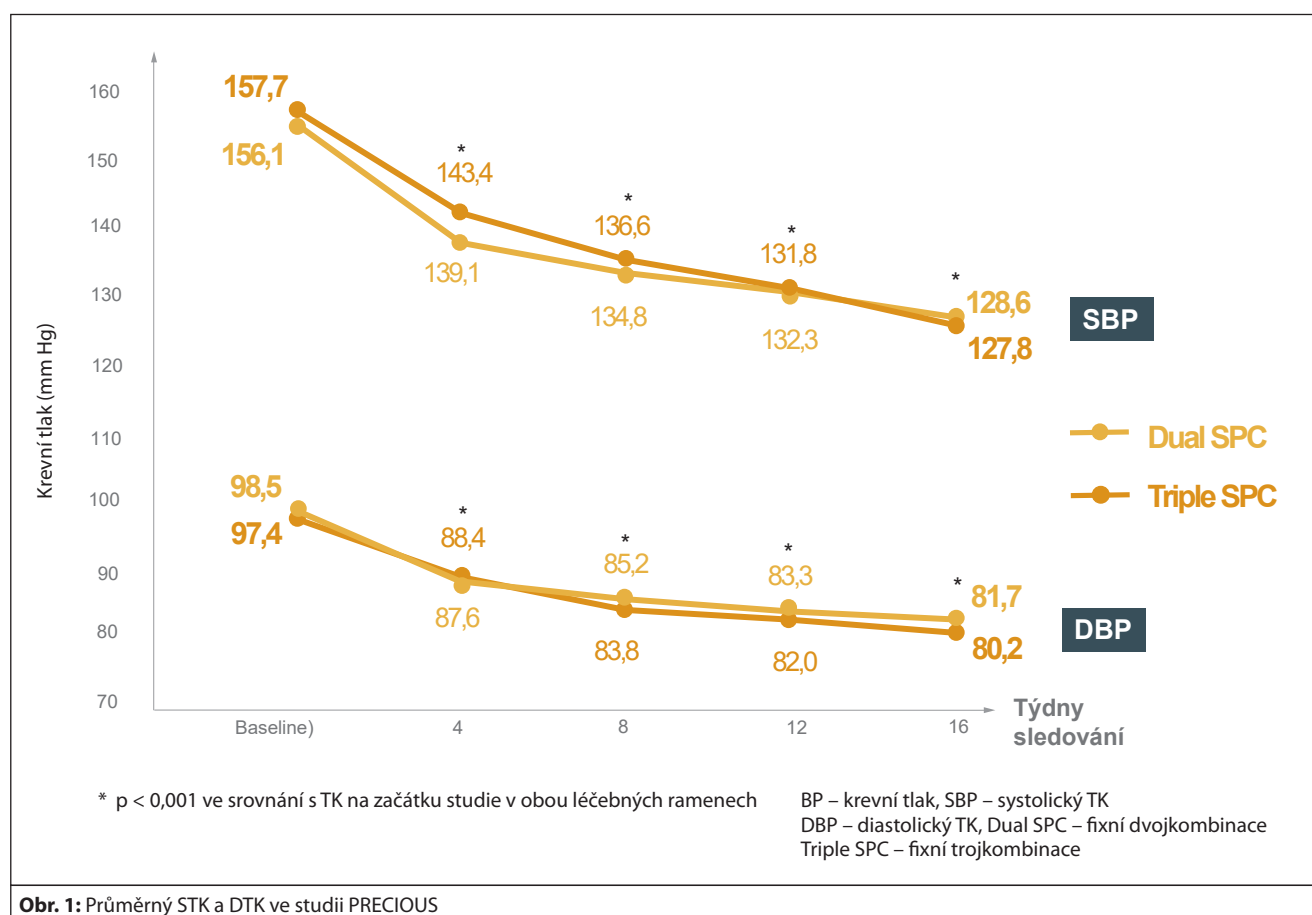
V nedávné době se dokončila mezinárodní otevřená prospektivní multicentrická studie PRECIOUS s fixní kombinací Perindopril/Amlodipin (Tonarssa) a Perindopril/Indapamid/Amlodipin (Tonanda). Výsledky byly recentně prezentovány na Evropském/Mezinárodním kongresu o hyper-

tenzi v Glasgowě (11). Pojďme se na ně stručně podívat. Studie PRECIOUS proběhla u 450 nově diagnostikovaných hypertoniků nebo nedostatečně léčených pacientů monoterapií či dvojkombinací antihypertenziv. Cílem bylo posoudit účinnost a toleranci fixní kombinace perindopril/amlodipin a fixní trojkombinace perindopril/amlodipin/indapamid. Studie trvala 16 týdnů a byla rozdělena do čtyř léčebných period. Klinický krevní tlak byl měřen validovanými automatickými tlakoměry dle guidelines. Na začátku byla nově diagnostikovaným hypertonikům a/nebo pacientům nekontrolovaným předchozí monoterapií či dvojkombinací (jinou než amlodipin/perindopril) podávána fixní kombinace perindopril/amlodipin (P/A) v zahajovací dávce 4/5 mg. U hypertoniků nedostatečně kontrolovaných předchozí dvoj- či trojkombinací (jinou než perindopril/amlodipin/indapamid) byla zahájena léčba fixní trojkombinací perindopril/amlodipin/indapamid (P/A/I) v iniciální dávce 4/5/1,25 mg.

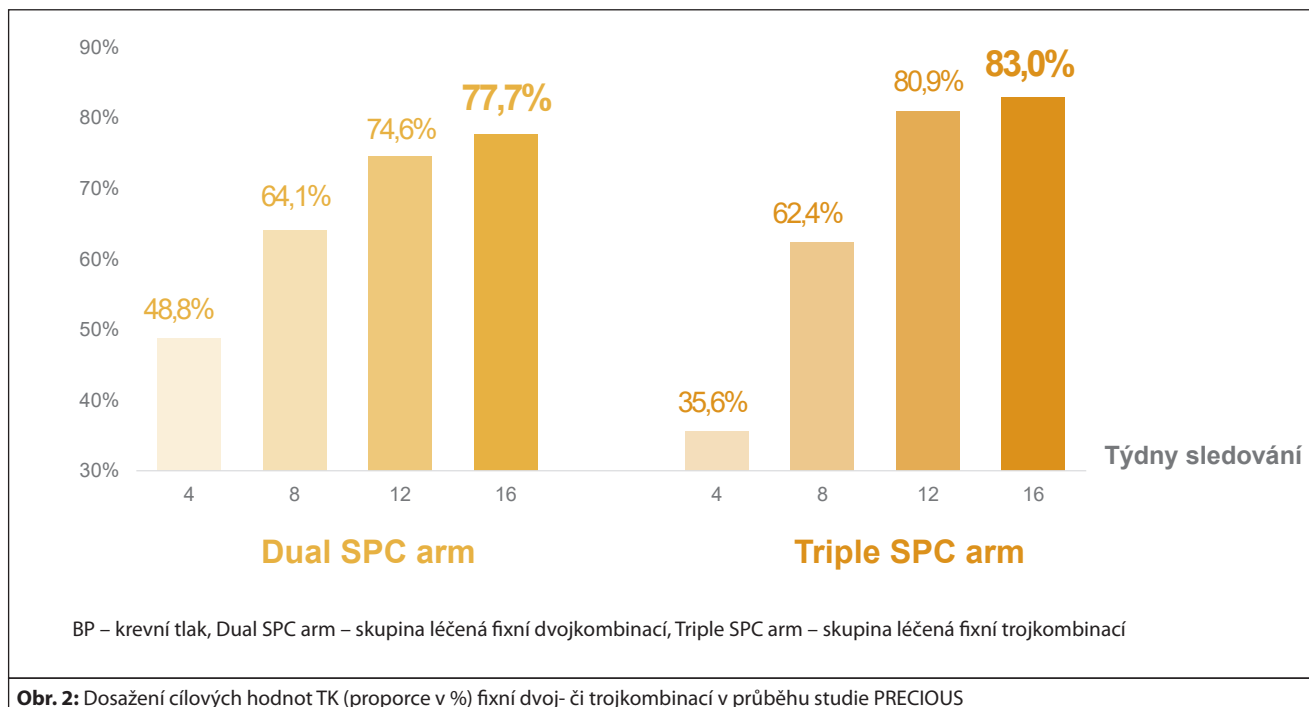
V případě nedostatečné kontroly TK v rameni P/A byla iniciální dávka uptitrována ve 4týdenních intervalech na 8/5 mg, 8/10 mg, případně až na 8/10/2,5 mg při použití fixní trojkombinace P/A/I. U hypertoniků nedostatečně léčených fixní trojkombinací byly dávky jednotlivých komponent zvýšeny na 8/5/2,5 mg nebo 8/10/2,5 mg P/A/I.

Po 4 měsících léčby došlo k významnému snížení průměrného klinického TK ze $156,1 \pm 10,9/98,5 \pm 8,0$ mm Hg na začátku studie (baseline) na $128,6 \pm 9,4/81,7 \pm 7,2$ mm Hg ve skupině pacientů na fixní dvojkombinaci.

Ve druhé skupině – u hypertoniků užívajících fixní trojkombinaci – došlo rovněž k významnému poklesu TK ze $157,7 \pm 12,6/97,4 \pm 9,5$ mm Hg na začátku studie (baseline) na $127,8 \pm 11,3/80,2 \pm 7,5$ mm Hg (vše $p < 0,001$).



Obr. 1: Průměrný STK a DTK ve studii PRECIOUS



Významný antihypertenzní účinek byl pozorován již po 1 měsíci užívání fixní dvojkombinace (-17,1/-10,9 mm Hg), v případě trojkombinace pokles TK činil -14,4/-9,0 mm Hg (oboje $p < 0,001$). Cílových hodnot klinického TK ($< 140/90$ mm Hg) bylo dosaženo na konci studie u 78 % nemocných na duální terapii a u 83 % osob užívajících fixní trojkombinaci. Významného poklesu TK do cílového rozmezí pod 140/90 mm Hg bylo dosaženo již po 3 měsících léčby. Hlavní výsledky jsou sumarizovány na Obr. 1 a 2.

Přibližně jedna třetina osob v obou léčebných ramenech zůstala na iniciální dávce bez další uptitrace. Léčba byla u velké většiny (85 %) dobře tolerována, ve zbývajících 15 % se jednalo o klinicky nevýznamné laboratorní abnormality. Studie PRECIOUS tak potvrdila významný antihypertenzní účinek s rychlým dosažením cílových hodnot TK během 3 měsíců u fixní kombinace perindopril/amlodipin a perindopril/amlodipin/indapamid.

Fixní kombinace perindopril/indapamid/amlodipin je dnes široce dostupná v klinické praxi. Nejvýhodnější je přejít na tuto fixní trojkombinaci u osob již užívajících jednotlivé látky ve volné formě. Z klinického pohledu je praktické, že výše zmíněná fixní trojkombinace je dostupná v různých koncentracích jednotlivých látek, což umožňuje vyšší flexibilitu a tedy i bezpečnost při pozvolné uptitraci.

Je dobré, že od loňského roku je v ČR dostupná další fixní

trojkombinace pod názvem VALTRICOM, zahrnující valsartan, amlodipin a hydrochlorothiazid. Zatímco valsartan je obsažen v této kombinaci pouze v jedné síle 160 mg, různé koncentrace amlodipinu (5 nebo 10 mg) a hydrochlorothiazidu (12,5 mg nebo 25 mg) umožňují flexibilitu dávkování. Výše zmíněné účinné fixní trojkombinace tak představují nepochybný přínos v terapii našich pacientů s těžšími formami hypertenze.

Závěr

Použití (kombinační léčby) fixních dvoj- a trojkombinací je moderním trendem v léčbě KV chorob díky příznivému ovlivnění TK a compliance (12). Fixní kombinace dvou antihypertenziv je vhodnou alternativou v léčbě hypertenze oproti monoterapii již při zahajování farmakologické léčby s ohledem na časnější i dlouhodobou lepší kontrolu krevního tlaku, příznivější dlouhodobé ovlivnění KV rizika i celkové mortality.

Fixní kombinace tří antihypertenziv je perspektivou pro léčbu těžších forem hypertenze, kterých je v klinické praxi více než 20 %. Za nejvíce doporučovanou fixní trojkombinaci je dnes považována kombinace RAS blokátoru + diuretika + blokátoru kalciových kanálů. Nejvíce klinických dat máme pro fixní trojkombinaci založenou na perindoprilu, indapamidu a amlodipinu.

LITERATURA

1. Ceral J, Habrdová V, Voříšek V, Bima M, Pelouch R, Solař M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011;34(1):87-90.
2. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*. 2013;31(12):2455-61.
3. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Persistence with antihypertensive medication: Australia wide experience. *Med J Aust* 2008, 188, 224-227.
4. Hokyou Lee, Yuichiro Yano, So Mi Jemma Cho, Ji Eun Heo, Dong-Wook Kim, Sungha Park, Donald M. Lloyd-Jones, Hyeon Chang Kim Adherence to Antihypertensive Medication and Incident Cardiovascular Events in Young Adults With Hypertension *Hypertension*. 2021;77:1341-1349.
5. Gupta et al Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407.
6. Hess G, Hill J, Lau H et al. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. *P and T*, November 2008, Vol 33, No 11, 652-665.
7. J. Widimský, Filipovsky J, Ceral J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence, suplementum, 2018, 1-19.
8. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;374(21):2009-20.
9. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig* 2014;34:701-8.
10. Toth K a spol.: Antihypertenzní účinnost trojkombinace perindopril/indapamid plus amlodipin u hypertoniků s vysokým rizikem: výsledky studie PIANIST. *Am J Cardiovasc. Drugs* 2014, 14, 137-145.
11. J. Brguljan, I. E. Chazova, Z. Gaciong, D. Simic P. Vajer, P. Zelveian, B. Jelakovic Precious trial confirms safety and efficacy of guideline's single-pill combination strategy. *ESH/ISH meeting Glasgow 2021 eA4*.
12. Wald DS., Law M., Morris JK., et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Medicine* 2009; 122: 290-300.

Efekt aerobního a silového cvičení na zánět, endoteliální funkce a krevní tlak u hypertoniků středního věku

MUDr. Pavla Žůrková, doc. MUDr. Martin Matoulek, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN Praha

Souhrn

Hypotéza: Randomizovaná kontrolovaná studie (1) testovala vliv aerobního a silového cvičení na parametry zánětu, endoteliální funkce a 24hodinový ambulantně měřený krevní tlak (ABP) u hypertoniků středního věku. Hypotéza předpokládala, že aerobní i silové cvičení sledované parametry zlepšuje, ale aerobní cvičení bude efektivnější.

Metody: 42 hypertoniků užívajících alespoň jednu antihypertenzní medikaci (19 žen a 23 mužů mezi 30–59 lety) bylo náhodně rozděleno do 12týdenního aerobního tréninku ($n = 14$), silového tréninku ($n = 15$) a netrénující kontrolní skupiny ($n = 12$). Měření parametrů zánětu, funkce endotelu a 24hodinové ABP bylo prováděno před a po intervenci.

Výsledky: Bylo zjištěno, že aerobní i silové cvičení bylo dobře tolerováno. Obojí cvičení snížilo denní systolický krevní tlak ($-7,2 \pm 7,9$ a $-4,4 \pm 5,8$ mm Hg; $p < 0,05$) a ABP ($-5,6 \pm 6,2$ a $-3,2 \pm 6,4$ mm Hg; $p < 0,05$). Aerobní i silové cvičení zvýšilo tokem zprostředkovanou dilataci (FMD) krve brachiální arterie o $1,7 \pm 2,8$ a $1,4 \pm 2,6$ %, resp. ($7,59 \pm 3,36$ vs. $9,26 \pm 2,93$ a $7,24 \pm 3,18$ vs. $8,58 \pm 2,37$; před vs. po, $p < 0,05$). Naproti tomu, pouze aerobní cvičení snížilo markery zánětu a endotelin-1 a zvýšilo hladinu nitritů a nitrátů.

Závěr: Lékaři by měli i nadále zdůrazňovat pozitivní vliv aerobního tréninku na arteriální hypertenzi vzhledem k roli oxidu dusnatého, endotelinu-1 a nízkou hladinu zánětlivých markerů v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění. Studie však ukázala, že i odporový trénink snižuje ABP, zlepšuje funkci endotelu a měl by být doporučován hypertonikům středního věku. Výsledky také naznačují, že i když jsou pacienti na antihypertenzní medikaci, pravidelný aerobní i silový trénink jsou prospěšné pro kontrolu krevního tlaku a snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění.

Arteriální hypertenze (AH) je onemocnění s vysokou prevalencí, které úzce souvisí s patofyziologií a progresí kardiovaskulárních chorob. V poslední době je pozornost zaměřena na zkoumání vlivu zánětlivých mediátorů, kterými mohou buňky imunitního systému přispívat k rozvoji AH. Tyto buňky mohou po své aktivaci produkovat cytokiny, které vyvolávají lokální zánětlivou reakci a tím přispívají k rozvoji AH a aterosklerózy. Při již rozvinuté AH se uvolňují prozánětlivé cytokiny a chemokiny včetně TNF- α (tumor nekrotizující faktor alfa), C – reaktivního proteinu (CRP) a monocytového chemoaktivního proteinu 1 (MCP – 1), které jsou asociovány se sníženou aktivitou oxidu dusnatého (NO). Toto vede k chronickému zánětu, zvýšené agregaci trombocytů, fibroproliferaci a výraznému poškození endotelu. Endoteliální dysfunkce vede ke zvýšené expresi endotelinu-1 se známými vazokonstrikčními účinky a celkově zhoršuje schopnost endotelu dilatovat se při hemodynamické zátěži. Zhoršená FMD je pozorována u hypertoniků a je nezávislým prognostickým faktorem budoucí kardiovaskulární příhody.

