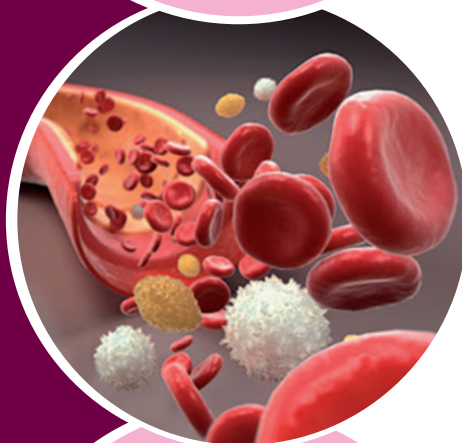


Hypertenze &

kardiovaskulární
prevence



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

01
2022

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:	12.
Číslo:	1
Rok:	2022
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



ZENTIVA

Hlavní partneři



Partneři



Editorial

- J. Widimský 4

Doporučení

- Arteriální hypertenze u dětí a dorostu
T. Seeman, A. Kolský, T. Šuláková 5

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Edukace spotřebitele v rámci prevence hypertenze a kardiovaskulární prevence
J. Brát 27
- Nízkosacharidová strava a rizikové faktory aterosklerózy
R. Dohnal 32
- COVID-19, kardiovaskulární příhody a 153 760 amerických veteránů
J. Piňha 38
- Hypertenze a zvýšená tepová frekvence jako prediktor kardiovaskulárních příhod
M. Souček 41
- Kininová kaskáda a její role v KV ochraně hypertenzních pacientů
M. Souček 44

Lékové profily

- Fixní kombinace telmisartan/indapamid: pohled farmakologa
J. Bultas 51
- Fixní kombinace telmisartan/indapamid: klinické zkušenosti
J. Widimský 55

Komentáře ke klinickým studiím

- Chlortalidon v léčbě arteriální hypertenze u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí: studie CLICK
T. M. Nikrýnová 58

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Dvacet let od „Joint ISH/ESH Meetingu“ v Praze 23.–27. června 2002
J. Kuneš 62
- EMA schválila empagliflozin pro léčbu pacientů se srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci levé komory 64
- Významné životní jubileum prof. MUDr. Václava Monharta, DrSc.
M. Souček 66
- Významné životní jubileum prof. MUDr. Richarda Česky, CSc., FEFIM, FACP
M. Vrablík 68

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

otevíráte v komplikovaných dobách (covidová pandemie – snad již ustupující, válečný konflikt na Ukrajině vinou ruské invaze) první letošní číslo časopisu *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. Pojdme se podívat, co jsme pro Vás připravili zajímavého.

V loňském roce byla poprvé představena nová *Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze u dětí a dorostu* (autoři T. Seeman, A. Kolský, T. Šuláková). Plné znění těchto doporučení pro jejich užitečnost a praktičnost uvádíme.

Do nedávné doby jsme neměli žádný lék, který by příznivě ovlivňoval prognózu nemocných s chronickým srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí. Díky nedávné úspěšné studii EMPEROR-Preserved s empagliflozinem (podrobnosti o této studii viz časopis *HT & KV prevence* 2021–2) to již neplatí. Evropská léčivá agentura (EMA) na začátku března schválila registraci empagliflozinu k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí levé komory. Tento lék se tak stává prvním přípravkem, který mohou lékaři podat všem pacientům se srdečním selháním bez ohledu na stav ejekční frakce.

Představujeme rovněž některé další klinické aktuality, jako je například update výživy a managementu HT a KV rizika, vliv nízkosacharidové diety na rizikové faktory aterosklerózy, změny KV rizika v průběhu epidemie COVID-19, či význam kininové kaskády v KV ochraně hypertenzních pacientů.

Nepochybně zajímavým tématem je přístup k léčbě hypertenze u osob se zvýšenou srdeční frekvencí. Ač se jedná o poměrně častou klinickou situaci, bohužel neexistují dosud ucelená doporučení.

Renální dysfunkce je často doprovázena těžkou hypertenzí, mnohdy rezistentní na léčbu. Přinášíme výsledky studie CLICK (*The Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease*) publikované v časopise *NEJM*. V tomto 12týdenním trialu přidání

chlortalidonu u osob s CKD IV a nedostatečně kontrolovanou hypertenzí vedlo k významnému poklesu průměrného 24hod. TK (pokles systolického TK – 10,5 mm Hg!!) ve srovnání s placebem a současně i k poklesu poměru albumin/kreatinin. Pokles TK byl aditivní i u osob užívajících furosemid.

V sekci *Lékové profily* představujeme novou fixní kombinaci telmisartan/indapamid (YLPIO), která díky svému složení s množstvím klinických dat u jednotlivých komponent může představovat významný přínos pro léčbu hypertenzních pacientů.

Tradičně podáváme zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT včetně laudacia pro některé významné představitele naší hypertenzní/internistické společnosti. Uvádíme i krátkou vzpomínku na mezinárodní kongres o hypertenzi (ISH/ESH), který jsme organizovali v roce 2002 v Praze a který představoval jakési „Mistrovství světa v hypertenzi“. V červnu uplyne totiž již 20 let od této akce, pravděpodobně největší svého druhu v ČR.

Jménem redakční rady Vám přeji příjemné a inspirativní chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na Výroční konferenci ČSH v Mikulově (6.–8. října 2022) či konferenci ČSAT v Brně (1.–3. prosince 2022).

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

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*

Arteriální hypertenze u dětí a dorostu

Oficiální stanovisko sekce Pracovní skupina dětské nefrologie
České pediatrické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu
arteriální hypertenze

**prof. MUDr. Tomáš Seeman CSc.¹, MUDr. Alexandr Kolský Ph.D.²,
MUDr. Terezie Šuláková Ph.D.³**

za sekci Pracovní skupina dětské nefrologie České pediatrické společnosti (PSDN ČPS)

¹ *Pediatrická klinika, 2. LF UK Praha*

² *Klinika dětí a dorostu, 3. LF UK Praha*

³ *Klinika dětského lékařství FN Ostrava a LF Ostravské Univerzity, Ostrava – Poruba*

Souhrn

Arteriální hypertenze je jedním z nejdůležitějších hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních a renálních onemocnění v dospělém i dětském věku. Níže uvedený text je doporučením Pracovní skupiny dětské nefrologie České pediatrické společnosti a vychází ze současných doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (1).

Hypertenze v dětském věku je definována jako opakovaně (alespoň 3x) naměřený krevní tlak ≥ 95 . percentilu. Pro adolescenty od 16 let je doporučováno používat již dospělá kritéria. Výskyt hypertenze v dětském věku v posledním desetiletí významně stoupl na incidenci 1–4 %, a to zejména s ohledem na stoupající výskyt dětské obezity. Podle příčiny se hypertenze dělí na primární (esenciální) a sekundární. U malých dětí převažují sekundární formy hypertenze, u starších primární. Nejčastější příčinou sekundární hypertenze u dětí jsou chronická onemocnění ledvin (nejčastěji renoparenchymatózní, vzácněji renovaskulární hypertenze), méně častá jsou onemocnění kardiální (koarktace aorty), endokrinopatie (např. primární hyperaldosteronismus), léze CNS, nebo užívání léků zvyšujících krevní tlak.

Každé dítě s hypertenzí musí být pečlivě vyšetřeno – bazální vyšetření, která musí být provedena u všech dětí s hypertenzí jsou: moč chemicky a močový sediment, mikroalbuminurie, elektrolyty v séru, urea, kreatinin, kyselina močová, triglyceridy, cholesterol, ultrazvuk ledvin a echokardiografie. Hlavními cíli vyšetření je snaha odhalit možnou sekundární formu hypertenze a tím léčit kauzálně (např. angioplastika u stenózy renální arterie) a odhalit případné hypertenzní postižení cílových orgánů (např. hypertrofie levé komory srdeční, LVH).

Terapie hypertenze spočívá v léčbě základního onemocnění v případech sekundární hypertenze (kauzální), v nefarmakologických opatřeních (redukce nadváhy/obezity, přiměřený příjem soli a dostatek pohybu) a farmakologické léčbě, která musí být zahájena vždy u symptomatické a sekundární hypertenze a při hypertenzi s hypertenzním postižením cílového orgánu. U dětí je povoleno 5 skupin antihypertenziv – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI), beta blokátory, kalciové blokátory, diuretika a nejnověji i blokátory angiotenzinového receptoru (ARB). Lékem první volby u renální hypertenze jsou ACEI nebo ARB. Cílovým TK pro děti s chronickým onemocněním ledvin je TK < 75. pc pokud nemají proteinurii nebo < 50. pc. pokud jsou proteinurici. Cílem antihypertenzní léčby je nejen znormlizovat TK, ale také navodit regresi případných hypertenzních postižení cílových orgánů (LVH, mikroalbuminurie).

Klíčová slova: hypertenze – krevní tlak – hypertenzní postižení cílových orgánů – ledviny

Význam arteriální hypertenze

U dospělých patří hypertenze mezi nejdůležitější rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání), která jsou na prvním místě v příčinách úmrtí u dospělých pacientů v rozvinutých státech (2, 3). Prevalence hypertenze v ČR je značná, vyskytuje se u skoro 45 % dospělé populace, u mužů v 50 %, u žen činí prevalence hypertenze 37 % (4). Bohužel, stále velká část pacientů o své hypertenzi vůbec neví (30 %) a léčeno je pouze něco přes polovinu nemocných (58 %). Kontrola hypertenze se i přes dostupnost široké palety antihyper-

tenzních léčiv zlepšuje jen velmi pozvolna a cílového krevního tlaku (TK < 140/90 mm Hg) dosahuje pouze 42 % pacientů léčených farmakoterapií.

Také v dětském věku a adolescenci je hypertenze spojena se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou v obecné populaci i se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou v populacích chronicky nemocných dětí, např. s chronickým selháním ledvin. Hypertenze je také jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů progresu chronických onemocnění ledvin, tj. hypertenzní děti dospějí do stadia chronického selhání led-

vin s nutností léčby dialýzou a transplantací dříve než děti normotenzní nebo s dobrou léčebnou kontrolou krevního tlaku. Hypertenze může být jak projevem onemocnění ledvin, které zároveň zhoršuje jeho průběh, tak i primární příčinou poškození ledvin, jako je tomu u primární (esenciální) hypertenze.

Tato doporučení PSDN ČPS pro diagnostiku a léčbu hypertenze u dětí vycházejí zejména ze současných doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (1).

Definice a rozdělení hypertenze

Absolutní hodnoty TK se mění s růstem dětí, proto nelze pro definici hypertenze u dětí použít jednu fixní hodnotu jako u dospělých, je nutné používat percentilové grafy. Podle současných doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) pro diagnostiku a léčbu hypertenze u dětí je hypertenze definována jako TK $\geq$ 95. percentilu pro dané pohlaví, věk a výšku dítěte změřený alespoň při 3 různých měřeních v určitém časovém odstupu v závislosti na závažnosti hypertenze. Hodnoty TK v pásmu mezi 90.–95. percentilem jsou definovány jako vysoký normální TK (v americké literatuře nazývaný dříve prehypertenze nebo nově zvýšený TK, angl. *elevated blood pressure*). U adolescentů od 16 let je doporučováno používat pro definici hypertenze již dospělé hranice 140/90. Americká směrnice z roku 2017 (5) doporučuje diagnostikovat hypertenzi u dospělých již od hranice 130/80, což však novými evropskými směrnici z roku 2018 nebylo pro evropskou populaci přijato. Normální TK je hodnota pod 90. percentilem (*Tabulka 1*). Percentilové grafy, respektive tabulky pro interpretaci hodnot TK měřeného auskultační metodou jsou znázorněny v *Tabulkách 2 a 3* a jsou také součástí Zdravotního a očkovacího průkazu (ZOP) dítěte, které dostane každé dítě již v porodnici. Ke správnému posouzení TK u dítěte musíme brát v úvahu tyto 4 parametry:

- pohlaví dítěte
- věk dítěte
- hodnotu naměřeného TK a
- percentil tělesné výšky dítěte.

Percentil tělesné výšky dítěte je nutné znát proto, že pro děti vyššího věku (vyšší percentil tělesné výšky) platí vyšší hodnoty 95. percentilu krevního tlaku (*Tabulka 2 a 3*).