Hlavním cílem antihypertenzní medikace je snížení klidového krevního tlaku kombinací farmakoterapie a úprav životního stylu. Cvičení je účinným nástrojem při léčbě sys-

témové AH a může vykazovat podobné účinky na snížení krevního tlaku jako antihypertenziva nebo mít účinek aditivní. U pacientů s hypertenzí je aerobní trénink spojen se snížením systolického krevního tlaku (SBP) o 8 mm Hg (2). Pozitivní efekt na tlak má i odporový trénink (3) a je rovněž spojen se snížením SBP, ale zdá se, že je méně účinný než aerobní trénink (2). Dostupná data prokazují přínos aerobního tréninku na zánět (4), endoteliální funkci (5) a krevní tlak (TK) (2), ale neexistuje shoda ohledně účinků odporového tréninku na tyto kardiovaskulární rizikové faktory. Chybí data o účincích odporového tréninku na krevní tlak měřený v domácích podmínkách, který je lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika než tlak měřený v ambulanci. Randomizovaná, kontrolovaná klinická studie porovnávala vlivy 12týdenního kontrolovaného aerobního tréninku a silového tréninku na zánět, funkci endotelu a ABP u hypertoniků středního věku s alespoň jedním užívaným antihypertenzivem. Ukázalo se, že jak aerobní, tak silový trénink snížil průměrný krevní tlak a zlepšil funkci endotelu, ale jen aerobní cvičení zlepšilo vazoaktivní faktory a zánět. Studie ukázala, že 12týdenní silové cvičení sníží ABP o 3 ± 6 mm Hg u pacientů užívajících jedno antihypertenzivum. Snížení tlaku nebylo signifikantní v porovnání

Tabulka 1: Ambulantní krevní tlak v reakci na 12týdenní intervenci

	Aerobní trénink		Odporové cvičení		Kontrolní skupina	
mm Hg	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
Systolický tlak ve dne	123,9 ± 10,2	116,7 ± 9,5	125,9 ± 9,1	121,5 ± 8,5	125,1 ± 8,8	127,9 ± 7,5
Diastolický tlak ve dne	74,6 ± 7,9	71,4 ± 9,7	78,7 ± 7,1	74,0 ± 6,9	75,2 ± 10,5	77,6 ± 8,2
Systolický tlak v noci	107,0 ± 10,0	105,9 ± 6,9	109,3 ± 11,3	109,3 ± 9,1	111,9 ± 12,4	112,8 ± 10,2
Diastolický tlak v noci	61,5 ± 6,7	61,6 ± 7,4	65,6 ± 8,5	64,6 ± 5,5	65,1 ± 9,7	63,7 ± 7,7
24hodinový systolický tlak	118,2 ± 9,4	112,7 ± 7,8	119,9 ± 9,8	116,7 ± 7,3	120,0 ± 7,9	121,9 ± 7,9
24hodinový diastolický tlak	70,2 ± 7,1	67,7 ± 8,3	74,0 ± 7,4	70,3 ± 4,7	71,3 ± 9,2	72,1 ± 6,6

s aerobním tréninkem (-6 ± 6 mm Hg). Ačkoliv existují jasné důkazy o snížení krevního tlaku u pacientů při aerobním tréninku (6), jen pár studií uvádí vliv samotného silového cvičení na krevní tlak v ordinacích (7) a ještě méně studií zkoumalo efekt silového tréninku při ambulantním monitorování krevního tlaku (8, 9). Toto je důležité vzhledem k tomu, že kardiovaskulární hypertenzní komplikace více korelují s hodnotou ambulantního krevního tlaku, než s hodnotou naměřenou v ordinaci (10). Stejně jako u předchozích studií (2, 6) snížil aerobní trénink průměrný denní systolický TK o -7 ± 8 , ale nesnížil noční TK. Tento výraznější účinek cvičení během dne v porovnání s nocí může být způsoben již nižší úrovní TK během spánku. Kromě toho je během noci nižší vliv sympatického nervového systému, což může přispívat k absenci vlivu cvičení (11).

Oba dva druhy cvičení zlepšily VO_2 peak a LDL cholesterol, ale jen silový trénink zvýšil svalovou sílu. Naproti tomu aerobní trénink zlepšil triacylglycerol a HDL cholesterol. Dohromady tato zlepšení vedou k vytvoření kardioprotektivního prostředí, jako zlepšení lipidového spektra, složení těla a kardiorespirační zdatnosti, což je nezávislý faktor mortality (12).

Funkce endotelu, hodnocená pomocí FMD se výrazně zlepšila jak při aerobním, tak při silovém cvičení o 1,7 %, resp. 1,4 %. Zvýšení FMD o 1 % je spojeno s poklesem kardiovaskulárních příhod o 13 % u jednotlivců se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem včetně těch jedinců se systolickou hypertenzí (13).

Aerobní trénink snižuje zánětlivou reakci (14, 15). Příznivé účinky cvičení na CRP se vyskytují nezávisle na pohlaví, věku a složení těla (16). V reakci na aerobní trénink bylo prokázáno snížení několika markerů zánětu, jako je CRP, MCP-1, VCAM-1 a LOX-1 (21). Dále dochází ke snížení signalizace chemotaxe i adhezi buněk k endotelu. Lze říci, že protizánětlivý účinek aerobního tréninku může zabránit progresi aterosklerózy (17).

Některé studie ukázaly, že silový trénink prováděný s vysokou intenzitou snižuje FMD a zvyšuje arteriální tuhost u dříve sedavých jedinců (18). Pokud se však provádí se střední intenzitou, endoteliální funkce se zlepšuje (19). Vzhledem k tomu, že silový trénink zlepšuje ABP, FMD a svalovou sílu, je vhodné doporučovat jej pacientům při edukacích ohledně životního stylu. Zvýšení fyzické zdatnosti a svalové síly je hlavní strategií pro zlepšení celkové kondice a snižuje riziko pádů (20).

LITERATURA

- Boeno FP, Ramis TR, Munhoz SV, Farinha JB, Moritz CEJ, Leal-Menezes R, Ribeiro JL, Christou DD, Reischak-Oliveira A. Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients. *J Hypertens*. 2020 Dec;38(12):2501-2509. doi:10.1097/HJH.0000000000002581.PMID:32694343.
- Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31:639 – 648.
- Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:533–553.
- You T, Arsenis NC, Disanzo BL, Lamonte MJ. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Med* 2013; 43:243 – 256.
- Pedralli ML, Eibel B, Waclawovsky G, Schaun MI, Nisa-Castro-Neto W, Umpierre D, et al. Effects of exercise training on endothelial function in individuals with hypertension: a systematic review with meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2018; 12:e65 – e75.
- Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60:653–658.
- de Sousa EC, Abrahim O, Ferreira ALL, Rodrigues RP, Alves EAC, Vieira RP. Resistance training alone reduces systolic and diastolic blood pressure in prehypertensive and hypertensive individuals: meta-analysis. *Hypertens Res* 2017; 40:927–931.
- Cardoso CG, Gomides RS, Queiroz AC, Pinto LG, Lobo SF, Tinucci T, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65:317–325.

LITERATURA – pokračování ze str. 26

9. Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, Neto SG, Eibel B, Tanaka H, Lehnen AM. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial exercise, endothelium and blood pressure. *Sci Rep* 2020; 6:7628.
10. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156 – 161.
11. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen KA, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol* 1998; 82:1236 – 1241.
12. Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, Gyntelberg F, Jensen MT. Midlife cardiorespiratory fitness and the long-term risk of mortality: 46 years of follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 987 – 995.
13. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26:631 – 640.
14. Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST, Cardoso MS, Nunes LS, Barcelos RP, et al. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Med Open* 2015; 1:19.
15. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of car- diometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e002014.
16. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and nonrandomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2017; 51:670–676.
17. Morawietz H, Duerrschmidt N, Niemann B, Galle J, Sawamura T, Holtz J. Induction of the oxLDL receptor LOX-1 by endothelin-1 in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:961 – 965.
18. Phillips SA, Das E, Wang J, Pritchard K, Gutterman DD. Resistance and aerobic exercise protects against acute endothelial impairment induced by a single exposure to hypertension during exertion. *J Appl Physiol* 2011; 110:1013 – 1020.
19. Boeno FP, Farinha JB, Ramis TR, Macedo RCO, Rodrigues-Krause J, do Nascimento Queiroz J, et al. Effects of a single session of high- and moderate-intensity resistance exercise on endothelial function of middle-aged sedentary men. *Front Physiol* 2019; 10:777.
20. Rodrigues-Krause J, Farinha JB, Ramis TR, Macedo RCO, Boeno FP, Dos Santos GC, et al. Effects of dancing compared to walking on cardiovascular risk and functional capacity of older women: a randomized controlled trial. *Exp Gerontol* 2018; 114:67 – 77.
21. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Ann Rev Med* 1994; 45:361 – 378.

Zvýšený krevní tlak v dětství představuje riziko hypertenze u dospělých: Meta-analýza

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK Praha a Dětská klinika Ludwig-Maximilianovy Univerzity Mnichov, SRN

Souhrn

Pozadí: Několik longitudinálních studií vyšetřovalo vztah mezi krevním tlakem (TK) v dětství a hypertenzí v dospělosti, ale síla vztahu nebyla vždy konzistentní. Tato studie si dala za cíl vyšetřit kvantitativně sílu asociace mezi zvýšeným TK v dětství a hypertenzí v dospělosti pacientů metodami systematického review a meta-analýzy.

Metodika: Identifikovali jsme odpovídající studie pomocí PubMed a Embase database až do 1. 11. 2019 a ručním vyhledáváním referencí ze všech nalezených studií. Všechny longitudinální studie týkající se vztahu mezi zvýšeným TK v dětství a výskytem hypertenze v dospělosti byly zahrnuty do této studie.

Výsledky: Jedenáct článků ($n = 39\,714$) bylo zahrnuto do této meta-analýzy a 5 dalších článků bylo použito do systematického review (dva poskytovaly poměr šancí bez 95% intervalu spolehlivosti CI, jeden nepoužíval standardní hranice pro zvýšený TK a dva nepožívaly standardní kritéria pro hypertenzi dospělých). Zvýšený TK v dětství (děti mezi 3–18 lety) byl signifikantně asociován s hypertenzí v dospělosti (pacienti mezi 18–57 lety) se souhrnným poměrem šancí 2,02 (95% CI 1,62–2,539). Našli jsme také, že vzestup systolického a diastolického TK o 1 standardní odchylku v dětství byl asociován s hypertenzí u dospělých (pacienti ve studiích ve věku 21–49 let) se souhrnným poměrem šancí 1,71 (95% CI 1,50–1,90) pro systolický a 1,57 (1,37–1,81) pro diastolický TK. Naše systematická review dalších pěti studií, které nesplňovaly kritéria pro meta-analýzu, také naznačovala signifikantní asociaci mezi zvýšeným TK v dětství a hypertenzí v dospělosti.

Závěr: Tato meta-analýza a systematická review prokázala signifikantní vztah mezi zvýšeným TK v dětství a hypertenzí v dospělosti. Tyto nálezy podporují opatření k zajištění normálního TK během dětství, aby se snížilo riziko hypertenze v pozdějším věku u dospělých.

Klíčová slova: dospělí, krevní tlak, děti, meta-analýza, primární hypertenze, systematická review

Summary

Objective: Several longitudinal studies have investigated the association between elevated blood pressure (BP) in childhood and hypertension in adulthood but the strength of the association has not been always consistent. This study aimed at quantitatively assessing the strength of the association between elevated BP in childhood and hypertension in adulthood based on both a meta-analysis and a systematic review.

Methods: We identified eligible studies using PubMed and Embase databases up to 1 November, 2019 and by manually searching the reference lists of all identified studies. All longitudinal studies on the association between elevated BP in childhood and hypertension in adulthood were included. Summary odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated using a random effects model in this meta-analysis.

Results: Eleven articles ($N = 39\,714$) were included in our meta-analysis and five additional articles were used for systematic review (two providing ORs without 95% CIs, one not using standard cut-offs for elevated BP in childhood, and two not using standard criteria for adult hypertension). Elevated BP in childhood (3–18 years in the included studies) was significantly associated with hypertension in adulthood (18–57 years in the included studies), with a summary OR of 2,02 (95% CI 1,62–2,53). We also found that an increase of 1 standard deviation in systolic BP and diastolic BP, respectively, in childhood (3–19 years in the included studies) was associated with hypertension in adulthood (21–49 years in the included studies), with summary ORs of 1,71 (1,50–1,95) and 1,57 (1,37–1,81). Our systematic review of the five additional articles not eligible for meta-analysis also suggested a significant association between elevated BP in childhood and hypertension in adulthood.

Conclusion: This meta-analysis and systematic review demonstrated a significant association between elevated BP in childhood and hypertension in adulthood. The findings support measures to promote healthy BP during childhood to reduce the risk of hypertension later in life.

Keywords: adults, blood pressure, children, meta-analysis, primary hypertension, systematic review

Arteriální hypertenze patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory kardiovaskulární morbidity a mortality u dospělých. Celosvětově hypertenzí trpí 25 % dospělých, v České republice jsou čísla ještě vyšší. U dětí je výskyt hypertenze řádově nižší, trpí ji 1–3 % dětí, přičemž nejčastější příčinou

jsou onemocnění ledvin, od pubertálního věku je však nejčastější formou hypertenze i u dětí primární hypertenze. Dlouhá desetiletí se spekuluje, že hypertenze u dospělých má své kořeny již v dětském věku a že tedy děti se zvýšeným TK mají vysoké riziko z hypertenze „nevyrůst“, ale naopak

si hypertenzi „přenést“ z dětství do dospělosti. Na toto téma bylo v posledních dvou desetiletích publikováno několik studií, které nepřinesly vždy konzistentní výsledky. Proto se autoři současné meta-analýzy pokusili definitivně nalézt odpověď na otázky, jestli existuje významný vztah mezi zvýšeným TK v dětství a výskytem hypertenze v dospělosti.

Autoři do své meta-analýzy a systematického review vložili celkem 15 studií na toto téma včetně velmi známých jako *Bogalusa Heart Study* nebo *Muscatine Study*. Poté podrobili všechny studie podrobné statistické analýze.

Provedenou meta-analýzou jednoznačně prokázali, že existuje statisticky vysoce významný vztah mezi zvýšeným TK v dětství a výskytem hypertenze v dospělosti. Konkrétně výsledky znamenají, že děti ve věku 3–18 let, které mají zvýšený TK, mají 2x vyšší riziko mít v dospělosti hypertenzi než děti, které mají normální TK (Obr. 1). Navíc zjistili, že i v oblasti normálního TK v dětství, každé zvýšení TK o 1 standardní odchylku (tj. TK, který z definice hypertenze u dětí není ještě zvýšený) zvyšuje riziko vzniku hypertenze v dospělosti o 60–70 % (Obr. 2).

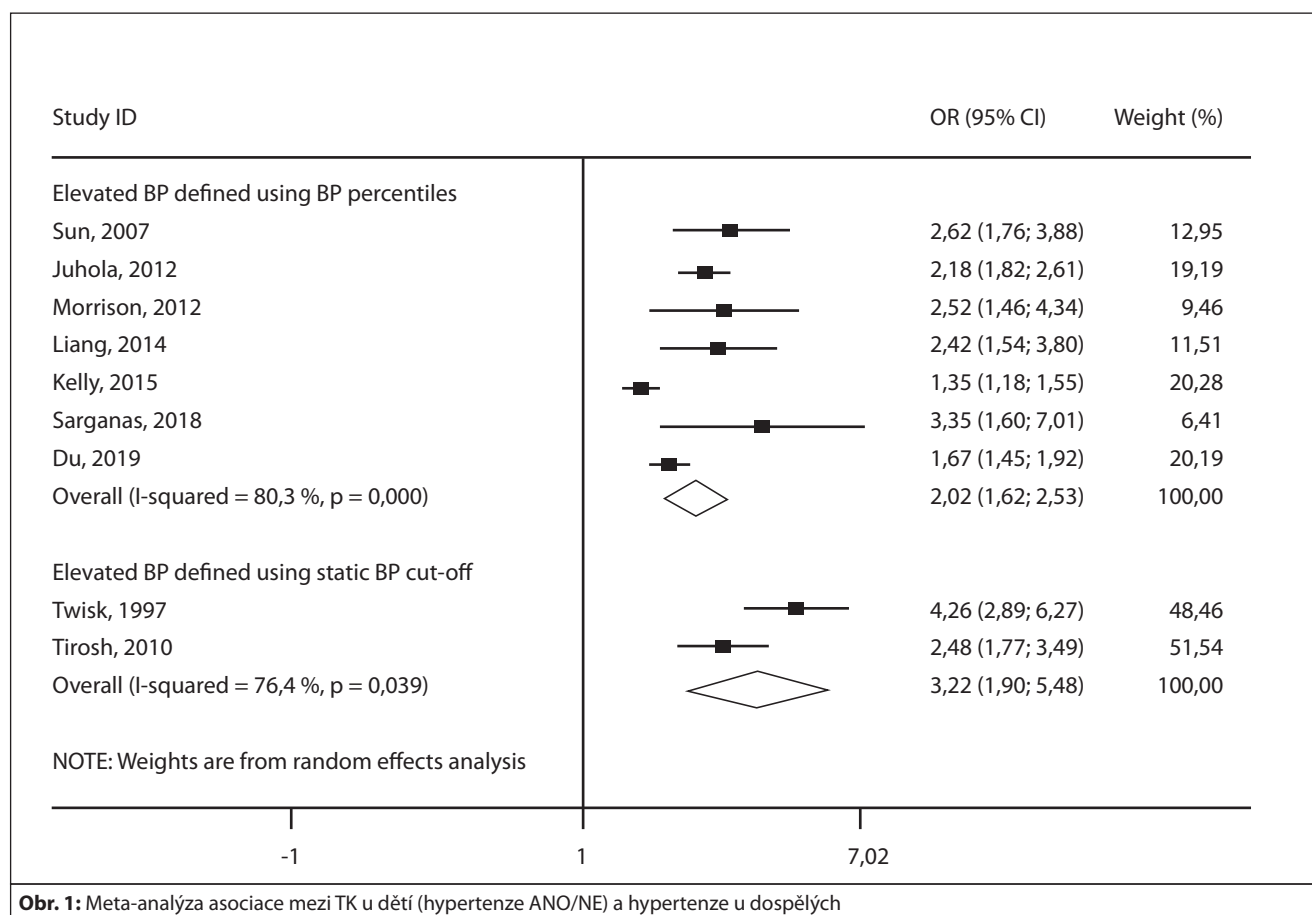
Tomuto fenoménu, kdy se jedna veličina, v našem případě TK, resp. hypertenze, „přenáší“ z dětství do dospělosti, se říká fenomén *trackingu* (z angl. *track* – dráha, kolej, pásmo, neboť veličina zůstává ve svém pásmu v průběhu života jedince). O tomto fenoménu krevního tlaku psala již v r. 2003 prof. Lurbeová, která ve svém článku napsala, že „Childhood blood pressure is a window to adult hypertension, tj. Dětský krevní tlak je okno do dospělé hypertenze“. V té době ještě žádné takové meta-analýzy neexistovaly, přesto tento fenomén popsala za základe svých dlouholetých zkušeností naprosto přesně. V této

souvislosti je třeba uvést, že se prokázalo, že zvýšený krevní tlak v dětství je spojen nejen se zvýšeným rizikem hypertenze, ale i se zvýšením kardiovaskulární mortality v dospělosti. To v praxi znamená, že hypertenzní děti mají vyšší riziko zemřít v dospělosti na kardiovaskulární příhody než děti s normálním TK.