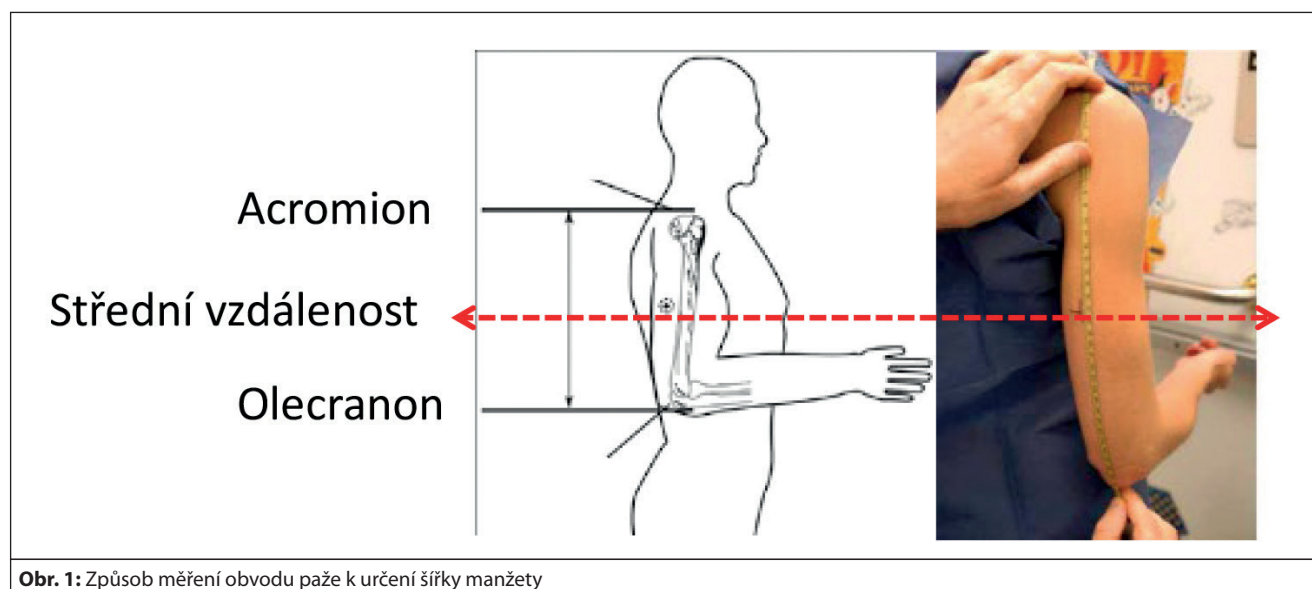
Podle závažnosti se hypertenze dále dělí na hypertenzi 1. stupně (TK v rozmezí od 95. percentilu do 5 mm Hg nad 99. percentil) a 2. stupně (TK přesahuje o více než 5 mm Hg 99. percentil, pro orientaci podle 95. percentilu se jedná o TK přesahující o cca 12 mm Hg 95. percentil) (*Tabulka 2 a 3*).

Pro skríníngové posouzení, zda je TK normální, může pomoci i skríníngová tabulka absolutních hodnot TK, které odpovídají normálním hodnotám TK u dětí nejnižších percentilů tělesné výšky a jejichž přesazení vyžaduje další zhodnocení absolutní hodnoty TK (*Tabulka 4*).

Abychom dítěti/dorostenci správně změřili TK, je nutné při jeho měření dodržovat tyto standardní podmínky:

- auskultace zůstává doporučovanou metodou měření TK, standardním tlakoměrem buď tradiční rtuťový tonometr nebo tonometry užívající jako médium jiné substance po zákazu užívání rtuti ve zdravotnických přístrojích, výjimku tvoří kojenci, u kterých se doporučují oscilometrické přístroje
- výběr manžety se řídí podle obvodu paže (měřeného v polovině vzdálenosti mezi acromiem a olecranonem, viz *Obr. 1*), šířka manžety musí být přibližně 40 % obvodu paže (*Tabulka 5*)
- TK má být měřen standardně na pravé horní končetině
- TK se měří vsedě po 3–5 minutách zklidnění dítěte.

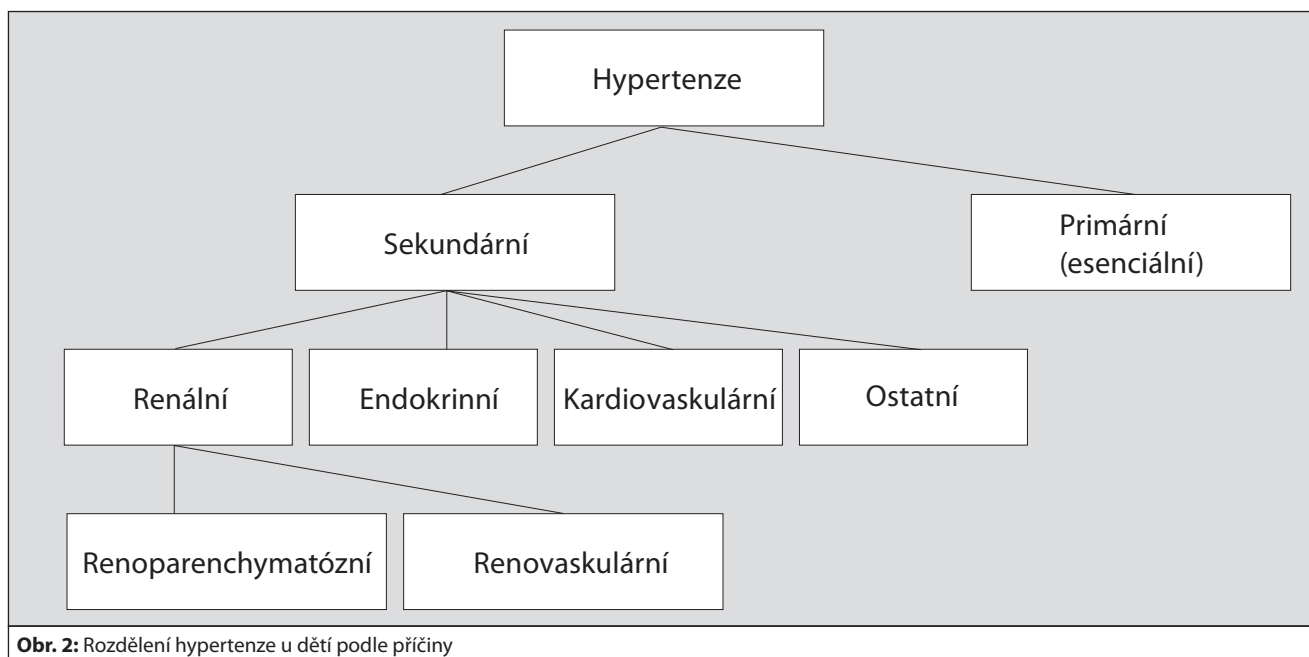
Za systolický TK je považován TK při I. Korotkovově fenoménu (první slyšitelné ozvy), za diastolický TK V. Korotkovův fenomén (úplné vymizení ozev). Odečtení systolického TK nečiní u klasického tonometru s auskultací tepny na horní končetině potíže, u určitého procenta pacientů jsou ale slyšitelné ozvy až do poklesu sloupce rtuti prakticky k nule. V těchto případech je pak možné diastolický TK odečítat při prvním zřetelném oslabení ozev – angl. *muffling* (odpovídá IV. fázi Korotkovových fenoménů). Při použití užší než doporučené manžety dostáváme hodnoty TK falešně zvýšené, při použití širší manžety spíše nižší (ale chyba není tak významná jako při použití užší manžety). Pokud zjistíme hypertenzi, měli bychom změřit TK i na dolní končetině k záchytu případné koarktace aorty. Manžeta se pak většinou přikládá na stehno nad kolenem a poslouchá se arteria poplitea. Pokud se použije stejná manžeta, jakou



Obr. 1: Způsob měření obvodu paže k určení šířky manžety

Tabulka 1: Definice a klasifikace krevního tlaku u dětí a dospívajících

Kategorie	Systolický/diastolický tlak (mm Hg) u dětí do 16 let	Systolický/diastolický tlak (mm Hg) u dětí ≥ 16 let
Normální TK	< 90. percentil	< 130/85
Vysoký normální TK (neboli prehypertenze neboli zvýšený TK)	90.–95. percentil	130–139/85–89
Hypertenze	≥ 95. percentil	≥ 140/90
1. stupně (mírná)	95. percentil – 5 mm Hg nad 99. percentil	140–159/90–99
2. stupně (těžká)	> 5 mm Hg nad 99. percentil	160–179/100–109



bylo měřeno na horní končetině, dostáváme běžně tlaky vyšší (falešně vyšší, protože obvod stehna je větší než paže a manžeta je tedy pro stehno úzká). V takovém případě stejný tlak na horní i dolní končetině již vyvolává podezření na koarktaci aorty.

Pokud měříme TK oscilometrickými tlakoměry, je třeba k vyhodnocení použít oscilometrické normy TK pro děti (6), protože hodnoty jsou mírně odlišné od auskultačně změřeného TK (viz Tabulka 6) (7). V případě, že měříme TK oscilometrickými tlakoměry a naměříme zvýšené hodnoty, je doporučována měření TK provést kontrolně i auskultační metodou. Kromě příležitostného neboli klinického měření TK v ordinaci lékaře existuje ještě ambulantní 24hodinové monitorování TK (AMTK či ABPM – *ambulatory blood pressure monitoring*) (8, 9). Indikace pro ABPM v pediatrii jsou uvedeny v Tabulce 7. V poslední dekádě se výrazně rozšířily, mj. na maskovanou hypertenzi (tj. normální TK v ordinaci ale zvýšený při ABPM nebo domácím měření), obézní děti nebo děti s diabetem mellitem 1. i 2. typu. Vlastní měření ABPM není složité, ale interpretaci ABPM u dětí musí provádět lékař mající zkušenosti s dětskou hypertenzí. Je nutné používat dětské percentilové grafy, respektive tabulky pro metodu ABPM, které jsou jiné než percentilové grafy pro interpretaci hodnot TK v ordinaci (Tabulka 8) (10). ABPM lze navíc využít nejen při evaluaci krevního tlaku, ale i při hodnocení stavu cévního systému. Přístroje ABPM by měly být k dispozici na větších dětských lůžkových odděleních nebo poliklinikách.

Pro monitorování TK v domácích podmínkách lze použít třetí metodu měření TK, tzv. domácí měření TK, kdy TK měří většinou někdo z rodičů nebo dětští pacienti/adolescenti sami. Metodicky má být domácí TK měřen 1–2x denně po dobu 7 po sobě jdoucích dní. Domácí měření TK přispívá k lepší kontrole hypertenze i spolupráci dětí a jejich rodičů při léčbě (tzv. compliance). Pediatr pak musí být informován, jaký typ přístroje a jaká manžeta je k dispozici. Při domácím vyšetření je třeba vést rodiče/adolescenty k tomu, aby sami zaznamenávali hodnoty TK, věděli hraniční hodnoty (viz Tabulka 9), nosili záznamy ke kontrolám a měli instrukce, jak postupovat v případech náhlého významného zvýšení TK. Průměrné hodnoty a 95. percentil TK při domácím monitorování jsou uvedeny v Tabulce 9. Čtvrtou, nejnovější metodou měření TK je automatické měření TK v ordinaci bez přítomnosti zdravotníka (*unattended automatic office blood pressure*), který byl použit u přelomové studie SPRINT u dospělých (11), je významně nižší než TK v ordinaci měření zdravotníkem, je možné ho použít pro screening hypertenze bílého pláště (12). U dětí je možné ho provádět jen u školních dětí, jeho význam v pediatrii je zatím nejasný.

Prevalence hypertenze

V dětském věku se výskyt arteriální hypertenze pohybuje kolem 1 %. V posledních letech se objevují zejména v USA studie, které uvádějí prevalenci hypertenze 2–4 %,

což je dáno zejména narůstajícím výskytem nadváhy a obezity a s nimi spojeným zvýšením TK. Vysoký normální TK (prehypertenze nebo zvýšený TK) u mladistvých představuje významný rizikový faktor, epidemiologické studie ukazují, že u adolescentů s prehypertenzi po 2 letech již 14 % chlapců a 12 % děvčat vyvine skutečnou hypertenzi. U dospělých prehypertenze (systola 120–139 mm Hg a diastola 80–89 mm Hg) zvyšuje riziko infarktu cca 3x, zvyšuje i riziko náhlých mozkových příhod, selhání ledvin a kongestivního srdečního selhání. Existují již studie, kdy u prehypertenze jsou mimo nefarmakologické intervence použita i antihypertenziva.

Klinické projevy hypertenze

Hypertenze u dětí může být asymptomatická (nejčastěji u starších dětí a adolescentů, pokud není těžká), kdy bývá většinou skrínigovým nálezem při preventivních prohlídkách u praktického lékaře pro děti a dorost (TK má být měřen při každé preventivní prohlídce u všech dětí od tří let). U dětí s těžšími formami hypertenze jsou klinické projevy častější, jedná se zejména o bolesti hlavy, epistaxi, únavu, zvýšené pocení, parézu faciálního nervu, křeče, poruchy vědomí. Zvláštní kapitolou jsou novorozenci a kojenci, u nichž se hypertenze projevuje téměř vždy symptomaticky, příznaky jsou nespecifické, závažnější a někdy i život ohrožující (neklid, zvýšená iritabilita, problémy s krmením, neprosívání, cyanóza, syndrom respirační tísně, křeče nebo srdeční selhání).

Příčiny hypertenze

Podle etiologie rozdělujeme hypertenzi na primární (esenční) a sekundární (hypertenze je jen příznakem jiného základního onemocnění).