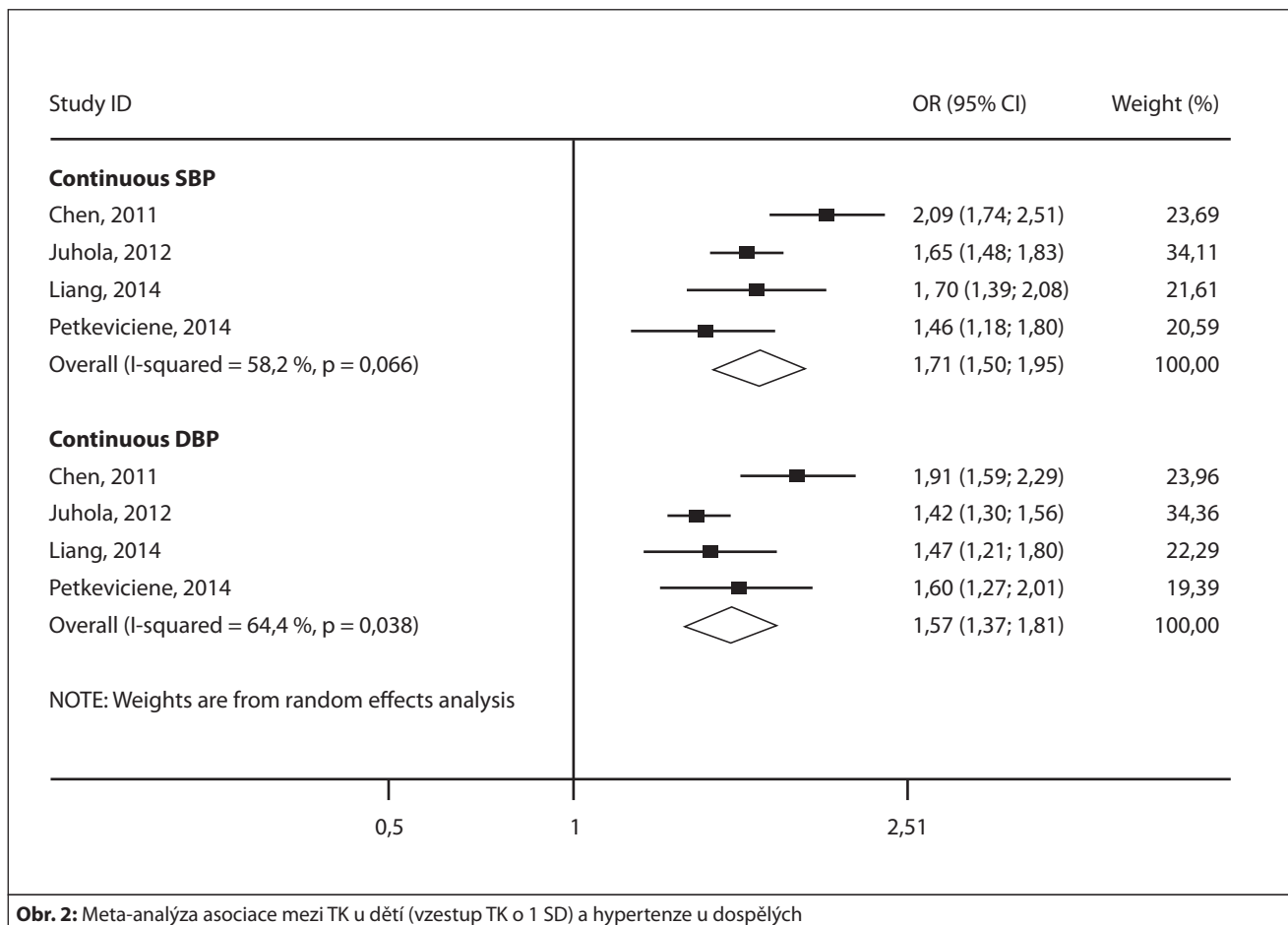
Toto zjištění má tedy závažné důsledky do možné prevence a léčby hypertenze a kardiovaskulárních chorob u dospělých. Zaprvé, pokud by se podařilo snížit (zvýšený, ale i jen nadprůměrný) TK u dětí, mohlo by to vést za jedno až dvě desetiletí ke snížení TK i v populaci dospělých. K takovému snížení TK v populaci dětí by mohla přispět pouhá opatření zdravého životního stylu jako jsou udržení normální tělesné hmotnosti, dostatečný tělesný pohyb a dieta zaměřená na přiměřený příjem soli.

Zadruhé, jednoznačné potvrzení vztahu mezi zvýšeným TK v dětství a hypertenzí v dospělosti má také diagnostické a léčebné důsledky v pediatrii, neboť potvrzuje smysluplnost skríningu a následné léčby hypertenze u dětí, které tak mohou předejít „přechodu“ hypertenze z dětství do dospělosti. Prokazuje tak nutnost vyšetřovat TK i u asymptomatických dětí, což bylo v minulosti některými americkými společnostmi zpochybňováno. Skrínink hypertenze u dětí má o to větší význam, neboť dětská hypertenze je většinou asymptomatická a kdybychom čekali s měřením TK u dětí až do doby, kdy se u dětí vyvine (těžká) symptomatická hypertenze, mnoho dětí bychom poškodili na zdraví.

Nejsilnější stránkou uvedené meta-analýzy je fakt, že zahrnuje největší počet studií i pacientů zabývajících se problematikou vztahu TK v dětském a dospělém věku. Nevýhodou je samozřejmě její observační charakter a měření TK u dětí pouze při jedné příležitosti.



Obr. 1: Meta-analýza asociace mezi TK u dětí (hypertenze ANO/NE) a hypertenze u dospělých



Obr. 2: Meta-analýza asociace mezi TK u dětí (vzestup TK o 1 SD) a hypertenze u dospělých

Závěr

Tato meta-analýza jednoznačně prokázala signifikantní vztah mezi zvýšeným TK v dětství a hypertenzí v dospělosti. Děti se zvýšeným TK mají 2x vyšší riziko být hypertoniky v dospělosti. Tím se potvrdily hypotézy, že hypertenze

dospělých má často své kořeny v dětství a existuje tedy fenomén *trackingu*. Tento jasný nález má své diagnostické a léčebné důsledky – TK se má měřit screeningově již v dětství a snížením TK u dětí by mohlo vést ke snížení výskytu hypertenze u dospělých.

LITERATURA

Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008; 117:3171-80.

Lurbe E. Childhood blood pressure: a window to adult hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:2001-3.

Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34:1887-920.

Toschke AM, Kohl L, Mansmann U, von Kries R. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. *Acta Paediatr* 2010; 99:24-9.

Yang L, Sun J, Zhao M, Liang Y, Bovet P, Xi B. Elevated blood pressure in childhood and hypertension risk in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38:2346-2355.

Yang L, Magnussen CG, Yang L, Bovet P, Xi B. Elevated Blood Pressure in Childhood or Adolescence and Cardiovascular Outcomes in Adulthood: A Systematic Review. *Hypertension*. 2020 Apr;75(4):948-955.

Co nového nás čeká v oblasti hypolipidemik?

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

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN Praha

Souhrn

Farmakologická léčba dyslipidemií (DLP) je považována za jeden z neúčinnějších preventivních i terapeutických postupů v oblasti kardiovaskulárních onemocnění. Po objevu statinů a jejich zavedení do praxe v 90. letech se zdálo, že vývoj hypolipidemik je u konce. Jediné nové molekule, ezetimibu, chyběla data z velké intervenční studie a nové léky přinášely spíše potíže (CETP inhibitory, PPAR alfa/gama agonisté) a do klinické praxe se nedostaly. Další možnosti ovlivnění dyslipidemie potřebujeme pro pacienty netolerující statiny či ezetimib a pro ty, kterým současné možnosti léčby nedostačují. K dispozici máme další perorálně podávané účinné látky (lomitapid, bempedová kyselina, deriváty omega-3 mastných kyselin) a výrazně se rozšiřuje také spektrum parenterálně podávaných hypolipidemik. K etablovaným inhibitorům PCSK9 přibývají anti-sense terapie, oligonukleotidy blokující translaci proteinu proti apolipoproteinu B, lipoproteinu (a), angiopoetinu-3. Klinickým zkoušením prošel také první zástupce nového léčebného principu používajícího sekvence malých interferujících RNA (siRNA) namířené proti PCSK9. Všechny nové terapie by měly být využitelné v kombinacích se zavedenými hypolipidemiky.

Klíčová slova: hypercholesterolemie, dyslipidemie, LDL-cholesterol, lomitapid, mipomersen, bempedová kyselina, omega-3 mastné kyseliny, PCSK9 inhibitory, volanesorsen, evinakumab, pelakarsen, inkisiran

Farmaka ovlivňující metabolismus plazmatických lipidů a lipoproteinů používáme stále častěji a stala se nezbytnou součástí medikace nejen u pacientů s anamnézou aterosklerotických cévních příhod, ale i u řady nemocných s kumulací rizikových faktorů v kontextu primární prevence. Trendy poslední doby zahrnují časnější indikaci farmakologické léčby i využití kombinací hypolipidemik k dosažení stále ambicióznějších cílových hodnot (1, 2). I přestože dnes máme účinné možnosti ke snížení hladin LDL-cholesterolu (LDL-c) o téměř 90 % při kombinaci maximální dávky statinu s ezetimibem a inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9i), k optimalizaci lipidogramu hledáme další možnosti především pro pacienty s obtížnou tolerancí „základních“ hypolipidemik a také ty, u nichž budeme řešit například elevaci lipoproteinu (a) [Lp(a)] nebo zmnožení aterogenních na triglyceridy bohatých částic. Oblast hypolipidemické farmakoterapie se velmi dynamicky vyvíjí a následující přehled poskytne základní výčet novinek, které nás v budoucnosti čekají.

Hypolipidemická léčba dneška

Snížování LDL-c je základním pilířem strategií redukce kardiovaskulárního rizika a hlavním prostředkem k dosahování cílových hodnot LDL-c zůstávají statiny. Tato léčková skupina patří k nejúspěšnějším léčivům vůbec mající nejvíce důkazů z velkých intervenčních studií a není divu, že v Česku statiny užívá více než milion nemocných. Metaanalýza statinových studií, do které bylo zařazeno 170 000 nemocných, prokazuje, že snížení LDL-c o 1 mmol/l je spojeno se snížením KV rizika o 22 % (3). Současnost použití

statinů spočívá v kombinacích s dalšími hypolipidemiky i ve formě fixních kombinací obsahujících statin s ezetimibem či fenofibrátem, velmi výhodné jsou kombinace statinů s antihypertenzivy. Všechny fixní kombinace přispějí ke zlepšení adherence nejen snížením tabletové nálože, ale i efektem násobení důvěry pacientů k léčbě při současném zahájení antihypertenzivní a hypolipidemické léčby. Adherence k léčbě hypolipidemiky je jednou z nejhorších mezi všemi lékovými skupinami, což je jistě ovlivněno negativním mediálním obrazem a zaměřením komunikace na možné negativní nežádoucí účinky léčby, nežli na její přínosy (4). Nežádoucí účinky statinů existují, ale jejich skutečný výskyt je pravděpodobně podstatně nižší, než se obecně předpokládá.

Budoucnost hypolipidemické farmakoterapie leží ve využití kombinace zavedených léčebných možností s dalšími léčivými, ať už z oblasti tzv. malých molekul podávaných perorálně nebo s parenterálně aplikovanými léčivými.

Méně běžné malé molekuly s hypolipidemickým účinkem

V následujících odstavcích probereme perorálně podávané terapie ovlivňující dyslipidemii, které nejsou (alespoň v Česku) běžně používané.

Bempedová kyselina

Mezi malé molekuly ovlivňující metabolismus plazmatických lipoproteinů patří i inhibitor ATP citrát lyázy – enzymu zodpovědného za katalýzu jednoho z kroků biosyntézy cholesterolu – bempedová kyselina. Ta zasahuje do procesu

biosyntézy cholesterolu o několik kroků dříve než statiny, které může ve svém účinku doplnit. Bempedonát je proléčivo, ke konverzi na vlastní účinnou formu potřebuje specifický enzym acyl-koenzym A syntetázu mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Tento aktivní enzym se vyskytuje výhradně v hepatocyty, a proto je účinek omezen žádoucím způsobem právě na jaterní buňku. Při podávání bempedové kyseliny se zvyšuje koncentrace kyseliny močové při kompetici aktivní látky o renální transportní mechanismy s urátem, stejný mechanismus vede k poklesu glomerulární filtrace. Bempedová kyselina se podává jedenkrát denně v uniformní dávce 180 mg (8). Testování probíhá v různých uspořádáních v posledních pěti letech a ukazuje slibné výsledky i v rizikových populacích s intolerancí statinů, kde přidání bempedonátu k ezetimibu vedlo k další redukci LDL-c o téměř 30 %. Nejvíce informací zatím přineslo roční sledování účinnosti a bezpečnosti bempedové kyseliny ve studii CLEAR (9), kde bylo sledováno více než 2 000 velmi vysoce rizikových nemocných léčených statiny. Autoři dokumentovali velmi dobrou bezpečnost a toleranci léčby bempedonátem, která vedla k dalšímu poklesu LDL-c o téměř 20 %. Vedlejší účinky jsou vyšší incidence dny, asymptomatické hyperurikemie a pokles odhadované glomerulární filtrace v aktivně léčené skupině, na druhou stranu byl zjištěn nižší výskyt poruch glukózové homeostázy. Bempedová kyselina je také testována i ve formě fixní kombinace s ezetimibem, která představuje efektivní nestatinovou možnost snižování LDL-C u osob s intolerancí či kontraindikací podávání statinu (10).

Inhibitory mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu

Inhibitory mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTTP) jsou zajímavým možným směrem ovlivnění dyslipidemie. Aktuálně je k dispozici pouze jediný zástupce – lomitapid. Hlavní úloha MTTP spočívá ve zprostředkování lipidace apolipoproteinu B a formaci chylomikronů a VLDL částic. Lomitapid je nyní schválen evropskými i severoamerickými autoritami pro léčbu homozygotů familiární hypercholesterolemie (6), jako jeden z mála hypolipidemik nepotřebuje pro uplatnění svého účinku LDL-receptor, a proto funguje i u pacientů s nulovou mutací v genu tohoto proteinu. Právě u těchto jinak velmi obtížně léčitelných nemocných klesají při použití lomitapidu koncentrace LDL-c o 50 % a koncentrace apolipoproteinu B o 55 % za současné redukce triglyceridemie až o 65 %.

Selektivní modulátory nitrojaderných PPAR alfa receptorů

Zásadnější inovací možností ovlivnění lipidového metabolismu prostřednictvím regulace funkce *peroxisomal proliferator-activated* receptorů (PPAR) jsou takzvané selektivní modulátory PPAR (SPPARM). Cílem vývoje těchto látek je zvýšení žádoucí účinnosti za současného potlačení nežádoucích reakcí agonizace ostatních subtypů PPAR (gamma, delta) s lepší tkáňovou specificitou (11). První selektivní modulátor PPARalfa – pema-fibrát (K-877) postoupil do třetí fáze klinických zkoušek. První výsledky srovnávající feno- a pema-fibrát ukazují na rozdíly v účinnosti i spektru dalších efektů, které naznačují možné budoucí využití třídy SPPARMalfa modulátorů u pacientů s inzulínovou rezistencí a nealkoholickým steatotickým jaterním onemocněním (NAFLD) [podle (12)].

Omega-3 mastné kyseliny: patří mezi hypolipidemika?

Ani omega-3 mastné kyseliny (omega-3 MK) rozhodně nepatří mezi novinky, již dlouho se diskutuje význam jejich suplementace z hlediska ovlivnění různých mechanismů aterogeneze (13). V gramových dávkách denně snižují koncentrace triglyceridů, a proto se tradičně řadí mezi hypolipidemika. Studie s omega-3 MK mají řadu nedostatků a jejich postavení v kardiologii prochází obdobími nadšení a skepse. Novou vlnu zájmu o ně spustila publikace výsledků studie REDUCE-IT (14). Studie zařadila 8 179 velmi vysoce rizikových osob (více než 70 % s anamnézou KV onemocnění, 60 % diabetiků) s vyšší hladinou triglyceridů (medián jejich koncentrace při zahájení byl 2,44 mmol/l). Jako zástupce omega-3 MK byl použit etyl ester EPA (E-EPA, eikosapent etyl) – vysoce purifikovaný derivát EPA s lepší biologickou dostupností ve velmi vysoké dávce (4 gramy denně rozdělené do dvou dávek). Relativní riziko primárního sledovaného cíle (KV úmrtí, IM, CMP, revaskularizace, NAP) bylo ve srovnání s placebem sníženo o 25 % (KV příhoda se vyskytla u 17,2 % aktivně léčených a 22 % pacientů užívajících placebo). Sekundární léčebný cíl (KV úmrtí, IM, CMP) léčba E-EPA redukovala o 26 %. Jednotlivé složky hodnocených cílových ukazatelů se rovněž při léčbě aktivní léčbou dařilo příznivě ovlivnit. Stran léčby omega-3 MK se v souhlase s úrovní (a rozporuplností) důkazů v doporučených postupech můžeme dočíst, že jejich podávání je bezpečné a jistě má být zváženo (v dávkách 3–4 g denně) u osob s významnou hypertriglyceridemií (15).

„Biologická“ léčba dyslipidemií

Hypolipidemická farmakoterapie dneška testuje často dosud neprobádané možnosti ovlivnění metabolických cest využívající různé principy cílených terapií. Patří mezi ně antisense oligonukleotidy, malé interferující fragmenty RNA a již zavedené monoklonální protilátky.

Antisense terapie k ovlivnění hladin aterogenních lipoproteinů

Antisense postupy využívají inhibice translace proteinů důležitých pro produkci aterogenních lipoproteinových částic. Principem je příprava oligonukleotidů komplementárních k úsekům přirozeně se vyskytující mRNA, např. pro apolipoprotein B nebo apolipoprotein (a). V zásadě však lze tímto způsobem cílit na jakoukoli bílkovinu vystupující v metabolismu plazmatických lipidů a tak je modifikovat. Takto uměle připravené oligonukleotidy se pak na principu párování RNA bází „nalepí“ na přirozenou mRNA, a zabrání translaci proteinu. Oligonukleotidy se podávají parentálně, většinou subkutánně v nejméně několikátýdenních intervalech (17).

První reprezentant tohoto přístupu je mipomersen – antisense oligonukleotid snižující produkci apolipoproteinu B. Jak dokumentovaly studie na nemocných s familiární hypercholesterolemií, může tato nová terapeutická možnost přinést léčeným jedincům další pokles koncentrací aterogenních lipidů o 50 % (18). Mipomersen je registrován a používán v USA pro terapii homozygotů familiární hypercholesterolemie, v Evropě jeho uvedení do klinické praxe nepovolila Evropská léková agentura pro relativně vyšší výskyt nežádoucích účinků (zejména nežádoucí reakce v místě vpichu).

Antisense přístup aktuálně prochází testováním i v dalších oblastech lipidologie. Do pokročilé fáze klinického výzkumu postoupil oligonukleotid (pelacarsen) blokující translaci apo-proteinu (a) a snižující koncentraci apolipoproteinu (a) až o 80 %, což je efekt srovnatelný s extrakorporální eliminací Lp(a) pomocí lipoproteinové aferézy (19). Podobně zajímavé výsledky nabízí i antisense terapie zaměřené proti apoproteinu CIII, důležitému blokátoru funkce lipoproteinové lipázy. Jeho inhibice zlepšuje clearance aterogenních na triglyceridy bohatých remnantních částic a vede k významným změnám triglyceridemie i modifikaci dalších lipoproteinových parametrů. Volanesorsen prošel prvními klinickými testy úspěšně: jeho podávání u pacientů s (velmi vzácnou) familiární chylomikronemií snižovalo koncentraci triglyceridů o 75 % při podání 1x týdně sukutánně (21). Volanesorsen je první antisense terapií schválenou Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro použití právě u pacientů s familiární chylomikronemií.