1. Primární hypertenze

Je prokázáno, že primární hypertenze nezačíná až v dospělosti, ale její počátek je již v dorostovém a někdy i dětském věku. Prof. Lurbeová již v roce 2003 trefně pojmenovala dětský TK jako „okno do dospělé hypertenze“. Proto je nutné i děti s primární hypertenzí diagnostikovat a léčit, aby se předešlo vzniku hypertenzního poškození dětského organismu a také progresi primární hypertenze v dospělosti, která je druhou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin u dospělých.

Diagnózu primární hypertenze můžeme u dítěte, na rozdíl od dospělých, stanovit až po vyloučení sekundární hypertenze (tedy diagnóza „per exclusionem“). U menších dětí převažují sekundární formy hypertenze, u adolescentů již převažuje hypertenze primární. Podíl primární hypertenze na celkovém výskytu hypertenze tedy stoupá s věkem dětí, obecně platí, že čím je dítě mladší a čím závažnější hypertenze je, tím pravděpodobnější je sekundární forma hypertenze. U dětí nad 10 let tak již převažuje primární hypertenze nad sekundárními formami.

Primární hypertenze je považována za samostatné onemocnění, její etiologie je multifaktoriální (endogenní – zejména genetické faktory vč. pozitivní hypertenzní rodinné anamnézy a exogenní faktory zevního prostředí – zejména nevhodný životní styl s nadměrným příjmem příliš kalorické a příliš slané stravy v kombinaci s malou tělesnou aktivitou a nadváhou/obezitou, zejména abdominální). Vlastní patofyziologické mechanismy primární hypertenze zahrnují

zejména zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému, renální, vaskulární a hormonální mechanismy (systém renin-angiotenzin-aldosteron), obezitu, obstrukční spánkovou apnoei, inzulínovou rezistenci, metabolický syndrom, kyselinu močovou a genetické faktory. Je pravděpodobné, že primární hypertenze je hlavně výsledkem složité souhry všech těchto faktorů (multifaktoriální etiologie). Ledviny se na vzniku primární hypertenze nejen podílí, ale hrají důležitou roli při jejím udržování a současně jsou jedním z postižených orgánů v důsledku hypertenzních procesů (cílové poškození orgánů) – ledviny jsou tedy „viníkem i obětí“. Za klíčové pro elevaci TK u primární hypertenze se považují dva na sobě závislé renální mechanismy. Zprvu je to porušená schopnost ledviny vylučovat sodík – u normotenzních jedinců vzestup TK z jakýchkoliv důvodů je doprovázen vzestupem vylučování sodíku, dokud se TK nenormalizuje. Tento fenomén se označuje jako tlaková natriuréza. U primární hypertenze je práh pro exkreci sodíku resetován na vyšší úroveň krevního tlaku a tlaková natriuretická křivka je posunuta doprava. Tato porušená schopnost ledviny vylučovat sodík je nejspíše vrozená. Druhým klíčovým renálním mechanismem je renální vazokonstrikce – zvýšená renální vaskulární rezistence a redukováný průtok krve ledvinami. Nepřiměřená aktivita renin-angiotenzin-aldosteronového systému je spojnicí mezi oběma mechanismy.

2. Sekundární hypertenze

Sekundární hypertenze může být:

- renoparenchymatózní (60–80 % sekundárních forem, zejména refluxová nefropatie, glomerulonefritidy, dysplastické nebo polycystické ledviny)
 - renovaskulární (cca 1–5 %, nejčastěji na podkladě fibromuskulární dysplazie, méně často při neurofibromatóze nebo mid-aortic syndromu, u dětí se nevyskytuje aterosklerotická příčina)
 - kardiovaskulární (1–5 %, nejčastěji koarktace aorty)
 - endokrinní (1–5 %, zejména feochromocytom, Cushingův syndrom, primární hyperaldosteronismus, hypertyreóza)
- Ostatní příčiny jsou méně časté (např. onemocnění CNS, hypertenze navozená léky, u adolescentů i drogami, např. amfetaminem, kokainem nebo tzv. extází, monogenní formy hypertenze).

Příčiny hypertenze podle etiologie znázorňuje Obr. 2.

Výskyt jednotlivých forem hypertenze je dán zejména věkem dítěte, proto jsou v *Tabulce 10* uvedeny nejčastější příčiny hypertenze podle jednotlivých věkových kategorií dětí.

2.1 Renoparenchymová hypertenze

Při renoparenchymové hypertenzi je prvotně postižena parenchymová tkáň ledvin. Renoparenchymová hypertenze tvoří 60–80 % sekundárních hypertenzí. Asi čtvrtina dětí s chronickým onemocněním ledvin má hypertenzi, výskyt hypertenze u dětí s chronickým onemocněním ledvin se výrazně zvyšuje s klesající glomerulární filtrací, takže až 80–90 % dětí s chronickým selháním ledvin léčených dialýzou nebo transplantací trpí hypertenzí.

Ledviny mají nezastupitelné místo mezi regulačními systémy krevního tlaku. Za fyziologických podmínek se účastní regulace krevního tlaku prostřednictvím vylučování sodíku, tvorby vazoaktivních působků a aferentní inervace. Porucha schopnosti ledvin vylučovat sodík je klíčový faktor

Tabulka 2: Hodnoty TK u chlapců podle věku a tělesné výšky

Věk, roky	Percentil TK	Systolický TK, mm Hg							Diastolický TK, mm Hg						
		Percentil tělesné výšky							Percentil tělesné výšky						
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	50.	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90.	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95.	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99.	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50.	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90.	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95.	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99.	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50.	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90.	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95.	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99.	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50.	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90.	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95.	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99.	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50.	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90.	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95.	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99.	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50.	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90.	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95.	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99.	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50.	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90.	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95.	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99.	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50.	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90.	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95.	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99.	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50.	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90.	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95.	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99.	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50.	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90.	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95.	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99.	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50.	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90.	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95.	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99.	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50.	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90.	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95.	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99.	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50.	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90.	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95.	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99.	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50.	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90.	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95.	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99.	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50.	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90.	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95.	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99.	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93

Tabulka 2 (pokračování): Hodnoty TK u chlapců podle věku a tělesné výšky

Věk, roky	Percentil TK	Systolický TK, mm Hg							Diastolický TK, mm Hg						
		Percentil tělesné výšky							Percentil tělesné výšky						
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
16	50.	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90.	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95.	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99.	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50.	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90.	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95.	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99.	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

při vzniku hypertenze – porucha mechanismu tlakové natriurézy, s tím souvisí i porucha vylučování vody.

Renoparenchymatózní hypertenze provází akutní i chronická, vrozená i získaná, oboustranná i jednostranná onemocnění parenchymu ledvin. Často bývá přítomna porucha cirkadiánního rytmu krevního tlaku, kdy TK neklesá v nočních hodinách (tzv. „non-dipping“ fenomén). Zvýšení krevního tlaku může být akutní, kdy je hypertenze přechodná, přítomna je jen určitou dobu (např. u akutní glomerulonefritidy), nebo je hypertenze přítomná trvale, což bývá u chronického onemocnění ledvin.

Nejčastěji se hypertenze vyskytuje při vrozených vývojových vadách uropoetického traktu, zejména refluxové nefropatii, akutní i chronické glomerulonefritidě, cystických chorobách ledvin (nejčastěji u autozomálně recesivní polycystické choroby ledvin, ale i u autosomálně dominantní formy nebo multicystické dysplazii ledvin). Výskyt hypertenze a její patogenese se u různých nemocí ledvin liší. U glomerulonefritidy bývá hypertenze jedním z příznaků. Příčina bývá multifaktoriální (retence sodíku a vody, vazokonstrikce, uvolnění reninu). Nejvyšší prevalence hypertenze je u fokálně segmentální glomerulosklerózy. Léčbou indukovaná hypertenze nejčastěji souvisí s podáváním kortikoidů a cyklosporinu.

U vrozených vad ledvin, kam patří zejména refluxová nefropatie, obstruktivní nefropatie, hypoplastické a dysplastické ledviny a chronická pyelonefritida, je hypertenze také častým příznakem. Hypertenze se vyskytuje i při jednostranném postižení ledviny u chronické pyelonefritidy, refluxové nefropatie, hydronefrózy a po úrazu ledviny. Tato hypertenze může bohužel při delším trvání poškodit druhostrannou, původně intaktní ledvinu (*the kidney – both culprit and victim* – ledvina může být viníkem, ale také obětí hypertenze). Např. hypertenzní nefropatie patří s diabetem mezi nejčastější příčiny chronického selhání ledvin u dospělých.

Zvláštní skupinu renální hypertenze tvoří tumory ledvin. U dětí je to zejména nefroblastom (Wilmsův tumor). Asi u poloviny dětí s Wilmsovým tumorem je přítomna hypertenze. Tumor sám produkuje renin, ale tento nádor svým tlakem na cévy ledvin zřejmě vede též ke zvýšené produkci reninu. Při podezření na renoparenchymovou hypertenzi je mimo zobrazovacích metod nutné vyšetření renálních funkcí a samozřejmě moči. Kromě nádorů ledvin se vzácně vyskytují malé nádory, juxtamedulární tumory (reninomy) a některé hamartomy, které jsou příčinou hypertenze na podkladě zvýšené produkce reninu. Diagnostika těchto nádorů je založena na zobrazovacích metodách (CT, MRI, izotopová vyšetření) a laboratorních nálezech (zejména renin, aldosteron).

Hypertenze je velmi častou komplikací akutního i chronického selhání (poškození) ledvin. Hypertenze u dialyzovaných je častá (80–90 %) a má původ zejména v retenci tekutin a sodíku. Specifickým problémem je hypertenze po transplantaci ledviny, vyskytující se až u 90 % dětí. Její původ může být ve vlastních ledvinách, ve štěpu (rejekce, rekurence základního onemocnění, stenóza tepny štěpu) nebo je nežádoucím účinkem imunosupresivní terapie (kortikoidy, cyklosporin, takrolimus).

Hypertenze je také častá u dětí s diabetem 2. typu (25–40 %) i 1. typu (4–7 %). Prevalence hypertenze u dětí s diabetem 1. typu je ještě vyšší, pokud je TK měřen 24hodinovým ABPM (25–30 %), současně se také při ABPM u těchto dětí prokazují ve větší míře i jiné abnormality TK (např. „non-dipping“) (13, 14). Spojení zvýšeného TK a abnormálních cirkadiánních známek TK s časnými známkami poškození ledvin (albuminurie) (15) ukazují na účast obou renálních mechanismů i problémy s centrální regulací TK (dysbalance autonomního nervového systému spojená s diabetem). Metabolické onemocnění, vyplývající s chronické hyperglykémie a vedoucí k časné ateroskleróze a zvýšené arteriální tuhosti, se rovněž podílí na vývoji hypertenze u diabetických pacientů.

2.2 Renovaskulární hypertenze

Renovaskulární hypertenze je jedna z forem sekundární hypertenze, kde existuje kauzální léčba. Vzniká v důsledku stenózy renální tepny nebo jejích větví, což vede k hypoperfuzi ledviny a sekundárně se zvyšuje produkce reninu a angiotenzinu II. Změny systému renin-angiotenzin-aldosteron jsou zde zřejmě hlavním faktorem způsobujícím hypertenzi. Stenóza může postihnout jednu či obě ledviny. Bilaterální postižení se udává u 53–78 % případů. Postižena může být kmenová renální arterie (centrální postižení) nebo intrarenální větev renální tepny nižšího řádu. Jako periferní postižení je označováno zúžení, které je distálně od větvení kmenové větve. Často bývá distálně za stenózou aneuryzma (neboli poststenotická dilatace). Často bývají stenotickým procesem postiženy též jiné abdominální arterie (mezenterické, splenické, hepatální), ale i abdominální aorta (tzv. mid aortic syndrom). Vzácně mohou být stenózy přítomny i na mozkových tepnách.

Příčinná souvislost mezi zúžením ledvinové tepny a hypertenzí není vždy prokázána. Hemodynamická významnost stenózy renální tepny je průkazná při 75% zúžení lumen cévy, významná je i 50% stenóza s následnou poststenotickou dilatací. Při dosažení tohoto kritického zúžení se snižuje perfuzní tlak za stenózou, což vede k poklesu průtoku

Tabulka 3: Hodnoty TK u dívek podle věku a tělesné výšky

Věk, roky	Percentil TK	Systolický TK, mm Hg							Diastolický TK, mm Hg						
		Percentil tělesné výšky							Percentil tělesné výšky						
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	50.	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90.	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95.	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99.	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50.	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90.	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95.	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99.	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50.	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90.	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95.	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99.	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50.	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90.	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95.	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99.	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50.	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90.	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95.	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99.	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50.	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90.	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95.	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99.	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50.	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90.	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95.	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99.	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50.	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90.	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95.	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99.	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50.	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90.	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95.	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99.	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50.	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90.	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95.	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99.	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50.	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90.	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95.	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99.	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50.	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90.	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95.	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99.	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50.	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90.	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95.	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99.	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50.	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90.	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95.	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99.	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50.	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90.	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95.	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99.	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93