Malé interferující RNA oligonukleotidy

Odlišný princip než antisense terapie se uplatňuje i v případě použití tzv. *small interfering RNA (siRNA)*. Jde o sekvence dvoušroubovice RNA schopné inhibovat nitrobuněčnou expresi genů specificky podle použité sekvence nukleotidů. Tento princip využívá terapie inkisiranem – specifickým fragmentem RNA interferujícím s mRNA PCSK9 proteinu. Inkisiran (Leqvio) byl schválen k léčbě na základě výsledků klinického výzkumného programu ORION, ve kterém bylo sledováno více než 3 600 pacientů (22, 23). Zde byla dokumentovaná redukce koncentrace LDL-c ve větvi léčené inkisiranem přibližně o 50 % více než v placebové větvi. Nežádoucí účinky byly obecně podobné ve skupinách zahrnujících placebo a aktivní léčbu s výjimkou mírně vyšší incidence reakce v místě vpichu u pacientů s aktivní léčbou, tyto byly obecně mírné a krátkodobé. Inovativní mechanismus účinku umožňující velmi dlouhý dávkovací interval představuje zcela novou modalitu v léčbě dyslipidemie. Jednoduchá subkutánní aplikace a dosud pozorovaný velmi příznivý bezpečnostní profil charakterizovaný výskytem nežádoucích účinků na úrovni placebo vedou k předpokladu, že terapie bude vítanou alternativou ke stávajícím možnostem. Definitivní důkaz, jímž se inkisiran zařadí po bok etablovaných inhibitorů PCSK9 s prokázaným příznivým vlivem na výskyt cévních příhod, poskytne studie ORION 4. Tou prochází více než 15 000 pacientů s vysokým KV rizikem. Její výsledky čekáme v roce 2024.

Monoklonální protilátky v léčbě dyslipidemií

Inhibitory proprotein-konvertázy subtilisin-kexin 9

Inhibitory proprotein-konvertázy subtilisin-kexin 9 jsou v současnosti nejdynamičtěji se vyvíjející třídou hypolipidemik, která využívá principu blokády relativně nedávno objeveného proteinu – proprotein-konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9), jehož hlavní funkcí je regulace exprese receptoru pro LDL-cholesterol. PCSK9 tvoří komplex s LDL receptorem, který je po navázání LDL částice vtažen do cytoplazmy. Vazba PCSK9 na LDL receptor mění jeho konformaci a znemožní uvolnění LDL částice z receptoru, celý komplex LDL receptor + LDL částice + PCSK9 tak podléhá degradaci v lysozomu. Tímto mechanismem PCSK9 brání recyklaci LDL receptoru a jeho zpětnému vystavení na plazmatické membráně. Bez přítomnosti PCSK9 může

LDL-receptorový protein za dobu své životnosti takto recirkulovat až 150krát. Je-li aktivita PCSK9 zvýšená, počet receptorů klesá a koncentrace LDL-c v plazmě stoupá, v případě snížení aktivity PCSK9 nastává děj přesně opačný. Toho využívá terapeutická inhibice PCSK9 pomocí monoklonálních protilátek. Do klinické praxe se dostaly dvě plně humánní protilátky proti PCSK9 – alirokumab (PRALUENT v dávce 75–150 mg/2 týdny nebo 300 mg/4 týdny, Sanofi-Aventis) a evolokumab (REPATHA v dávce 140 mg/2 týdny nebo 420 mg/4 týdny, Amgen) ve formě subkutánních injekcí. Účinky inhibitorů PCSK9 na lipidové spektrum jsou výrazné a uniformní napříč populacemi – hladinu LDL-c snižují průměrně o 50–60 %, triglyceridy o 8–20 % a celkový cholesterol o 25–40 %, HDL-cholesterol zvyšují o asi 5–9 %. Jako jediné dostupné hypolipidemikum příznivě ovlivňují také hladinu lipoproteinu (a) (pokles o 20–30 %). U pacientů s obtížně léčitelnou familiární hypercholesterolemií umožňují dosažení cílových hodnot LDL-c u více než 80 % nemocných (24). Dokumentace obou PCSK9 inhibitorů v době uvedení do klinické praxe je kompletní – pro oba zástupce máme výsledky morbiditně-mortalitní studie a tedy přesvědčivě dokumentovaný výrazný pokles rizika aterosklerotických komplikací spolu s redukcí koncentrace LDL-c (25, 26). Zcela zásadní bylo také potvrzení předpokladu, že dosažení velmi nízkých koncentrací LDL-cholesterolu vyústí v další pokles výskytu cévních příhod. I během relativně krátké doby trvání studií se riziko primárního sledovaného cíle obou studií snížilo o shodných 15 %. I ostatní sledované parametry kardiovaskulární nemoci se zlepšovaly a celkový efekt inhibitorů PCSK9 v obou sledováních můžeme hodnotit jako pozitivní, přičemž četnost výskytu nežádoucích účinků byla srovnatelná s placebem.

Inhibitory PCSK9 poprvé v historii umožňují redukci LDL-c do úrovně pod 0,5 mmol/l a zkušenosti s takto nízkými koncentracemi sérových lipidů máme velmi omezené. I proto sledujeme výskyt možných „nečekaných“ reakcí v průběhu léčby velmi bedlivě. Zatím výsledky klinických studií i klinická praxe s více než 3letým použitím PCSK9i nepřinesly žádné bezpečnostní signály.

Oba výše komentované inhibitory PCSK9 (alirokumab a evolokumab) byly již v roce 2015 schváleny lékovými autoritami a registrovány v indikaci léčby dospělých nemocných s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií.

Monoklonální protilátka proti ANGPTL3

Angiopoetin like 3 (ANGPTL3) je protein uplatňující se jako inhibitor lipoproteinové i endoteliální lipázy. U osob s geneticky podmíněným snížením jeho koncentrace byly pozorovány nízké koncentrace LDL-c i triglyceridů. Toho využívá terapeutický přístup založený na podávání monoklonálních protilátek proti ANGPTL3 – evinakumabu – ve formě intravenózních infuzí v měsíčních intervalech. Evinakumab urychluje katabolismus prekurzorů LDL částic (zejména VLDL částic) a také lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL). Mechanismus vedoucí k redukcí LDL-c není jednoznačně popsán, v každém případě (podobně jako lomitapid) nepotřebuje ke svému účinku LDL-receptor (28). Testování evinakumabu proběhlo u nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie ve studii ELIPSE a průměrný pokles hladiny LDL-c byl ve 24. týdně

sledování 47 %, u pacientů v nulovou mutací v genu pro LDL-receptor (tedy s praktickou absencí LDL-receptorů) o 43 % (29). Evinakumab byl schválen lékovými autoritami k použití u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie jako další terapeutická možnost pod názvem Evkeeza.

Další proteinové terapie k ovlivnění dyslipidemie

Principy biotechnologií lze využít samozřejmě i v širším kontextu intervence metabolických odchylek. Příkladem mohou být data o využití podávání syntetického analoga proteinu FGF21 (*fibroblast growth factor 21*), který působí jako regulátor energetického, glukózového i lipidového metabolismu. Subkutánní aplikace 3 až 20 mg syntetického analoga tohoto proteinu s kódem LY2405319 u 47 dia-

betiků 2. typu po dobu jednoho měsíce vedla k poklesům LDL-cholesterolu o 20–30 %, zvýšení HDL-c o 15–20 % a snížení triglyceridemie o 44 % (30). Navíc byly příznivě a v závislosti na dávce ovlivněny další laboratorní ukazatele i tělesná hmotnost.

Závěr

Léčebných možností přibývá ve všech odvětvích medicíny a „lipidologie“ není výjimkou. Nečekáme, že se objeví nové statiny – hypolipidemika s prakticky univerzální účinností – ale nové lipidy modifikující terapie jistě potřebujeme a v rámci rozvoje personalizované medicíny se pro všechny najde uplatnění.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

LITERATURA

- Vrablík M, Piňha J, Blaha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Atheroreview* 2019, 4(3): 126–137.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. PubMed PMID: 31504418. Epub 2019/09/11.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267–78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1. Epub 2005 Sep 27.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016 Mar 14;37(11):908–916. doi: 10.1093/eurheartj/ehv641. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26643266.
- Herrett E, Williamson E, Brack K et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021 Feb 24;372:n135. doi: 10.1136/bmj.n135. PMID: 33627334; PMCID: PMC7903384.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators, 2013. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond. Engl*. 381, 40–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0).
- Blaha V, Vrablík M, Soška V et al. Terapie léčiv s obsahem účinné látky lomitapid u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie: stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu. *AtheroRev* 2020; 5(2): 76–82.
- Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016 Oct;18(10):61
- Laufs U, Banach M, Mancini GBJ. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019 Apr 2;8(7):e011662.
- Khan SU, Michos ED. Bempedoic acid and ezetimibe - better together. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jul 16;2047487319864672. doi: 10.1177/2047487319864672.
- Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMa) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential : A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 4;18(1):71.
- Ishibashi S, Arai H, Yokote K et al; K-877 Study Group. Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin Lipidol*. 2018 Jan - Feb;12(1):173–184.
- Vrablík M, Prusíková M, Šnejdrová M, Zlatohlávek L. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease risk: do we understand the relationship? *Physiol Res*. 2009;58 Suppl 1:S19–26.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11–22.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999–3058.
- Nicholls SJ, Lincoff M, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;Nov 15:
- Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Sep 1;23(9):1011–25.
- Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: A Safe and Effective Antisense Therapy Adjunct to Statins in Patients With Hypercholesterolemia. *Cardiol Rev* 2012; 20:90–95.
- Vogt A. Lipoprotein(a)-antisense therapy. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019 Apr;14(Suppl 1):51–56.
- Assessing the impact of lipoprotein (a) lowering with TQJ230 on major cardiovascular events in patients with CVD—full text view—ClinicalTrials.gov [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>
- Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2018 Dec;54(12):721–735.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197277.
- Lipinski MJ, Escarcega RO, Lhermusier T et al. The impact of PCSK9 Inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. Abstract 19342, AHA Scientific Sessions, Orlando, USA
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500– 1509.

LITERATURA – pokračování ze str. 34

26. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097-2107.
27. Češka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k preskripci PCSK9 inhibitorů. *Vnitr Lek.* 2019;64(12):1131-1136.
28. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Jul 20;377(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1612790. Epub 2017 May 24. (PubMed ID 28538136)
29. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711-20.
30. Gaich G, Chien JY, Hu F et al. The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism* 2013; 18, 333–340.

Dyslipidemie u žen s gestačním diabetem

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologie, revmatologie a endokrinologie, FN Olomouc

Souhrn

V tomto článku shrnujeme současné poznatky o změnách lipidového metabolismu v průběhu těhotenství se zvláštním zaměřením na gestační diabetes (GDM). U fyziologického těhotenství dochází v plazmě k vzestupu hladin plazmatického cholesterolu, triglyceridů a HDL-cholesterolu, aterogenní index (LDL-cholesterol / HDL-cholesterol) zůstává neměnný. Ve srovnání se zdravými ženami mají ženy s GDM více vyjádřeny projevy smíšené dyslipidémie – zvýšené hladiny triglyceridů, změny v koncentraci cholesterolu a lipoproteinů ve smyslu posunu k malým denzním LDL-částicím. Toto je typické i pro další onemocnění spojená s inzulinorezistencí. Dyslipidémie, obzvláště hypertriglyceridémie, je považována za klíčový faktor rozvoje fetální makrosomie. Z tohoto důvodu by stanovení lipidogramu v těhotenství pacientek s GDM bylo užitečné k predikci výsledku vývoje plodu. Dyslipidémie u pacientek s GDM je proaterogenní a potenciálně škodlivá pro plod a proto by měla být pečlivě monitorována.

Klíčová slova: plazmatické lipidy, dyslipidémie v těhotenství, triglyceridy, těhotenství, gestační diabetes, inzulinorezistence

Abstract

We review current knowledge on lipid metabolism changes during pregnancy with special focus on changes in gestational diabetes. In physiological pregnancy, total plasma cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol level rises, the atherogenic index (LDL-cholesterol / HDL-cholesterol) remains unchanged. Compared with healthy women, women with GDM show more pronounced signs of mixed dyslipidaemia – increased levels of triglyceride, changes in cholesterol and lipoprotein concentrations with a shift towards greater small dense LDL subfractions, which is typical for insulin resistance states. Dyslipidaemia, particularly hypertriglyceridemia, is thought to be one of the key drivers of foetal macrosomia and that is why measurements of plasma lipids may be valuable in detecting the metabolic abnormality in GDM and in predicting foetal outcome. Dyslipidaemia in GDM is seen as proatherogenic and potentially harmful for the baby and therefore it should be monitored more carefully.

Key words: plasma lipids, gestational dyslipidaemia, triglycerides, pregnancy, gestational diabetes, insulin resistance

Úvod

Insulinová rezistence v těhotenství vede k metabolickým změnám podobným jako u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. U diabetu 2. typu nalézáme obvykle snížené hodnoty HDL-cholesterolu, zvýšené hladiny triglyceridů (TG) a změny v LDL-cholesterolu. Tyto změny představují významný aterogenní rizikový faktor a jsou také přítomny u gestačního diabetu (GDM). GDM je stav inzulinové rezistence a u žen, kterým i po porodu zůstane přírůstek hmotnosti z těhotenství, nedojde po porodu ke zlepšení senzitivity k inzulínu (1).

Ženy s normální tolerancí glukózy před těhotenstvím, které v těhotenství rozvinou GDM, měly pravděpodobně již před otěhotněním subklinickou metabolickou dysfunkci (2). Tyto ženy pak nejsou schopny se v těhotenství adaptovat a dochází k rozvoji glukózové intolerance (3). Také v normálním těhotenství dochází k 60procentnímu poklesu inzulinové senzitivity (fyziologická inzulinová rezistence); proto u žen se subklinickou metabolickou dysfunkcí dochází k rozvoji gestačního diabetu (1). Navíc se ukázalo, že ženy, u kterých dojde k rozvoji GDM, mají menší velikost LDL částic, nižší

koncentrace HDL cholesterolu a vyšší koncentrace malých denzních LDL částic již před těhotenstvím. Tyto parametry jsou asociovány s následným rozvojem GDM nezávisle na jiných známých rizikových faktorech (jako je body mass index, nárůst hmotnosti před těhotenstvím, věk, inzulinová rezistence, výskyt diabetu v rodině) (4).

Mírné formy dyslipidémie jsou během těhotenství běžné, může ale dojít k rozvoji výrazné dyslipidémie. V těchto případech se většinou jedná o genetickou abnormitu (např. deficit lipoproteinové lipázy, apo E3/3 genotyp, dysbetalipoproteinémie). U takovýchto genetických odchylek se dyslipidémie rozvíjí v případě, že je přítomen nějaký vyvolávající moment, jako je například těhotenství (5).

Změny v mateřském metabolismu mohou hrát klíčovou roli v pozdějším životě dítěte (6). Byla zjištěna pozitivní korelace mezi koncentrací triglyceridů u matky a LGA (*large-for-gestational-age*) u dětí nezávisle na dlouhodobé kontrole glykémie (7, 8). Navíc, těhotné ženy s dyslipidemií mají také vyšší indicenci preeklapsie, cholestázy a retardace fetálního růstu (9).

Změny v lipidogramu u normálního těhotenství a u těhotenství s GDM

V průběhu těhotenství dochází ke změně metabolismu lipoproteinů v játrech a tukové tkáni, čímž se mění koncentrace mastných kyselin, triglyceridů (TG), cholesterolu a fosfolipidů. Po iniciální fázi trvající prvních 8 týdnů těhotenství dochází k stálému nárůstu hladin lipoproteinů a zvláště hladin TG (3, 10).

Kokkou prokázal ve své studii vyšší hodnoty sérových TG a nižší hodnoty LDL cholesterolu u pacientek s GDM než u zdravých kontrol v třetím trimestru (11). Koncentrace celkového cholesterolu, HDL cholesterolu a apolipoproteinů se nelišila u žen s/bez GDM v těhotenství. Po těhotenství došlo k poklesu všech měřených lipidových parametrů (kromě LDL cholesterolu) v obou skupinách. LDL poklesl po těhotenství u zdravých žen, ale ne u žen s GDM (11). Další studie prokázaly nárůst koncentrací plazmatických TG a VLDL (*very-low-density lipoprotein*), ale bez rozdílu v koncentracích cholesterolu při srovnání žen s/bez GDM (12, 13, 14, 15). Také ve studii provedené Metzgerem a spolupracovníky byly zjištěny nižší hodnoty sérového LDL cholesterolu u žen s GDM ve srovnání s kontrolami (16). Nicméně jiné studie rozdíl mezi sérovými lipidy, lipoproteiny a apolipoproteiny u těhotných žen s GDM a bez GDM nepotvrdily (17, 18). U všech žen byl pozorován vzestup koncentrace TG a také obsahu TG ve VLDL, LDL a HDL částicích. Tyto hodnoty stoupaly v průběhu těhotenství a poklesly po porodu (17). Hladiny celkového cholesterolu, VLDL, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu stoupaly obdobně, ale jejich vzestup byl méně výrazný a také pokles po porodu byl pomalejší, než tomu bylo u hladiny TG (17). Bylo pozorováno obohacení lipoproteinových částic (VLDL, LDL, HDL) triglyceridy a vzestup volných mastných kyselin a beta-hydroxybutyrátu v těhotenství (17). Obdobně také Toescu nenalezl signifikantní rozdíl mezi ženami bez a s GDM, přestože celkový cholesterol i TG stoupaly progresivně celé těhotenství. V kontrastu s výše citovanými studiemi tito autoři naměřili vyšší hladiny LDL cholesterolu u pacientek s diabetem v každém trimestru ve srovnání s pacientkami bez GDM. Koncentrace TG také signifikantně stoupaly, zejména v druhém trimestru u žen s GDM (19) a v třetím trimestru již dosahovaly TG 2,5 až 2,7násobek hladin zdravých netěhotných kontrol (20, 21). Hypertriglyceridémie se tedy vyskytuje u žen s GDM dříve než u žen bez GDM (19).

Obdobně také koncentrace HDL a ApoAI signifikantně stoupá v průběhu těhotenství s maximem vzestupu v druhém trimestru (20) a poté již klesá (10, 15). Ženy s GDM mají nižší hladiny HDL cholesterolu v průběhu těhotenství ve srovnání se ženami bez GDM (13, 14, 15).

Jak jsme ukázali, některé studie našly rozdíly mezi hladinami lipidů u zdravých těhotných ve srovnání s pacientkami s GDM, ale jiné studie žádný rozdíl nenalezly. Přestože data nejsou zcela konzistentní, většina studií pozorovala vyšší hladiny TG v průběhu všech trimestrů gravidity pacientek s GDM. Velká meta-analýza 60 studií ukázala, že hladiny TG jsou signifikantně zvýšeny (v prvním, druhém i třetím trimestru) zatímco hladiny HDL cholesterolu jsou nižší (v druhém a třetím trimestru těhotenství) u žen s GDM ve srovnání se zdravými těhotnými (2). Nebyl pozorován rozdíl v hladině celkového i LDL cholesterolu při srovnání žen s GDM a žen bez inzulinorezistence (2). Rozdílné výsled-

ky zmiňovaných studií můžou být vysvětleny hypotézou O'Malley a jeho spolupracovníků, podle kterých je asociace mezi GDM a dyslipidemií zprostředkována obezitou matky. Zjistili, že po adjustaci na BMI (obezitu), byl trend ke zvýšení hladiny TG pozorován pouze u obezných žen (14).