Tabulka 3 (pokračování): Hodnoty TK u dívek podle věku a tělesné výšky

Věk, roky	Percentil TK	Systolický TK, mm Hg							Diastolický TK, mm Hg						
		Percentil tělesné výšky							Percentil tělesné výšky						
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
16	50.	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90.	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95.	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99.	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50.	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90.	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95.	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99.	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Tabulka 4: Skriningové hodnoty TK u dětí, které vyžadují další zhodnocení (odpovídají 95. percentilu dětí na 5. percentilu tělesné výšky)

	Chlapci	Dívky
Věk	Systolický/diastolický TK (mm Hg)	Systolický/diastolický TK (mm Hg)
3	104/63	104/65
4	106/66	105/68
5	108/69	107/70
6	109/72	108/72
7	110/74	110/73
8	111/75	112/75
9	113/76	114/76
10	115/77	116/77
11	117/78	118/78
12	119/78	119/79
13	121/79	121/80
14	124/80	123/81
15	126/81	124/82
16	129/82	125/82
17	131/84	125/82

plazmy ledvinou a ke snížení glomerulární filtrace. Zároveň jsou aktivovány mechanismy mající za úkol obnovit normální průtok krve ledvinou. Vlivem renální ischemie stoupá hladina reninu a angiotenzinu II, což vede ke konstrikci vas efferens v glomerulech. Systémový arteriální tlak roste (vzniká systémová hypertenze) dokud není obnoven dostatečný průtok krve ledvinou, přesto ale hypoperfuze ledviny přetrvává. Kromě aktivace renin-angiotenzinového systému se aktivuje i sympatický nervový systém, vzniká i retence natria a vody.

Nejčastější příčinou renovaskulární hypertenze u dětí je fibromuskulární dysplazie (70–95 %), jejíž příčina není známa. Rozlišuje se forma mediální se ztlustěním média stěny arterie (80 % případů), méně časté jsou formy perimediální (10 %) a intimální (10 %). Druhou nejčastější příčinou je neurofibromatóza (10–25 %). Ostatní příčiny renovaskulární hypertenze jsou méně časté, např. Marfanův či Klippelův-Trénaunayův-Weberův syndrom. U poúrazových stavů s postižením ledvinné tepny vzniká riziko stenózy, při úrazu může dojít i k disrupci renální tepny. Obdobně je tomu při zevní kompresi vlivem patologických procesů

u tumorů (Wilmsův tumor, feochromocytom). Arteritidy (zejména Takayasuova) jsou u kavkazské rasy vzácné, vyskytují se zejména u Asiatů. Monogenní choroby jsou příčinou asi 10 % renovaskulární hypertenze (např. u autozomálně dominantní neurofibromatózy) (16).

Na možnost renovaskulární hypertenze je nutno pomyslet zejména u těžkých forem hypertenze (hypertenze 2. stupně a hypertenzní krize), zejména symptomatické, u hypertenze rezistentní na běžná antihypertenziva kromě ACE inhibitorů a u malých dětí. Charakteristická je negativní rodinná anamnéza hypertenze, náhlý začátek, často bývá jednostranná malá ledvina (ischemické poškození), případně zhoršení glomerulární filtrace po aplikaci ACE inhibitorů u oboustranné stenózy. Šešest v epi- nebo mezogastriu bývá přítomen zřídka, spíše při současném zúžení břišní aorty. Hypertenze se může diagnostikovat náhodně při lékařském vyšetření, např. při preventivní prohlídce, avšak může se manifestovat i hypertenzní krizí (asi v 20 % případů). V těchto emergentních situacích dominuje bezvědomí, generalizované křeče, může se objevit náhlá mozková příhoda, vzácněji i selhání srdce. V důsledku sekundárního hyperaldosteronismu může být přítomna hypokalemie. Hladina plazmatické reninové aktivity v periferní krvi je většinou zvýšená, což však nemá výraznější prediktivní hodnotu, neboť neodliší jiné příčiny hypertenze spojené se zvýšenou plazmatickou reninovou aktivitou. Renální funkce nebývají obvykle sníženy, avšak při bilaterálním postižení renálních arterií či postižení renální arterie solitární ledviny může dojít k akutnímu selhání ledvin po zahájení léčby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu či blokátory angiotenzinového receptoru. Ke zhoršení renální funkce dochází na podkladě změn renální hemodynamiky. Z toho důvodu je u všech pacientů po zahájení léčby ACE inhibitory a sartany po týdnu třeba zkontrolovat hladinu sérového kreatininu a kalie. V moči pacientů s renovaskulární hypertenzí může být i proteinurie. Bohužel dosud neexistuje spolehlivý neinvazivní test pro diagnózu renovaskulární hypertenze. Neinvazivní diagnostické metody (dopplerovská ultrasonografie a metody nukleární medicíny) mají jen omezený význam a slouží spíše jako screeningová vyšetření při detekci stenóz v hlavní ledvinné tepně. U stenóz v periferních větvích arterií ledvin, kterých je asi třetina, neinvazivní metody zpravidla selhávají. Magnetická rezonance zobrazující renální arterie nemá dosud potřebnou rozlišovací schopnost a u malých dětí je mnohdy nutná celková anestezie. CT angiografie vyžaduje podání kontrastní látky, radiační zátěž není zanedbatelná. Větší rozdíl délky ledvin než je 1 cm může rovněž podpořit podezření na renovas-

Tabulka 5: Výběr manžety pro měření TK u dětí

Název manžety	Obvod paže	Šířka manžety (gumové nafukovací části) = 40 % obvodu paže
Novorozenecká	7–13 cm	4 cm
Kojenecká	12–20 cm	6 cm
Dětská	17–26 cm	9 cm
Dospělá	24–32 cm	12 cm
Široká dospělá	32–42 cm	15 cm
Stehenní dospělá	41–45 cm	19 cm

kulární hypertenzi. Zlatým standardem pro diagnózu renovaskulární hypertenze stále zůstává selektivní angiografie renálních arterií, užívá se intraarteriální digitální subtrakční angiografie (DSA) (17). Indikace angiografie u dětí musí být uvážlivá, neboť se jedná o invazivní vyšetření s nutností katetrizace arteriálního řečiště (zpravidla transfemorálně), které přináší radiační zátěž a riziko možné alergické reakce na kontrastní látku, třebaže se dnes užívají neionické kontrastní látky. U menších dětí při tomto vyšetření je nutná celková anestézie. V případě nálezu stenózy následuje bezprostředně pokus provést perkutánní transluminální angioplastiku (PTA), která je dnes léčebnou metodou první volby u dětí s renovaskulární hypertenzí. Její úspěšnost je 80–90 %. Úspěšná angioplastika sníží krevní tlak, u některých dětí je možné vysadit i všechna antihypertenziva, dojde také ke zlepšení perfuze ledviny. U dospělých se v některých případech po dilataci do místa původní stenózy implantují stenty. Tyto výkony se u dětí provádějí zpravidla až po ukončení růstu u adolescentů.