Metabolismus lipidů v průběhu těhotenství

Příčiny vedoucí ke změně metabolismu lipidů

Změny lipidového metabolismu v průběhu těhotenství jsou důležité pro akumulaci tukových zásob matky v počátku a v průběhu těhotenství a k urychlení mobilizace tuku na konci těhotenství (3). Anabolická fáze v začátku těhotenství podporuje lipogenezi a ukládání tuků v přípravě na rychlý růst plodu na konci těhotenství (19). Depozice tuků a inhibice lipolýzy jsou podporovány zvýšenými hladinami estrogenů, progesteronu a inzulínu (3). Placenta používá cholesterol k syntéze steroidů a mastné kyseliny jsou využity k oxidaci a k tvorbě buněčných membrán (3). V pozdní fázi těhotenství koresponduje vzestup plazmatických mastných kyselin a glycerolu s mobilizací tukových zásob. Tento přesmyk z anabolického na katabolický stav umožňuje využití lipidů jako zdroje energie, zatímco jsou glukóza a aminokyseliny zachovány pro plod (3).

Změny v koncentracích TG a VLDL

Jak již bylo zmíněno výše, v průběhu těhotenství stoupají zvláště hladiny TG, ale také cholesterolu a apolipoproteinu B (20). Hladiny TG v plazmě stoupají významně, zatímco fosfolipidy a cholesterol méně – hladiny cholesterolu se zvyšují o 50 %, zatímco hladiny TG stoupají 2–4x ve srovnání se zdravými těhotenstvími (5). Změny v hladinách lipidů jsou shrnuty v *Tabulce 1* a metabolismus lipidů je prezentován na *Obr. 1*. Vzestup hladiny TG je dán vzestupem koncentrace estrogenů a nárůstem inzulinové rezistence. Estrogeny zvyšují syntézu VLDL částic a snižují aktivitu jaterní lipázy (22). To vede k výraznější lipolýze a zvýšenému vstupu mastných kyselin do jater, což podporuje syntézu velkých VLDL částic a dochází k vzestupu koncentrace TG (5). Mezi hladinami TG a estrogeny je silná korelace a tak se zdá, že estrogeny jsou primárně zodpovědné za hyperlipidémii (20). U žen s GDM vede zvýšená inzulinová rezistence k výraznějšímu vzestupu koncentrace TG (12, 16).

Z důvodu snížení aktivity lipoproteinové lipázy (LPL) (5) a také jaterní lipázy (23) zůstávají částice VLDL v plazmě déle. LPL je přítomna v cévách mimojaterních tkání a katalyzuje hydrolýzu TG přítomných ve VLDL částicích a jejich následnou konverzi na lipoproteiny se střední hustotou (IDL) a LDL. LPL je tedy klíčovým enzymem v kaskádě VLDL-IDL-LDL (23). Aktivita LPL i jaterní lipázy jsou v těhotenství snižované, přičemž toto snížení je výraznější u jaterní lipázy (23). Alvares ukázal, že k signifikantnímu snížení aktivity LPL dochází až v třetím trimestru

Tabulka 1: Změny v lipidogramu v průběhu těhotenství u GDM (19)

↑ celkový cholesterol
↑↑ triglyceridy a VLDL částice
↔ LDL cholesterol, ↑ malé denzní LDL částice
↑ HDL2 částice, ↓ HDL3 částice
VLDL = very-low-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein, HDL = high-density lipoprotein; ↑ zvýšen, ↑↑ výrazně zvýšen, ↔ beze změny, ↓ snížen

těhotenství, zatímco aktivita jaterní lipázy byla snížena již v prvním trimestru a dále se snižovala v druhém a třetím trimestru ve srovnání s hladinami po porodu (23). Produkce VLDL je také zvýrazněná díky zvýšené aktivitě hormon senzitivní lipázy v tukové tkáni, čímž je následně posílena produkce VLDL v játrech (5).

Poměr mezi triglyceridy a cholesterolem zůstává ve VLDL částicích stabilní i přes signifikantní vzestup poměru triglyceridů a cholesterolu jak v LDL (358% změna ve srovnání hodnot po porodu a ve třetím trimestru) tak HDL (241% změna ve srovnání hodnot po porodu a ve třetím trimestru) částicích v průběhu těhotenství (23). Specifické obohacení VLDL triglyceridy vyžaduje CETP (*cholesterol ester transfer protein*) zprostředkovaný transfer triglyceridů z lipoproteinů bohatých na TG do lipoproteinů s vyšší denzitou. Aktivita CETP je vyšší u těhotných žen, zejména pak v druhém trimestru (23). Toto koresponduje s vyšším obsahem triglyceridů v LDL a HDL částicích.

Změny v HDL cholesterolu

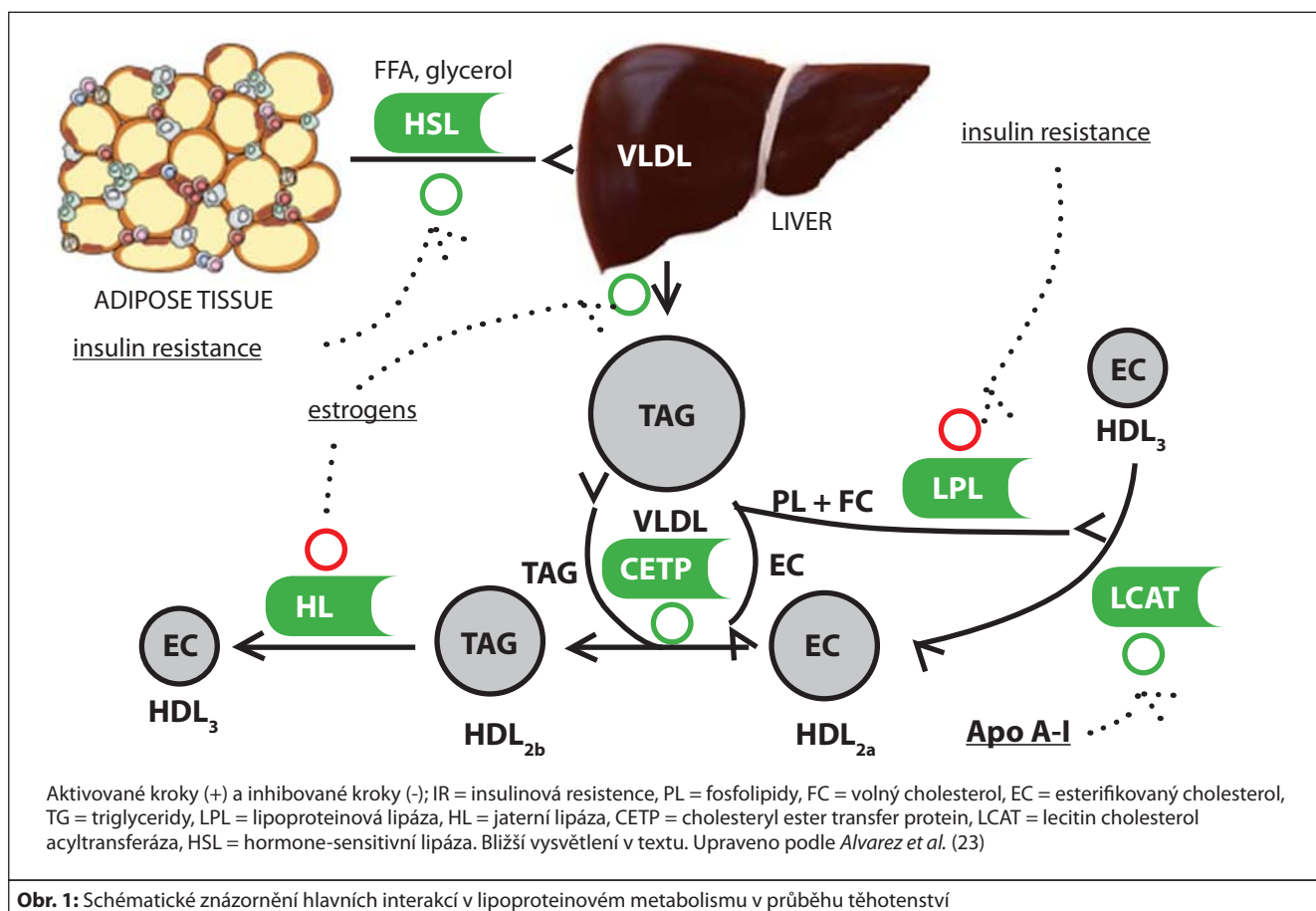
Jak již bylo zmíněno, koncentrace HDL cholesterolu se signifikantně zvyšují v průběhu těhotenství (10), s vrcholem vzestupu v polovině těhotenství (22), přičemž ženy s GDM mají nižší hodnoty HDL cholesterolu ve srovnání s ženami bez GDM (13, 14, 15). Významnější (a podobná změnám popsaným u LDL cholesterolu) je změna HDL subfrakcí; dochází k signifikantnímu vzestupu HDL cholesterolu a HDL2 částic (20). HDL dostává některé povrchové komponenty z VLDL částic a tak se konvertují na lipidy chudé HDL3 částice na méně denzní, na lipidy bohatší HDL2 částice. Dalším faktorem vedoucím k vzniku HDL2 čás-

tic je zvýšená aktivita lecithin:cholesterol acyltransferázy (LCAT) v těhotenství (23).

Vzestup hladiny HDL cholesterolu v první polovině těhotenství může být dán také estrogeny (22), o kterých je známo, že zvyšují HDL cholesterol a stimulují syntézu apoA1 v játrech (20). V druhé polovině těhotenství jsou hladiny HDL cholesterolu primárně kontrolovány inzulinem, jehož koncentrace stoupá (22), a také progesteronem (20). Hladiny progesteronu negativně korelují s HDL cholestrolem, což může do značné míry vysvětlovat pokles HDL cholesterolu ke konci těhotenství (20).

Změny v LDL cholesterolu

V těhotenství dochází k vzestupu TG a zároveň ke změnám v koncentraci LDL cholesterolu, i když není zcela jasné, zda celková koncentrace cholesterolu stoupá či klesá. Akumulace VLDL by mohla vést také k akumulaci LDL částic (19) díky akcelerované konverzi VLDL na lipoproteiny o vyšší denzitě (23). Nicméně ne všechny studie potvrdily vzestup sérového LDL cholesterolu, naopak některé poukázaly na nižší hladiny LDL cholesterolu u žen s GDM. Podle *Howarda* dochází k rychlejšímu odstraňování VLDL částic, což vede ke snížené produkci LDL (24). Celkový pool LDL částic může být dále snížen vlivem estrogenů na katabolismus LDL (25). Přestože není zcela jasné, zda LDL cholesterol klesá či stoupá, jako důležitější se jeví změna v typech LDL částic (20). Ve studii u zdravých těhotných žen byl pozorován posun směrem k menším LDL částicím již na začátku těhotenství (10). Na konci těhotenství již dominovaly malé denzní LDL částice. Tato převaha malých denzních LDL částic je inverzně asociována s koncentrací TG (10, 20).



Změny v LDL částicích byly potvrzeny *Belo a spolupracovníky*, kteří zjistili signifikantní pokles ve vzestupu a průměrné velikosti LDL částic v průběhu těhotenství (10). Vzestup VLDL podporuje obohacení LDL částic triglyceridy; následná hydrolýza triglyceridů v LDL vede k remodelaci směrem k menším denznějším částicím (10). Navíc mají malé denzní LDL částice tvořené v těhotenství menší clearance, a proto se v plazmě v průběhu těhotenství kumulují (20). Změny v LDL částicích jsou velmi podobné těm popsaným u diabetes mellitus 2. typu, kde je popsáno větší množství malých denzních LDL částic a snížený počet molekul esterů cholesterolu na jednu částici (26). Ženy s diabetem již před těhotenstvím mají vyšší hladiny LDL již v prvním trimestru a hladiny LDL stoupají progresivněji v průběhu těhotenství ve srovnání s ženami bez diabetu (19).

Důsledky těhotenské dyslipidémie

Těhotenství žen s GDM je spojeno se smíšenou dyslipidémií s majoritním zvýšením koncentrace TG a posunem směrem s malým denzním LDL částicím (19), jako je tomu i u jiných stavů spojených s inzulínorezistencí, například diabetes mellitus 2. typu. Ženy, u kterých se rozvine GDM, mají signifikantně zvýšené koncentrace TG a pokles HDL na začátku těhotenství (27). Štíhlé i obézní ženy s vyššími koncentracemi TG mají vyšší riziko rozvoje GDM (1,8násobně zvýšené riziko u štíhlých vs. 2,7násobně zvýšené riziko u obézních žen), zatímco štíhlé ženy s vyšší koncentrací HDL jsou chráněny (27). *O'Malley* dokonce prokázal epidemiologickou souvislost mezi GDM a dyslipidémií zprostředkovanou obezitou matky. Obézní ženy (bez GDM) anebo ženy s GDM (bez obezity) neměly zvýšené riziko dyslipidémie (14). Studie na zvířatech ukázaly, že abnormality v lipidovém metabolismu v těhotenství jsou zprostředkovány nejen obezitou matky, ale také stravou s vysokým podílem tuků (28).

Na druhé straně mají i ženy s fyziologickým těhotenstvím (bez GDM) o 50 % vyšší hodnoty celkového cholesterolu ve srovnání s hodnotami před otěhotněním, zatímco hodnoty TG jsou přibližně 2x tak zvýšené. Hodnoty celkového cholesterolu by ale neměla přesáhnout hodnotu 6,5 mmol/l.

Fyziologická dyslipidémie v těhotenství se od patologické dyslipidémie přítomné u GDM liší také v paralelním vzestupu HDL cholesterolu a celkového cholesterolu, kdy aterogenní index (LDL-cholesterol/HDL-cholesterol) zůstává nezměněn v průběhu těhotenství.

U GDM suprimuje vyšší hladina inzulínu oxidaci mastných kyselin. Nižší oxidace exogenních TG u GDM způsobuje vyšší dostupnost TG fetoplacentární jednotce. Mastné kyseliny získávané z mateřských TG prostupují placentou a způsobují fetální makrosomii (3), protože poskytují plodu další substráty k syntéze lipidů (1). Podle rozsáhlé meta-analýzy provedené *Wangem a spolupracovníky* jsou zvýšené TG a nízký HDL cholesterol v těhotenství asociovány nejen s fetální makrosomií, ale také se zvýšenou porodní hmotností a vyšším rizikem LGA (*large-for-gestational age*) (28). Tato zjištění jsou konzistentní napříč studovanými populacemi; ale výrazněji jsou vyjádřeny u žen, které měla nadváhu anebo byly obézní před otěhotněním (28). Zajímavé je, že u těhotných žen s GDM nekorelovala hmotnost dítěte ani objem tukové hmoty při narození s hladinou glukózy, ale s hladinou TG matky (29). Toto vysvětluje, proč matky s GDM – dokonce i ty s dobrou kontrolou glykémie – mají zvýšené riziko makrosomie plodu (29).

Tyto výsledky podporují hodnocení lipidového profilu v průběhu těhotenství, které by mohlo napomoci identifikovat a kvantifikovat metabolické odchylky u GDM a predikovat riziko pro plod (12). Tento přístup koreluje se sekundární analýzou studie HAPO (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome*), které prokázaly nezávislý efekt obezity matky a hladiny glukózy na excesivní růst plodu (30). Ve světle výše zmíněných studií je důležité nejen měřit hladinu glykémie, ale také vyhodnocovat lipidový profil v průběhu těhotenství, se zvláštním důrazem na hladiny TG. Obojí má vliv na růst a vývoj plodu. Zejména je důležité upozorňovat ženy na nevhodnost přítomnosti obezity již před těhotenstvím, protože přítomnost subklinické metabolické dysfunkce před početím následně vede k rozvoji GDM a negativním výsledkům.

Podpořeno grantem AZV NV18-01-0039 a MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892)

LITERATURA

- Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med* 2014;31(3):273-81.
- Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015; 122:643-651.
- Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1256S-61S.
- Han ES, Krauss RM, Xu F, et al. Prepregnancy adverse lipid profile and subsequent risk of gestational diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 2721-2727.
- Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci* 2009;16(5):431-7.
- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet.* 1999 Oct 9;354(9186):1234-41.
- Göbl CS, Handisurya A, Klein K, Bozkurt L, Luger A, Bancher-Todesca D, Kautzky-Willer A. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2010;33(9):2071-3.
- Samsuddin S, Arumugam PA, Md Amin MS, Yahya A, Musa N, Lim LL, et al. Maternal lipids are associated with newborn adiposity, independent of GDM status, obesity and insulin resistance: a prospective observational cohort study. *BJOG* 2020;127(4): 490-499.
- Sharami SH, Ranjbar ZA, Alizadeh F, Kazemnejad E. The relationship of hyperlipidemia with maternal and neonatal outcomes in pregnancy: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2019;17(10):739-748.
- Belo L, Caslake M, Santos-Silva A, Castro EM, Pereira-Leite L, Quintanilha A, Rebelo I. LDL size, total antioxidant status and oxidised LDL in normal human pregnancy: a longitudinal study. *Atherosclerosis* 2004;177(2):391-9.

LITERATURA (pokračování ze str. 39)

11. Koukkou E, Watts GF, Lowy C. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol* 1996;49(8):634-7.
12. Knopp RH, Chapman M, Bergelin R, Wahl PW, Warth MR, Irvine S. Relationships of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 1980;3(3):416-20.
13. Layton J, Powe C, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, Perron P, Wessel J, Hivert MF. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. *Metabolism* 2019;91:39-42.
14. O'Malley EG, Reynolds CME, Killalea A, O'Kelly R, Sheehan SR, Turner MJ. Maternal obesity and dyslipidemia associated with gestational diabetes mellitus (GDM). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;246:67-71.
15. Wang J, Li Z, Lin L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(16):e15320.
16. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navickas IA. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. *Diabetes Care* 1980;3(3):402-9.
17. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41(12):1651-9.
18. Caglar GS, Cakal GO, Yüce E, Pabuccu R. Evaluation of serum boron levels and lipid profile in pregnancies with or without gestational diabetes. *J Perinat Med* 2011;40(2):137-40.
19. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Nightingale P, Kendall MJ, Brydon P, Dunne F. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(1):93-8.
20. Piechota W, Staszewski A. Reference interval of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1992; 45: 27 -35.
21. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Jank A, et al. Reference intervals of serum lipids in the second and third trimesters of pregnancy in a Caucasian cohort: the LIFE Child study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300: 1531 – 1539.
22. Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, et al. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1987; 64: 704 – 712.
23. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res* 1996;37(2):299-308.
24. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28(6):613-28.
25. Sacks FM, Walsh BW. Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5(3):236-40.
26. Barakat HA, Carpenter JW, McLendon VD, Khazanie P, Leggett N, Heath J, Marks R. Influence of obesity, impaired glucose tolerance, and NIDDM on LDL structure and composition. Possible link between hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes* 1990;39(12):1527-33.
27. Li G, Kong L, Zhang L, et al. Early pregnancy lipid profiles and the risk of gestational diabetes mellitus stratified for body mass index. *Reproductive Sciences* 2015; 22:712 -717.
28. Wang J, Moore D, Subramanian A, et al. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2018; 19: 1256 – 1268.
29. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls. *Current Diabetes Reports* (2018) 18:7.
30. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study. *Diabetes Care* 2012;35:780–786.

Stupeň asymptomatické stenózy karotické arterie jako hlavní indikátor revaskularizačního zákroku?

(Komentář nové studie v *Lancet Neurology* – Oxford Vascular Study)

prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.

Klinika kardiologie – Centrum experimentální medicíny, IKEM Praha

Souhrn

Za jeden z nejvýznamnějších prognostických faktorů budoucích mozkových příhod je považována významná stenóza karotických arterií a její stupeň. Nicméně řada autorů před stupeň stenózy řadí neurologické symptomy, známky embolizace do mozkových tepen a další klinické, morfologické i laboratorní faktory. Čerstvě publikovaná studie v časopise *Lancet Neurology*, která kombinovala vlastní výsledky (založené na 16 mozkových příhodách během 12 měsíců) s metaanalýzou prospektivních i randomizovaných studií zaměřených na podobnou problematiku, se pokusila posunout stupeň stenózy karotické arterie na privilegovanější pozici z hlediska indikace k revaskularizačnímu výkonu. To však bylo v Editoriale stejného čísla stejného časopisu zpochybněno. Hlavním poselstvím zůstalo, že dochází k výraznému úbytku výskytu cévních mozkových příhod, především atherotrombotického charakteru, že dochází k významné selekci pacientů do klinických studií, které se tak svými výsledky významně liší od studií observačních. Zda pacienti s vysoce významnou stenózou karotické arterie mají skutečně podstoupit revaskularizační výkon, zůstává dále otevřenou otázkou. Co však vyplývá hlavně jak z této studie, tak z Editoriale je, že jakýkoli stupeň stenózy karotické arterie by měl vést k nejvyššímu stupni korekce všech kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Klíčová slova: karotické arterie, stupeň asymptomatické stenózy, endarterektomie, prospektivní studie, metaanalýza

Summary

Significant carotid artery stenosis and its severity is considered to be one of the most important prognostic factors for future strokes. However, many authors prefer neurological symptoms, signs of embolization into cerebral arteries, and other factors to the degree of stenosis. A recently published study in *Lancet-Neurology*, which combined its own results (based on 16 strokes over 12 months) with a meta-analysis of prospective studies and clinical trials focused on similar issues, attempted to shift the degree of carotid artery stenosis to more privileged positions in terms of indication for revascularization. However, this was immediately put in question in accompanying Editorial. Ensuing main message indicates that there was a significant decrease in the incidence of strokes, especially those of atherothrombotic nature. Whether patients with critical carotid artery stenosis should actually undergo revascularization remains unresolved. What emerges from both the results of the study and from Editorial is that any degree of carotid artery stenosis should lead to the highest degree of correction of all cardiovascular risk factors.

Key words: carotid arteries, degree of asymptomatic stenosis, endarterectomy, prospective studies, meta-analysis

Úvod

Chcete-li zaručený recept na opravdu živý odborný blok zaměřený na cévní problematiku, pozvěte preventivního kardiologa, cévního chirurga a intervenčního specialistu k diskusi o řešení asymptomatické stenózy karotické arterie. Ukažte jim jednoho pacienta s významnou asymptomatickou stenózou karotické arterie, podobně jako to udělali autoři *New England Journal of Medicine* v roce 2008 (1) a dále se jako předsedající už nemusíte o nic starat. Nemusíte vymýšlet otázky do diskuze, ani k ní příliš vyzývat. Vše se rozběhne tak, že je někdy živo až příliš, zvláště pokud se ještě přidají specialisté na zobrazovací metody a budou řešit nejlepší metodu stanovení dané stenózy. Kdysi jsme přirovnali diskuze okolo řešení asymptomatické stenózy karotických arterií k fenoménu běhu Červené královny z knihy *Alenka*

v říší divů (L. Carroll). Červená královna zde běží stále rychleji a rychleji, ale okolní krajina zrychluje s ní, takže je královna stále na stejném místě. Alespoň trochu královnu posunout se nyní pokusili autoři ve studii *Oxford Vascular Study* publikované v časopise *Lancet Neurology* (2). Nicméně profesor David Spence hned v následném Editoriale (3) rozpohyboval i okolní krajinu. Konkrétně se jednalo o to, že stupeň stenózy karotické arterie je stále považován za velmi důležitý prognostický faktor budoucích mozkových příhod, řada autorů však před stupeň stenózy řadí neurologické symptomy (i v oblasti kontralaterální karotické arterie), známky embolizace do mozkových tepen a další morfologické a laboratorní faktory (4). Výsledky zmíněné studie zdůraznily vysoký stupeň stenózy karotické arterie

jako velmi důležitý faktor, hodný ke zvážení revaskularizační operace. V Editoriale však D. Spence upozornil na některé nedostatky této studie a některé závěry zpochybnil. V následujícím článku si dovolíme o těchto datech a diskusích informovat a doplnit je pohledem na celkovou prevenci cévních příhod – tento pohled právě tato studie a diskuse kolem ní velmi vhodně nabízí.

Důkazy před touto studií a literární údaje uváděné autory studie

Randomizované kontrolované studie u pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy ukázaly mírné snížení rizika cévní mozkové příhody po endarterektomii ve srovnání se samotnou léčbou, ale není jisté, kteří pacienti by měli podstoupit chirurgický zákrok, a existují značné rozdíly v klinické praxi celosvětově. Mezinárodní doporučení uvádějí, že chirurgický zákrok může být indikován u pacientů s 60–99% asymptomatickou stenózou při intenzivní medikamentózní terapii. Poněkud zvláštní nálezy v randomizovaných studiích endarterektomie asymptomatické stenózy karotidy byl, že v kontrolní skupině četnost cévních mozkových příhod při léčbě, a tedy i přínos endarterektomie, nesouvisely se stupněm stenózy dané karotické arterie. Toto zjištění však mohlo odrážet selekci pacientů při zařazování do klinických studií – pacienti s vysoce významnou stenózou nebyli zařazeni/randomizováni, protože byli z obavy před mozkovou příhodou operováni hned. Kromě randomizovaných studií nebyla doposud dostupná žádná systematická analýza kohortních studií, tedy studií sledujících výskyt mozkových příhod z hlediska stupně významnosti stenóz. Kromě uvedené vlastní studie tedy autoři prozkoumali několik databází publikací (*MEDLINE, Embase a Cochrane Central Register of Controlled Trials*), aby identifikovali studie pacientů s neoperovanou asymptomatickou stenózou karotidy (definovanou jako 50–99%) – v kterékoli lokalizaci a bez příznaků v ipsilaterálním karotickém povodí během 6 měsíců před danou studií; kromě observačních kohortních studií vyhodnotili i pacienty léčené v randomizovaných studiích a analyzovali i mezinárodní doporučení.

Vlastní studie

Jedná se o studii *Oxford Vascular Study (OxVasc)*, doplněnou o (meta)analýzu publikovaných studií zmíněnou v předchozí podkapitole. V zásadě se jednalo o velmi důkladnou analýzu všech osob v dané oblasti s podezřením na transitorní ischemickou ataku (TIA) nebo dokonanou cévní mozkovou příhodu (CMP). Tyto analýzy zahrnovaly možnost okamžitého vyšetření na určených ambulancích, zahrnujících i praktické lékaře, možnost okamžité konzultace pohotovostní služby s návazností na specializovaná centra včetně dostupnosti zobrazovacích metod v příslušné oblasti. Denně byly také kontrolovány záznamy o úmrtí v nemocnici, měsíčně úmrtní listy i o úmrtích mimo nemocnici; měsíčně byly kontrolovány diagnostické kódy v ambulancích praktických lékařů a v nemocničních propouštěcích zprávách a měsíčně byly vyhledávány a kontrolovány všechny žádanky/všechna doporučení na zobrazovací metody mozku a mozkových cév. Toto mělo v zásadě vyloučit jakoukoli selekci sledovaných osob/pacientů a zajistit jejich úplný záchyt. Pacienti byli kontrolováni 1., 6., 12. a 24. měsíc a po 5 a 10 letech studijní sestrou nebo lékařem až do 1. října

2020. Všichni pacienti s možnou neurologickou příhodou byli opět zhodnoceni zkušeným neurologem.

Od roku 2002 do roku 2010 byla u pacientů detekována stenóza karotické arterie prostřednictvím duplexního ultrazvuku. Od roku 2010 do roku 2017 bylo použito zobrazení magnetickou rezonancí, suspektní stenóza byla následně opět potvrzena a kvantifikována ultrazvukem. Kromě stupně stenózy byla zdokumentována přítomnost karotických plátů a jejich morfologie. Byly změřeny maximální a minimální systolické rychlosti a enddiastolické rychlosti. Všechny stenózy v analýzách byly standardizovány kalibrací na metodu použitou ve studii NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*) (5).

Výsledky

Od 1. 4. 2002 do 1. 4. 2017 bylo do studie OxVasc zařazeno 2 354 pacientů; u 2 178 pacientů bylo provedeno zobrazení karotických arterií, z nichž 207 mělo zjištěnu 50–99% asymptomatickou stenózu alespoň v jedné karotické bifurkaci; průměrný věk při vyšetření karotických arterií byl $77,5 \pm 10,3$ let, dvě pětiny sledovaných tvořily ženy (43 %). Pětileté riziko stejnostranné mozkové příhody stoupalo se stupněm stenózy; pacienti se stenózou 70–99% měli toto riziko významně vyšší než pacienti se stenózou 50–69%: 14,6 % (6 z 53) proti 0 % (nikdo ze 153). Pacienti se stenózou 80–99% měli pětileté riziko 18,3 % (5 ze 34). Tyto rozdíly byly statisticky vysoce významné. Z 56 analyzovaných studií zahrnující 13 717 pacientů 23 publikovalo data mozkové příhody dle stupně ipsilaterální asymptomatické stenózy karotické arterie (8 419 pacientů). Riziko mozkové příhody lineárně stoupalo se stupněm stenózy ($p < 0,0001$). Vyšší riziko bylo pozorováno u pacientů se 70–99% stenózou než u pacientů s 50–69% stenózou (386 z 3 778 proti 181 z 3 806; odds ratio (OR) 2,1; 15 kohortních studií, tři klinické studie) i u pacientů s 80–99% stenózou ve srovnání s pacienty s 50–79% stenózou (77 ze 727 proti 167 z 3 272; OR 2,5; 11 kohortních studií). Heterogenita rizika mozkové příhody při srovnání všech studií zabývajících se rozdíly mezi pacienty dle stupně stenóz karotických arterií byla velmi vysoká a byla autory vysvětlena rozdílem mezi observačními/kohortními studiemi a randomizovanými klinickými studiemi.

Přidaná hodnota této studie dle autorů

V této populační studii pacientů s asymptomatickou stenózou karotických arterií na uspokojivé farmakoterapii doplněné o systematický přehled a metaanalýzu kohortních studií a skupin v randomizovaných kontrolovaných studiích autoři dokazují, že riziko ipsilaterální/stejnostranné mozkové příhody bylo vysoce závislé na stupni stenózy, přičemž riziko cévní mozkové příhody je po 5 letech na moderní farmakoterapii u pacientů se středně těžkou stenózou menší než 5 %, ale je přibližně 15 % u pacientů se závažnou stenózou (70–99%). Výrazná souvislost mezi stupněm asymptomatické stenózy karotické arterie a rizikem ipsilaterální cévní mozkové příhody odpovídá předpokládanému synergickému účinku redukce průtoku a/nebo embolizace v patogenezi cévní mozkové příhody v povodí distálně od karotického plátu.

Ačkoli jsou randomizované kontrolované studie zlatým standardem pro kvantifikaci účinků intervence, jsou náchylné k selekci. Doporučení odborných společností by

proto měla tento problém zohlednit při stanovení kritérií pro výběr pacientů k revaskularizaci. Přes pokroky v medikamentózní léčbě zůstává riziko cévní mozkové příhody u pacientů s vysoce významnou asymptomatickou stenózou karotické arterie vysoké.

Závěrem lze říci, že zjištění autorů potvrzuje předchozí pozorování, která prokázala významné snížení rizika cévní mozkové příhody u nositelů asymptomatických stenóz karotických arterií v průběhu desetiletí. Toto riziko však zůstává vysoké u pacientů s významnou stenózou karotické arterie, a to i při dostatečné farmakoterapii, což naznačuje, že přínosy chirurgického řešení mohou být v této skupině podceňovány. Naopak u pacientů se středně závažnou stenózou na současné medikamentózní terapii bylo riziko cévní mozkové příhody nízké a přínos revaskularizace je v tomto případě pochybný.

Editorial prof. Davida Spence

Dosud se stupeň stenózy považoval za určující riziko cévní mozkové příhody u symptomatických pacientů v daném povodí, ale ne u pacientů s asymptomatickou stenózou. V analýze kohorty ze studie *OxVasc* autoři uvádějí, že stupněm stenózy lze předpovědět riziko cévní mozkové příhody i u asymptomatických pacientů. Z 2 178 pacientů, kteří podstoupili vyšetření karotických arterií, mělo TIA 207 (10 %) pacientů s 50–99% stenózou karotické arterie. Pětileté riziko CMP u pacientů s méně než 70% stenózou přitom bylo pouze 2 % (osobní komunikace s autory). U pacientů se stenózou 70–79% toto riziko bylo 14,6 % a u pacientů s 80–99% stenózou bylo 18,3 %. Autoři také provedli systematický přehled a metaanalýzu všech publikovaných studií uvádějících ipsilaterální riziko cévní mozkové příhody u pacientů s asymptomatickou stenózou karotické arterie, stratifikované podle stupně stenózy. V kohortních studiích, u kterých lze očekávat menší sklon k selekci než u randomizovaných kontrolovaných studií, riziko cévní mozkové příhody při průměrném sledování 3,4 roku bylo 1 % u pacientů s 55–69% stenózou, 9,7 % u pacientů se 70–79% stenózou a 10,6 % u pacientů s více než 80–99% stenózou (osobní komunikace). Mnoho intervenčně zaměřených specialistů považuje revaskularizační výkon (angioplastiku a implantaci stentu nebo endarterektomie) u pacientů se 70–99% asymptomatickou stenózou karotických arterií za vhodný. Je však třeba vzít v úvahu další důležité informace vyplývající ze studie *OxVasc*.

1) Provádělo se pouze zobrazení karotických arterií u pacientů s TIA nebo CMP, kteří představují pouze 2,35 % z celkové studované populace (nebo 7,8 % z 27 808 účastníků ve věku nad 50 let (osobní komunikace), u nichž byly hodnoceny asymptomatické arterie, tedy ne skutečně asymptomatické stenózy. Nedávná studie provedená ve Velké Británii popsala u osob starších 50 let podstupujících screening v oblasti karotických arterií výskyt asymptomatické karotické stenózy 1,9 %. Ve studii *OxVasc* by tedy mělo být teoreticky navíc 500 osob s nezjištěnou asymptomatickou karotickou stenózou kromě ve studii popsaných 207 pacientů. I když polovina z nich by byla symptomatická, stále bude existovat další 250 nediodagnostikovaných asymptomatických případů. Zobrazovací metody byly provedeny pouze u pacientů, kteří měli TIA nebo CMP; u přibližně 250 účastníků tedy mohla zů-

stat asymptomatická karotická stenóza skutečně bez příznaků. Riziko cévní mozkové příhody u pacientů s asymptomatickou stenózou karotických arterií v celkové *OxVasc* populaci, u které bylo provedeno zobrazení karotických arterií, bylo tedy nižší než v populaci v roce 2006.

- 2) Dále, u pacientů s anamnézou TIA nebo CMP bylo 45 % mozkových příhod v povodí asymptomatické karotidy lakunárních nebo kardioembolických, takže jim revaskularizačním výkonem nešlo zabránit.
- 3) Je také důležitý rozdíl v pojetí a definici moderní medikamentózní terapie. V kohortě *OxVasc* byly sledovány dietních návyků, odvykání kouření a důsledná kontrola rizikových faktorů považovány za nereálné a neproveditelné. Ačkoli většina z pacientů dostávala protidesličkovou léčbu (96 %) a antihypertenzní terapii (87 %), pouze 80 % pacientů se 79–99% stenózou dostávalo jakýkoli statin a to i po 12měsíčním sledování; nelze ani mluvit o intenzivní terapii vysokými dávkami vysoce účinných statinů nebo dokonce jejich kombinaci s ezetimibem. Přitom pacienti se stenózou karotické arterie jsou v tak vysokém riziku kardiovaskulární příhody, že by intenzivní farmakoterapii statinem měli dostávat všichni, ideálně s přidáním ezetimibu. V této souvislosti by se ezetimib měl používat mnohem více zejména u starších pacientů (věk nad 75 let), kteří mají z hlediska mozkových příhod absolutní prospěch ze snižování aterogenních lipidů, zřejmě výrazně větší než pacienti mladší. To dokládají data, že se zlepšením lékařské terapie v posledních 20 letech, riziko cévní mozkové příhody u pacientů s asymptomatickými karotickými stenózami výrazně pokleslo. Riziko ipsilaterální mozkové mrtvice u pacientů se 70–99% asymptomatickou stenózou karotické arterie pokleslo z více než 3 % ve studii ACAS v roce 1984 na méně než 1 % ve studii ACST-1 v roce 2009. V roce 2010 *Marquardt a kolegové* uvedli právě ve studii *OxVasc*, že riziko ipsilaterální cévní mozkové příhody bylo u pacientů pouze 0,34 % ročně s asymptomatickou stenózou karotické arterie nad 50 % při důsledné a moderní farmakoterapii. V roce 2010 *D. Spence s kolegy* popsali, že zavedení skutečně intenzivní farmakoterapie založené na léčbě tepen místo léčby rizikových faktorů v roce 2003 bylo spojeno s 2letým snížením rizika cévní mozkové příhody z 8,6 % na 1,0 % (tj. na 0,5 % ročně) a snížení 2letého rizika infarktu myokardu ze 7,6 % na 1,0 %. Tato úspěšná terapie již v roce 2003 zahrnovala přidání ezetimibu k intenzivní léčbě statiny.

Periprocedurální riziko mrtvice nebo úmrtí osob s asymptomatickou stenózou karotické arterie je přibližně 2,7 % u angioplastiky se zavedením stentu a 1,5 % u endarterektomie i při intenzivní farmakoterapii. U jednotlivých pacientů s asymptomatickou stenózou karotické arterie jistě může být stanoveno dostatečně vysoké riziko ospravedlňující revaskularizační výkon například pomocí stanovení mikroembolizace při transkraniální sonografii, při známých krvácení do plátu zachyceném na magnetické rezonanci nebo zjištěním snížené cerebrovaskulární rezervy, také sonografickým vyšetřením. U těchto pacientů je jistě rozumné zvážit revaskularizační zákrok. Měli bychom však počkat na výsledky probíhajících studií srovnávající moderní farmakologickou terapii s těmito zákroky dříve, než

Tabulka 1: Relativní riziko cévní mozkové příhody dle režimových návyků [upraveno dle (6)]

	Riziko jakékoli mozkové příhody	Riziko ischemické cévní mozkové příhody
Muži (n = 44 000) Nekuřáci Body mass index pod 25 kg/m ² Cvičení více než 30 minut denně Dobré dietní skóre Alkohol 5–30 g denně	0,31 (95% CI; 0,19–0,53)	0,20 (95% CI; 0,10–0,42)
Ženy (n = 71 000) Nekuřačky Body mass index pod 25 kg/m ² Cvičení více než 30 minut denně Dobré dietní skóre Alkohol 5–15 g denně	0,21 (95% CI; 0,12–0,36)	0,19 (95% CI; 0,09–0,40)

uzavřeme, že asymptomatická stenóza karotické arterie větší než 70 %, případně 80 % sama o sobě ospravedlňuje rutinní revaskularizační výkon.

Závěr

Diskuze na podkladě studie hojně citované příznivci revaskularizačních zákroků u pacientů s asymptomatickou a vysoce významnou stenózou karotické arterie tedy pokračuje. Ke spolehlivé evidenci není jistě 16 mozkových příhod, z toho 8 méně závažných (TIA), příliš robustním základem, i když se to snažili autoři korigovat rozsáhlejší meta-analýzou dostupných publikovaných dat. Také není autorovi tohoto komentáře jasný rozdíl mezi pacienty s 69% a 70% stenózou – tito pacienti se mohou ocitát v odlišných skupinách dle dispozice vyšetřujícího – rozdělení na tercily či kvartily by bylo vhodnější, nízký počet příhod toto asi nedovoloval. Případně další kardiovaskulární příhody nebyly popsány, ačkoli právě významná stenóza karotické arterie je silným prediktorem především koronárních příhod, často s fatálním koncem. Studie také neanalyzovala další faktory, které dle metodiky byly stanoveny – kvalitu plátu, pulsatilní index. Navíc, jak bylo zmíněno i v Editoriale D. Spence, kolaterální a mikroembolizační potenciál může být také velmi přínosný z hlediska predikce rizika. Na kongresech s vaskulární problematikou tedy budou čilé diskuze na téma léčby asymptomatických stenóz karotických arterií s největší pravděpodobností pokračovat. Svatým grálem

zůstává i BMT: *best medical therapy*, či volně přeloženo do češtiny se stejnou zkratkou: Báječná Medikamentózní Terapie (BMT), jistě zahrnující i dobrou adherenci našich pacientů. Spory v této oblasti zřejmě ustanou, až budeme mít všechny kardiovaskulární rizikové faktory pod kontrolou, a to optimálně již od raného věku, i když možná přibude kardioembolických příhod při fibrilaci síní ve stárnoucí populaci; to už je ale trochu jiná kapitola. Bod 3 neurologa (!) profesora Davida Spence, autora Editoriale, je z tohoto pohledu zásadní – i v této poměrně nedávné studii byla kontrola rizikových faktorů zřejmě stále daleko od BMT. Jednoznačně tedy z výše uvedených úvah vyplývá, že jakémukoli stupni stenózy karotické arterie by měl odpovídat vždy ten nejvyšší stupeň korekce rizikových faktorů včetně medikamentózní léčby. Výsledky rozsáhlé prospektivní studie zaměřené na zdravý životní styl a výskyt cévních mozkových příhod přímo u zdravotnických profesionálů toto také podporuje (6). Během 18 let došlo mezi lékaři a během 20 let mezi zdravotními sestrami až k 80% poklesu rizika především cévních ischemických mozkových příhod, a to u těch zdravotníků, kteří se alespoň z hlediska kardiovaskulárních rizikových faktorů chovali po většinu času sledování slušně, alespoň dle sofistikovaných dotazníků (Tabulka 1).

Podpořeno MZ ČR – RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001)

LITERATURA

1. Sila CA, Higashida RT, Clagett GP: Clinical decisions. Management of carotid stenosis. N Engl J Med 2008; 358:1617–1621.
2. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. Lancet Neurol 2021; 20: 193–202.
3. Spence JD. Treatment of asymptomatic carotid stenosis. Lancet Neurol. 2021(3):163-165. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00006-5. PMID: 33609465.
4. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. J Vasc Surg 2010;52: 1486-1496 e1481-1485.
5. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 2000;342(23):1693-700.
6. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. Circulation 2008;118(9):947-54.

15. seminář ČIMS: od nových hypolipidemik po telemedicínu

Mgr. Kristýna Čillíková

Česká společnost pro aterosklerózu

Letos v březnu se uskutečnil 15. ročník celostátního semináře Českého institutu metabolického syndromu, tradičně ve spolupráci s Českou společností pro aterosklerózu a ČLK a pod odbornou záštitou 2. interní kliniky LF UK a FN v Plzni. Pozvání k aktivní účasti přijali přední odborníci na kardiovaskulární a metabolická onemocnění – nechyběl tak vzhled do posledních novinek ani zkušenosti z každodenní klinické praxe.

Programem semináře provázela předsedkyně ČIMS, o.p.s., prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. z Centra preventivní kardiologie 2. interní kliniky LF UK a FN v Plzni. První blok se věnoval problematice COVID-19, tentokrát ve vztahu k preventivní kardiologii, a novinkám v hypolipidemické a antihypertenzní léčbě. Následovala atraktivní témata dneška: antidiabetika nejen v léčbě diabetu a rozvoj digitální medicíny.

Na prevenci KV chorob nejde nikdy rezignovat

Prof. MUDr. Richard Česka, CSc., z 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a předseda České internistické společnosti ČLS JEP, připomněl, že ačkoli nelze podceňovat závažnost onemocnění COVID-19 s jeho dosavadní bilancí 23 tisíc životů obyvatel ČR, je potřeba mít stále na paměti, že na KV onemocnění zemře v naší zemi každoročně až 55 tisíc osob, tedy zdaleka nejvíce. Efektivní management KV rizikových faktorů nejenže dokáže zabránit velké části těchto úmrtí, ale je současně prevencí horšího průběhu COVID-19. Prof. Česka konstatoval, že pacient, který splňuje kritéria metabolického syndromu, má před sebou pravděpodobně horší průběh infekce COVID-19, což je jedním z důvodů, proč by se nemělo polevovat ve snaze kompenzovat chronické pacienty s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií (DLP) nebo obezitou. Infekce novým koronavirem je sama o sobě spojena se snížením koncentrací krevních lipidů a ukazuje se, že čím závažnější průběh infekce má, tím jsou koncentrace lipidů nižší (*Xiuqi W et al. J Clin Lipid 2020*) – hypolipidemii je však nutné chápat jako následek COVID-19. Co může být větším problémem, je fakt, že pandemie ovlivňuje chování pacientů – nejvíce to bylo patrné během první vlny na jaře 2020. Průzkum Evropské kardiologické společnosti (*Pessoa-Amorim et al. Eur heart J 2020*) ve 141 zemích ukázal, že loni na jaře došlo k významnému poklesu urgentní péče u pacientů s akutními koronárními syndromy až o 50 % (v Lombardii až o 75 %), navíc byl dokumentován i zpožděný příjezd do nemocnice, čímž došlo k promeškání „okna“, kdy jsou revaskularizační postupy nejúčinnější. „V našem Centru preventivní kardiologie loni na jaře zrušilo své kontroly až 90 procent pacientů a 30 procent změnilo nebo přerušilo

svoji léčbu. V létě se situace normalizovala a od podzimu do letošního jara ruší kontroly či mění léčbu jen minimum našich nemocných,“ popsal domácí vývoj prof. Česka. Lze ale očekávat, že důsledky neošetřených akutních příhod a odložených kontrol se v budoucnu projeví. „Studie ukazují, že prevence kardiovaskulárních onemocnění zachrání více životů než jakkoli vyspělá a dobře organizovaná akutní léčba. A víme, že v České republice za zlepšením kardiovaskulární morbidity a mortality stojí především léčba dyslipidemií. Na prevenci bychom proto neměli rezignovat, zvláště když vidíme, že v mnoha vyspělých zemích se začíná obracet příznivý trend a začíná zase narůstat výskyt onemocnění srdce a cév,“ zdůraznil na závěr prof. Česka.

Nová hypolipidemika na obzoru

Proč medicína vlastně potřebuje nová hypolipidemika? Třeba proto, že celých 50 procent aterogenního rizika se přisuzuje non-LDL částicím, tedy VLDL a IDL částicím (*Balling et al. J Am Coll Cardiol 2020*) – reziduální KV riziko tedy zůstává významné a v kontextu epidemie inzulinové rezistence a diabetu 2. typu nabývá otázka ovlivňování non-LDL částic nové naléhavosti. „Navíc se nám stále nedaří dosahovat cílových hodnot LDL cholesterolu. Příčin je celá řada, ale může to být dáno i tím, jak ambiciózní cíle v současné době prosazujeme. A je možné, že vývoj cílových hodnot LDL cholesterolu se nezastaví rokem 2019 a v budoucnu půjdeme ještě níže,“ poznamenal prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., předseda České společnosti pro aterosklerózu v úvodu své přednášky. Dodal, že je tedy relevantní mluvit o tom, jaké prostředky je a bude možné k dosahování náročných cílů používat.

V lipidologii se rapidně rozvíjí oblast cílené léčby. Patří sem již používané monoklonální protilátky (inhibitory PCSK9 a evinakumab, monoklonální protilátka proti ANGPTL3), anti-sense oligonukleotidy – ASO (mipomersen – ASO proti apoB, volanesorsen – ASO proti apoCIII, pelacarsen – ASO proti apoA, Ionis ANGPTL3 Lrx – ASO proti ANGPTL3), malé interferující RNA – siRNA (inclisiran – siRNA proti PCSK9, siRNA proti apoA s nanočásticemi), genová terapie (Alipogene tiparvec nebo AAV8.TBG.hLDLR). Zapomenuty nejsou ani malé molekuly, užívané perorálně, z nichž některé jsou již v klinické praxi a některé do ní teprve vstoupí. Patří sem např. lomitapid (inhibice MTP), bempedová kyselina (inhibice ACL), pemafibrát (selektivní agonizace PPARalfa), pradigastat (inhibice DGAT-1) nebo icosapent-ethyl s komplexními kardioprotektivními účinky (schválen FDA).

Inhibitory PCSK9 alirokumab a evolokumab už jsou obvykle brány za etablovanou léčbu, avšak stále jde o zajíma-

vou oblast, která generuje nové poznatky. Jak připomněl prof. Vrablík, tyto léky dobře splňují nejen nároky na účinnost, ale i požadavek na rychlý nástup účinku, což se cení například u dnes hodně proklamované časné intenzivní léčby pacientů po akutním koronárním syndromu. Po podání inhibitoru PCSK9 dochází už za čtyři hodiny k dramatickému poklesu koncentrace PCSK9 a během 24 hodin pak robustně klesají koncentrace LDL cholesterolu.

Dalším zajímavým nováčkem, který má nakročeno do klinické praxe, je evinakumab, blokátor inhibitoru lipoproteinové lipázy ANGPTL3. Blokáda ANGPTL3 vede k poměrně významnému ovlivnění celého lipidového spektra (LDL-c, HDL-c, VLDL-c, TG). Lék, který lze podat subkutánně nebo intravenózně, si, aspoň zatím, najde své místo hlavně v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, tedy v oblasti, která na širší léčebné možnosti stále čeká.

Volanesorsen, ASO proti apoCIII, významně zasahuje do metabolismu na triglyceridy bohatých částic. Výsledkem je dramatický pokles TG až o 80 %. Zatím je lék testován hlavně u familiární chylomikronémie a lze čekat, že bude využíván hlavně v léčbě těžších forem familiárních dyslipidemií.

Dosud neovlivnitelná lipidová částice, Lp(a), byla už v minulosti atakována mipomersenem, nyní je však ve třetí fázi klinického zkoumání ASO cílící na transkripci genu proti apoA, zatím pod názvem TQJ230, která ve studiích vede k poklesu koncentrací Lp(a) až o 90 %. V roce 2024 skončí studie HORIZON, která u téměř osmi tisíc pacientů s velmi vysokým KV rizikem ukáže, zda snižování Lp(a) pomocí TQJ230 povede k dalšímu snižování velkých KV příhod (MACE).

Z hlediska příchodu nových hypolipidemik na trh byl významný sklonek roku 2020, kdy Evropská léková agentura (EMA) schválila inclisiran, první siRNA proti PCSK9. Inclisiran je krátká dvouvláknová RNA, která inhibuje intracelulární transkripci genu pro PCSK9. Výsledkem je podobný efekt jako u monoklonálních protilátek. Zásadní odlišností je ale frekvence podání – po iniciální fázi tříměsíčního podávání stačí inclisiran podkožně aplikovat jen jednou za půl roku, tedy při pravidelné kontrole pacienta u lékaře. Právě od tohoto schématu léčby si lékaři slibují zlepšení jinak často nevalné adherence pacientů. Inclisiran snižuje koncentrace LDL cholesterolu o 50–54 % a v současnosti se v ČR čeká na stanovení podmínek úhrady a způsobu distribuce. Lipidologie, která si dosud musela vystačit především se statiny, léky objevenými už před více než třiceti lety (ale stále nepostradatelnými), prochází v posledních letech obdobím dynamického rozvoje nových léčebných možností, podobně jako o něco dříve například diabetologie. Nové léky, použité ve vhodných kombinacích, přinesou lepší účinek, což je ve světle stále ambicióznějších léčebných cílů žádoucí. Současně umožní ovlivňovat jiné než LDL částice, které jsou zodpovědné za reziduální riziko, a snad také přispějí k lepší adherenci nemocných.

Digitální medicína: realita nebo fikce?

Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., přednosta Kardiologické kliniky FN v Olomouci, ve svém příspěvku zdůraznil, že digitální medicína (DM) se postupně stává standardem a nutnou součástí každodenní klinické praxe, byť Česká republika v mnoha důležitých ohledech, nezbytných pro implementa-

ci DM, zaostává za ostatními evropskými zeměmi. DM stojí na několika pilířích, mezi něž patří především komunikační platforma lékař – pacient, prvky profesionální klinické telemedicíny (specifické pro úzné obory jako např. diabetologie, obezitologie atd.), nositelné technologie (hodinky, aplikace), IT bezpečnost, legální aspekty (zákon o elektronickém zdravotnictví) nebo kurzy pro pacienty, seniory či různě sociálně znevýhodněné, které z DM zpravidla nejvíce profitují, ale patří sem i popularizace oboru a hledání rovnováhy při uplatnění komerčních projektů.

Prof. Táborský představil činnost a cíle Národního telemedicínského centra FN v Olomouci, které vzniklo před devíti lety, je kompetenčním centrem MZ ČR pro digitální medicínu a zaměřuje se především na eHealth, telemedicínu a asistivní technologie. Jednou ze současných aktivit Centra je vytváření tzv. Digital Innovation Hubu, který bude sdružovat aktivity celé řady pracovišť s různým léčebným zaměřením. Cílem Centra je poměrně rychlé zavedení telemedicínských prvků do každodenní praxe, a to i s využitím zahraničních zdrojů a již vyzkoušených procesů. Kardiologie je přitom dobrým příkladem, jak digitální medicína funguje a pomáhá. Největší rozmach nastal v oblasti monitorace srdečního rytmu (jen v Olomouci takto sledují cca 3 000 pacientů), monitorace pacientů s velmi pokročilým srdečním selháním (před a post-transplantační péče společně s IKEM Praha a CKTCH Brno) nebo sledování pacientů na antikoagulační léčbě warfarinem – zde se během 12 měsíců sledování podařilo dosáhnout nulového výskytu embolií a krvácivých příhod a snížil se výskyt nebezpečných hodnot INR. V oblasti sledování srdečního selhání se zase podařilo snížit pokles rehospitalizací o 40 % a u diabetiků bylo o 30 % zlepšeno dosahování kompenzace diabetu ($HbA_{1c} < 53$ mmol/mol). Tato efektivita se promítla i do úspory nákladů (pokles rehospitalizací u srdečního selhání ušetřil 3 000 eur/pacient/rok a optimalizace léčby warfarinem vedla k významnému poklesu nepřímých nákladů). Prof. Táborský připustil, že vývoj a implementace DM něco stojí a je proto nutné pečlivě doložit ekonomickou udržitelnost DM, aby bylo možné dojednat úhradu zdravotních pojišťoven – protože telemedicína není realizovatelná bez úhrad. V tomto kontextu vznikl program VZP Plus Telemedicína, jehož garantem je prof. Táborský. Na základě sběru dat od českých odborných společností má vzniknout konzistentní materiál, který pomůže určit, jak lze telemedicínu používat a jak ji také hradit. Všeobecná zdravotní pojišťovna by ale měla začít úkony telemedicíny hradit již na jaře tohoto roku.

Zbývá také dořešit zákon o elektronickém zdravotnictví, který stanoví, za jakých podmínek lze poskytovat distanční péči. „Podařilo se prosadit, že ji budou moci poskytovat jen zdravotnická zařízení a lékaři, nikoli komerční subjekty. Věřím, že již připravený zákon doputuje do Poslanecké sněmovny naší příští vlády,“ uvedl prof. Táborský. Dodal, že o telemedicině se hodně mluví, ale málo se pro ni dělá, navíc rizika implementace eHealth v ČR jsou velká: již zmíněná nedostatečná legislativa, absence centrálního úřadu a podpory pro tuto oblast, problémy s IT infrastrukturou, rigidní nemocniční systémy, nedostatečná edukace atd. Přesto prof. Táborský zůstává optimistou a věří, že postupnými kroky se podaří DM v Česku zavést. DM bude navíc už v blízkém budoucnu hrát velkou úlohu v programech primární a sekundární péče.

Významné životní jubileum prof. MUDr. Jiřího Vítovece, CSc., FESC



prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Je to neuvěřitelné, ale můj přítel největší, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC se dožívá 70 let. Jiřího jsem poznal před 38 lety, kdy jsem nastoupil na II. interní kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny jako medik do SVOČ k prof. Dvořákovi. Asistent Jiří Vítovec v té době pracoval na stejné klinice jako ordinář pro klinickou farmakologii a současně jako asistent na jednotce intenzivní péče při oddělení 65. Oddělení vedl doc. MUDr. Miloš Štejf, CSc. (dnes prof. a DrSc.). Tady se začala rodit pro mne nová epocha života. Za studií mně Jiří předával své zkušenosti a předává mi je dodnes. Po dokončení fakulty a absolvování vojenské služby jsem opět nastoupil na oddělení 65 a opět zde byl asistent Jiří Vítovec a opět mne zaučoval do tajů medicíny, především kardiologie a klinické farmakologie. Jiří v té době prožíval těžké období, protože se mu zabila na lyžích manželka Eva (1986) a zanechala mu 2 děti – Jirku (*1978) a Leničku (*1981). Dík Leničce má již 3 vnoučata: Vojtiška (*2006), Klárku (*2008) a Frantíka (*2011), která jsou v současnosti jeho hlavním sluncem v životě. Ještě je tady ale jedno velké slunce – Lenka – jeho současná manželka (od roku 1989), tehdy kamarádka a staniční sestra na dialýze II. interní kliniky. Ta mu nesmírně pomohla v tomto obtížném období a pomáhá mu dodnes. Pojdme ale od začátku. Jiří se narodil 25. února 1951 a neměl od začátku

život lehký. Matka zemřela tragicky již v roce 1967 a otec v době jeho mládí se neustále stěhoval, protože pracoval jako stavař na stavbách českých přehrad. Jiřího tak vychovávali především prarodiče a z nich hlavně jeho děda – prof. RNDr. Jiří Klapka, DrSc. – profesor matematiky, který měl na Jirku obrovský vliv a jemu Jirka vděčí, že se naučil logickému myšlení, že vystudoval medicínu a že je dnes uznávaný kardiolog, ale že má i matematické myšlení a na svůj věk je neuvěřitelně schopný v práci s počítači a internetem. Podívejme se na fakta z jeho života:

- 1969 – maturita
- 1975 – promoce na Lékařské fakultě Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Brně (dnešní Masarykova univerzita)
- 1979 – atestace z Interní medicíny I. stupně
- 1982 – atestace z Interní medicíny II. stupně
- 1988 – kandidátská práce (CSc.) – „Hemodynamika vazodilatační léčby srdečního selhání“
- 1991 – atestace z Klinické farmakologie
- 1997 – atestace z Kardiologie
- 1995 – obhajoba dizertační práce – „Problematika hodnocení léčby srdečního selhání“
- 2001 – jmenování profesorem – přednáška před vědeckou radou – „Kontroverzní otázky farmakologické léčby srdečního selhání“

A jaké bylo jeho postavení ve Fakultní nemocnici u sv. Anny, které je věrný od promoce:

- 1975–1979 – sekundární lékař I. interní kliniky
- 1979–1981 – samostatně pracující lékař I. interní kliniky
- 1981–1982 – samostatně pracující lékař II. interní kliniky
- 1982–1991 – ordinář pro klinickou farmakologii II. interní kliniky
- 1991–1996 – odborný asistent II. interní kliniky
- 1996–2001 – docent II. interní kliniky
- 2001–2002 – profesor II. interní kliniky
- 2002–2012 – přednosta I. interní kardiologické kliniky
- 2013 – dosud – zástupce přednosty pro školství I. interní kardiologické kliniky
- 1997–2003 – proděkan LF MU

Jeho život ovlivnilo mnoho známých osobností. Kromě dědy – prof. Klapky, který měl na Jiřího největší vliv, je třeba jmenovat z rodiny ještě prof. MUDr. Milana Adama, DrSc., jednoho z prvních porevolučních ministrů, který byl strýcem prof. Vítovece.

Z odborného hlediska měl na něj velký vliv za studií profesor Semrád (tehdy byl ještě asistent), dále spolupráce s pozdějším prezidentem ČKS doc. MUDr. Václavem Chaloupkou, CSc., ale především výchova jeho hlavním učitelem prof. MUDr. Milošem Štejfou, DrSc., který jej vedl na oddělení 65, pomáhal mu s kandidátskou i dizertační prací, ale také s ním procestoval kus světa. Takže např. v 90. letech minulého století udělali neuvěřitelný okruh Amerikou, kdy už



Profesor Jiří Vítovec s manželkou Lenkou



Profesor Jiří Vítovec pod Sochou svobody

v té době si troufli půjčit auto a bez navigace a zkušeností brouzdat východním pobřežím, ale i Kalifornií.

Jiří je velký cestovatel. Má rád klidnou dovolenou, kterou nejčastěji tráví na chalupě na Bredůvce, ale i dlouhé exotické cestování, takže spolu jsme byli v Hong Kongu, Pekingu, Tokiu i Soulu, slezli jsme horu Uluru v Austrálii, byli na safari v Jihoafrické republice či v New Yorku, koupali se na Bali, byli jsme

ve Vietnamu, Kambodži i na Srí Lance, byli pod Mount Everestem. Spolu jsme strávili ale i klidné dovolené u moře, tu první v roce 1993 v Poreči (Chorvatsko) a v posledních letech opakovaně v Portoroži (Slovinsko), ale i v exotických krajích či na společné plavbě Karibikem.

Nelze nezapomenout ani nezapomenutelný edukační pobyt v Nikaragui – 1995. Byli jsme tam vysláni, abychom do města Leon – univerzitní a druhé největší město v zemi – zavedli používání EKG a kontrolu glykémie. Prožili jsme měsíc mimo civilizaci, prožili jsme i okamžiky strachu, když se v dané oblasti rozšířila nemoc dengue a my nevěděli, jestli nejsme v ohrožení života, ale i nezapomenutelný okamžik, kdy dengue byla zvládnuta a místní lékaři vypili trochu více piva a začali se nám chlubit jak ty gringo (rozuměj Američany) vyhnali se samopalem v ruce.

Jiří v sobě nezapře klinického farmakologa a někdy je zajímavé sledovat vývoj jeho názorů na některé léky. Jeho oblíbencem je digoxin, o kterém tvrdí, že přežil již 200 let a přežije další stovku. Prof. Vítovec byl národním koordinátorem studie MERIT HF, která zcela zásadně změnila náš náhled na betablokátory u srdečního selhání a dnes nikdo nepochybuje, že všichni pacienti se srdečním selháním mají být léčeni blokátory RAAS a právě betablokátory. Jsem moc rád, že se Jirka později mohl i setkat s prof. Finn Waagsteinem, který byl průkopníkem betablokátorů u srdečního selhání a Jiří byl při tom, když jsme jej pozvali na seminář do Brna. Jiří byl taktéž koordinátor studie SHIFT, která jasně ukázala na význam tepové frekvence u srdečního selhání a na postavení blokátorů sinusového uzlu tzv. bradinů. Nelze ale nezapomenout naši společnou práci s prof. Richardem Pachrem z Vídně o klinických účincích prostaglandinů u srdečního selhání.



Profesor Jiří Vítovec předsedající na sjezdu ČKS

Prof. Vítovec napsal více jak 25 knih, ta zatím poslední *Léčba kardiovaskulárních onemocnění* vyšla na podzim 2020. Spoluautorem je i Jiřího žák, dnes profesor Ludka. Napsal více jak 20 článků v zahraničí a více jak 500 článků v české literatuře a přednesl stovky přednášek. Byl zakladatelem a pak i předsedou Pracovní skupiny Srdeční selhání, je dlouhodobým členem výboru Pracovní skupiny Kardiovaskulární farmakoterapie, byl členem výboru České kardiologické společnosti, České internistické společnosti a je dlouhodobým členem výboru České společnosti pro hypertenzi. Je Fellow Evropské kardiologické společnosti (FESC). V současné době je zástupcem přednosty Interní kardiologické kliniky FN u sv. Anny v Brně a já jsem hrdý na to, že přednostkou této kliniky je moje manželka Lenka. Byli jsme spolu šéfredaktory časopisu *Kardiologická revue a interní medicína*.

Prof. Vítovec byl školitelem 12 studentů v doktorském studiu (Ph.D.). Z úspěšných obhajob jmenujme alespoň tři primáře – MUDr. Ladislava Grocha, Ph.D., MUDr. Luďka Pluháčka, Ph.D. a MUDr. Ladislava Kabelku, Ph.D. a nelze nezapomenout, že byl i školitelem mé manželky.

Prof. Vítovec je člověk, který názor a dobro pacienta staví na vysoké místo – před nějaké statistické významnosti. Myslím, že to je rozumný názor v dnešní přetechizované době, kdy děláme některé zákroky všem, jen proto, že nám to takto vyšlo ve studiích. Život není studie a Jirka to dobře ví!

Milý Jirko, přeji Ti hodně zdraví, štěstí a radosti v životě. Tu radost Ti dnes dělají především Tvoje děti a vnoučata, tak ať se s nimi můžeš dlouho radovat, ať je vidíš vyrůstat a sleduješ jejich první krůčky a úspěchy. Přeji Ti taky ještě dlouhotrvající krásný vztah s Tvou manželkou Lenkou, ať spolu procestujete ještě kus světa, ať se máte stále rádi a ať vypijete nejednu skleničku dobrého vína spolu i s přáteli. Přeji Ti jen příjemné okamžiky a trvalý optimismus v životě, a to i v této těžké COVIDové době. Jsi člověk, který je pro mne vzorem v životě odborném i osobním a jsem rád, že nás osud před více jak 38 lety svedl dohromady.

Hodně zdraví, elánu a radosti.

Tvůj
Jindra Špinar
a samozřejmě taky Lenka a Monika Špinarovy.

Odešel nestor české hypertenziologie a kardiologie prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA (31. 3. 1925 – 11. 11. 2020)



prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc.,
FESC, FAHA

Dne 11. listopadu 2020 zemřel v pozhnaném věku 95 let prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA, který se významným způsobem zasloužil o rozvoj české hypertenziologie a kardiologie.

V posledních 30 letech byly při příležitosti kulatých jubilejí profesora Widimského shrnovány jeho úspěchy a zásluhy. Dovolte mi, abych jako jedna z jeho žákyň zavzpomínala na tuto mimořádnou osob-

nost a přidala i své osobní postřehy.

Jiří Widimský se narodil 31. března 1925 v Plzni, kde také maturoval na klasickém gymnáziu. Studium medicíny ukončil na lékařské fakultě Karlovy univerzity v Praze v roce 1950, promoval „sub summis auspiciis“. Již za studií se zapojoval do vědecké práce, působil jako demonstrátor v Ústavu tělovýchovného lékařství a docházel na IV. interní kliniku, kterou tehdy vedl prof. Prusík.

Po promoci nastoupil na umístěnku do krajské nemocnice v Karlových Varech, kde pracoval jako sekundární lékař postupně na několika odděleních (RTG, interní oddělení a oddělení klinické biochemie).

V roce 1951 byl Jiří Widimský přijat do tehdy nově zřízeného Ústavu pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK) v Praze – Krči. Ústav byl sice zřízen ministerstvem zdravotnictví podle sovětského vzoru, ale již počátkem padesátých let se v něm sešla skupina mimořádných osobností, z nichž jmenuji alespoň Jana Broda, pověřeného výzkumem hypertenze, Viléma Ganze, pověřeného výzkumem ischemické choroby srdeční a Zdenka Fejara, zabývajících se problematikou regulace krevního oběhu. Prostředí v ústavu bylo mimořádně tvůrčí a na tehdejší dobu i poměrně liberální. ÚCHOK, jako jedno z mála pracovišť v tehdejší Československu, si udržel mezinárodní kontakty. Zcela jistě k tomu významně přispěl Jan Brod, který za 2. světové války působil v britské armádě, kde byl jeho nadřízeným vynikající britský kardiolog Paul Wood, který naučil Broda fyziologickému myšlení u pacientova lůžka. Mimořádná atmosféra, mimořádné podmínky a vynikající osobnosti v ÚCHOK zásadním způsobem ovlivnily a formovaly Jiřího Widimského.

V roce 1957 Jiří Widimský úspěšně obhájil kandidátskou disertační práci „*Juvenilní hypertenze*“, publikovanou v Thomayerově sbírce (Avicenum, Praha, 1957) a později v němčině v *Arch Kreislaufforsch* v roce 1958 (1). Hemodynamická část kandidátské disertační práce byla také publikována v angličtině (2). Je třeba zdůraznit, že pro lékaře ze střední

Evropy bylo tehdy nesmírně obtížné publikovat v západních časopisech. Jiří Widimský ve své práci analyzoval výsledky 98 mladých hypertoniků, kteří měli hyperkinetickou cirkulaci, charakterizovanou tachykardií a zvýšeným pulzním tlakem. Tyto výsledky byly později potvrzeny hemodynamickými pracemi Per Lund-Johansena v Bergenu (3) a Stevo Julusem v Ann Arbor (4).

Počátkem šedesátých let se Jiří Widimský zaměřil na studium plicní cirkulace. V letech 1961–1962 byl stipendistou Švédské kardiologické společnosti a pracoval na Interní klinice Univerzitní nemocnice Sahlgrenska v Göteborgu pod vedením prof. Larse Werkö. Během tohoto pobytu publikoval 6 prací a do Göteborgu se mu podařilo ještě několikrát vrátit vždy na období 3–4 měsíců (1967, 1968 a 1969).

Po prvním návratu ze Švédska se v roce 1962 stal vedoucím kardiopulmonální laboratoře ÚCHOK. Spolu s prof. Herlesem, Daumem a doc. Ouředníkem inicioval založení Evropské společnosti pro patofyziologii dýchání. V Praze byla organizována mezinárodní symposia o plicní cirkulaci a často se hovořilo o „pražské škole plicní cirkulace“. Habilitační práci „*Kardipulmonální funkce při jednostranné okluzi plicnice*“ obhájil na fakultě dětského lékařství UK (dnes 2. LF UK) na jaře 1968 (5). Záhy poté získal titul doktora věd za monografii *Plicní hypertenze*, která vyšla později i knižně (Avicenum, 1976). Rozšířená verze pod názvem „*Pulmonale Hypertonie*“ byla vydána nakladatelstvím G. Thieme Verlag Stuttgart – New York v roce 1981 (6). V letech 1974–1976 zastával funkci prezidenta Evropské společnosti pro patofyziologii dýchání. V roce 1974 se stává Fellow American College of Chest Physicians.

Po emigraci prof. Broda se Jiří Widimský v roce 1970 stává přednostou ÚCHOK a po vzniku IKEM (1971) přednostou



Profesor Widimský sr. v době, kdy zastával funkci viceprezidenta EKS (1980–1984)



Profesor Widimský sr. a členové výboru ČSH (2000)

II. interní výzkumné základny, která byla později přejmenována na současnou Klinikou kardiologie IKEM.

Profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 1978 na lékařské fakultě hygienické UK (dnešní 3. LF UK). V letech 1976–1980 byl zvolen do výboru Evropské kardiologické společnosti (EKS) a v letech 1980–1984 zastával funkci viceprezidenta EKS. V letech 1974–1984 také působil jako konzultant Světové zdravotnické organizace.

Přes všechny nepochybnitelné mezinárodní úspěchy a funkce v nejvýznamnějších evropských odborných společnostech byl v roce 1983 odvolán z funkce přednosty II. interní výzkumné základny IKEM a zůstal pouze vedoucím subkatedry kardiologie IPVZ, kde organizoval výuku kardiologů a internistů. Kardiologické kurzy byly pověstné svou kvalitou a recentními poznatky. Prof. Widimský vynikal znalostí velkých klinických studií a v pozdější době si i přes svůj věk dokázal obstarat potřebné informace z internetu. Byl obávaným examinátorem, který svou náročností nepochybně přispěl k úrovni české kardiologie.

Osobně jsem se setkala poprvé s profesorem Widimským při konkurzu na místo lékaře na II. interní výzkumné základně IKEM v červnu 1980. Později se stal mým školitelem ve vědecké přípravě pro získání titulu kandidáta věd. Byly na nás kladeny vysoké nároky, které byly zúročeny úspěšnými prezentacemi a publikacemi. Velmi jsem oceňovala, že i v době normalizace byla za vedení prof. Widimského vždy jednoznačně upřednostňována odborná úroveň před stranickou příslušností. Na vizitách byla vyžadována koncizní prezentace nemocného a detailní znalost a interpretace výsledků vyšetření. Vysokou úroveň měly páteční odpolední semináře, konané v době, kdy většina tehdejších pracujících populace byla již na cestě na své chaty nebo chalupy.

Po odvolání z funkce přednosty profesor Widimský půso-

bil i nadále v IKEM v pozici vědeckého pracovníka. Za svůj život publikoval 59 monografií, z toho 11 v němčině, angličtině nebo ruštině, byl redaktorem 5 monografií publikovaných ve Švýcarsku, dále autorem nebo spoluautorem 38 kapitol v monografiích publikovaných v angličtině nebo němčině, autorem nebo spoluautorem 244 publikací v angličtině a 363 publikací v češtině. Byl jedním z mála českých autorů, kteří se dokázali prosadit v zahraničí. Záslužná byla i jeho činnost šéfredaktora mezinárodního časopisu *Cor et Vasa* (1974–1992), který vycházel rusky a anglicky. Pro řadu vědců z východní Evropy byl tento časopis často jedinou možností, jak dostat své výsledky k západním kolegům. Díky osobním kontaktům prof. Widimského se v 80. letech minulého století podařilo získat příspěvky významných kardiologů ze západní Evropy včetně tří prezidentů EKS (H. Denolina, P. Hugenoltze a F. Loogena). Velkou předností mezinárodního *Cor et Vasa* byla skutečnost, že časopis byl zahrnut v americkém výběru *Current Contents – Clinical Medicine*, dále *Index Medicus*, *Excerpta Medica* a *Current Opinion in Cardiology*. Práce publikované v *Cor et Vasa* tak byly v mezinárodní literatuře hojně citovány.

Prof. Widimský byl obdařen schopností snadno vybírat důležité články ze zahraniční literatury, a tak funkce předsedy redakční rady české mutace časopisu *JAMA (JAMA-CS)* mu byla téměř ušita na míru.

Naprosto zásadní je přínos prof. Widimského v etablování hypertenze jako samostatného vědního oboru: v roce 1981 založil Komisi pro hypertenzi Československé kardiologické společnosti, která byla později transformována v pracovní skupinu Hypertenze. Stál také u zrodu samostatné České společnosti pro hypertenzi (1998), i když nebyl iniciátorem ani příznivcem této aktivity, protože preferoval začlenění hypertenze do kardiologie. Byl zvolen čestným předsedou

této nově vzniklé společnosti a aktivně pracoval v jejím výboru. V roce 2002 se aktivně podílel na organizaci společného kongresu Mezinárodní a Evropské společnosti pro hypertenzi (ISH-ESH). Organizační výbor tohoto kongresu v následujících deseti letech odměňoval tři nejlepší abstrakta autorů ze střední a východní Evropy Cenou Jiřího Widimského sr.

Významně se podílel na opakovaných vydáních monografie „Hypertenze“, a to buď jako hlavní autor samostatně nebo společně se svým synem Jiřím jr.

Z dalších ocenění jmenujme alespoň zvláštní uznání ministra zdravotnictví České republiky za mimořádný přínos pro české zdravotnictví (2005) a Hlávkovu medaili za celoživotní vědeckou práci (2007). Byl zvolen řádným členem prestižní výběrové vědecké organizace Česká lékařská akademie. V roce 2010 obdržel čestný diplom Nadace Dagmar a Václava Havlových VIZE 97.

Je velmi obtížné neopomenout některou z četných zásluh profesora Widimského.

Profesor Widimský se i v pokročilém věku věnoval různým sportovním aktivitám. Měl rád vycházky do přírody, zejména v krásném prostředí Šumavy, rád plaval a podnikal vý-

lety na běžkách nebo na kole. Měl encyklopedický rozhled v oblasti kultury a historie. Miloval vážnou hudbu a po celá léta patřil k předplatitelům koncertů České filharmonie.

Profesor Widimský se mohl plně věnovat své vědecké a publikační činnosti, protože všechny strasti běžného života za něho řešila jeho milá manželka Dagmar, která mu byla velkou oporou až do posledních dnů jeho života. Syn Petr je v současné době děkanem 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, významnou měrou přispěl ke změně léčby akutního infarktu myokardu a ke zlepšení prognózy nemocných. Syn Jiří jr. se věnuje problematice hypertenze a je předsedou České společnosti pro hypertenzi. Medicína pokračuje v rodině Widimských po meči i po přeslici. Vnučce Julie se věnuje vnitřnímu lékařství.

V osobě profesora Widimského ztrácí česká kardiologie a hypertenziologie významnou osobnost uznávanou v zahraničí.

Pane profesore, děkujeme za vše!

*Za výbor České společnosti pro hypertenzi
Renata Cífková*

LITERATURA

1. Widimsky J, Fejfarova HM, Fejfar Z, Dejdar R, Exnerova M, Pirk F. Der jugendliche Hochdruck [Juvenile hypertension]. Arch Kreislaufforsch. 1958 Apr; 28(2):100-24. German. PMID: 13571986.
2. Widimský J, Fejfarova MH, Fejfar Z. Changes of cardiac output in hypertensive disease. Cardiologia (Basel). 1957;31:381-389.
3. Lund-Johansen P. Hemodynamics in early essential hypertension (Table 23, page 43). Acta Medica Scand. 1967;181(Suppl.482):2-101.
4. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. Circulation. 1971;44:413-418.
5. Widimsky J, Kasalicky J, Prerovsky I, Dejdar R. Central hemodynamics in recurrent embolism. Am Heart J. 1966;71:206-215.
6. Widimský J. Pulmonale Hypertonie. Bücherei des Pneumologen Bd. 6. Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1981, 350 pages.