Chirurgické řešení je dnes indikováno až po případném neúspěchu angioplastiky. Zpravidla je operace vhodná spíše až po ukončení tělesného růstu, protože operované arterie nerostou. V minulosti byly nutné i po úspěšném cévním zákroku reoperace v důsledku růstového spurtu v dospívání. Podobná je situace v případě stentů.

Farmakoterapie dětí s renovaskulární hypertenzí bývá obtížná, často ani kombinací antihypertenziv není dosaženo plné úpravy tlaku. Farmakoterapie může ovlivnit příznivě hypertenzi, ale neovlivní při hemodynamicky významné stenóze hypoperfuzi ledviny. I po úspěšné angioplastice bývá někdy farmakoterapie nutná, většinou se však sníží TK i počet a dávky antihypertenziv.

Diagnostika hypertenze

Vyšetřovací postup: Při vyšetřování dítěte s hypertenzí, respektive s naměřeným zvýšeným TK, máme 4 hlavní cíle (Obr. 3):

- 1) potvrdit nebo vyloučit trvalé zvýšení TK
- 2) odhalit nebo vyloučit sekundární formy hypertenze,
- 3) zjistit případné hypertenzní postižení cílových orgánů,
- 4) hledat ostatní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění a jiná závažná onemocnění, která mají vztah k hypertenzi.

1. cíl: Potvrdit nebo vyloučit trvalé zvýšení TK lze: opakovaným měřením příležitostného TK v ordinaci (alespoň 3x), nebo provedením ABPM, které se indikuje zejména tehdy, pokud má lékař podezření na „hypertenzi bílého

pláště“ (tj. zvýšený TK v ordinaci lékaře, ale normální TK mimo zdravotnické prostředí). Tento fenomén se vyskytuje u 30–40 % dětí s hypertenzí při měření TK v ordinaci a ABPM by tedy mělo být provedeno u všech dětí, které mají hypertenzní hodnoty TK v ordinaci, ale nemají žádné obtíže a žádné onemocnění srdce nebo ledvin.

Potvrzení zvýšených hodnot v ordinaci domácím měřením se nedoporučuje.

2. cíl: Odhalit nebo vyloučit sekundární formy hypertenze: Rozsah vyšetření zaměřených na odhalení sekundárních forem hypertenze závisí kromě závažnosti hypertenze také na věku dítěte a předpokládané příčině. Avšak bazální vyšetření se musí provést u všech hypertenzních dětí bez ohledu na závažnost hypertenze a věk dítěte (Tabulka 11). U vybraných dětí, u nichž je z výše TK, věku dítěte a bazálních vyšetření podezření na sekundární hypertenzi, se provádí ve 2. stupni některá ze speciálních vyšetření, např. scintigrafie ledvin, mikční cystourethrografie, dopplerovské vyšetření renálních arterií, plazmatická reninová aktivita/renin, sérový aldosteron, hormony štítné žlázy a nadledvin, angiografie renálních arterií aj. (Tabulka 12).

3. cíl: Zjistit případné hypertenzní postižení cílových orgánů. Detekce hypertenzních postižení cílových orgánů se zaměřuje především na:

- a) srdce (hypertrofie levé komory srdeční, systolická funkce – vyšetření echokardiografií)
- b) ledviny – (mikro)albuminurie

Vyšetření očního pozadí ke zjištění eventuální hypertenzní angiopatie/retinopatie sítnice je indikováno pouze u dětí se symptomatickou hypertenzí nebo hypertenzní krizí (viz níže).

Vyšetření cév (cIMT = *carotid Intima Media Thickness* = šíře intimy a medie v karotidě; PWV = *Pulse Wave Velocity* = rychlost pulsní vlny zjišťující tuhost artérií) se v dětském věku nevyužívají rutinně, jsou určeny zejména pro výzkum a vyšetřování dětí s vysokým rizikem kardiovaskulárního postižení (např. diabetici, děti s chronickou ledvinovou nedostatečností) ve specializovaných centrech.

4. cíl: Hledat ostatní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění a jiná závažná onemocnění, která mají vztah k hypertenzi: Mezi ostatní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění patří zejména:

- rodinná anamnéza hypertenze nebo kardiovaskulární morbidity/mortality
- nadváha/obezita
- zvýšený příjem soli
- hyperlipidémie
- nízká pohybová aktivita
- kouření.

Ke splnění těchto 4 cílů je nezbytné u každého dítěte s hypertenzí odebrat pečlivě anamnézu a provést fyzikální, laboratorní a přístrojová vyšetření.

1. Anamnéza

Rodinná anamnéza

Zjišťujeme výskyt hypertenze u rodičů, prarodičů a sourozenců, výskyt kardiovaskulární morbidity, mortality, cukrovky a onemocnění, která mají vztah k hypertenzi (např. onemocnění ledvin, endokrinopatie, neurofibromatóza).

Rizikové jsou rodiny, kde se závažné orgánové komplikace vyskytly u rodičů/prarodičů brzy – před 55. rokem života u mužů a před 65. rokem u žen.

Osobní anamnéza

Ptáme se na údaje perinatální (zejména termín porodu a porodní hmotnost, perinatální asfyxie), uvádí se výskyt onemocnění ledvin, srdce, endokrinopatií, pátráme po možných subjektivních obtížích potenciálně způsobených hypertenzí (epistaxe, bolesti hlavy ap.).

Farmakologická anamnéza

Zjišťuje zejména užívání hormonální antikoncepce u dívek, anabolických steroidů, drog a dopingových látek.

Sociální anamnéza

Ptáme se především na kouření, pití alkoholu, trávení volného času (sedavé aktivity – televize, počítač, tablety, mobilní telefony), stravovací návyky (převážně solení a konzumace potravin s vysokým obsahem soli – např. jídla typu fast food či uzeniny).

Souhrn hlavních anamnestických údajů, které se cíleně zjišťují při vyšetřování dítěte s hypertenzí, uvádí *Tabulka 13*.

2. Fyzikální vyšetření

Při fyzikálním vyšetření (*Tabulka 14*) je třeba se zaměřit zejména na odhalení příznaků onemocnění, která způsobují sekundární hypertenzi. Jedná se o příznaky onemocnění ledvin (např. zvětšené hmatné ledviny, otoky víček nebo končetin aj.), srdce (šelesty), endokrinopatie (struma, cushingoidní habitus ap.). Všímáme si také příznaků svědčících spíše pro primární hypertenzi, zvláště nadváhy, respektive obezity nebo klidové tachykardie.

3. Laboratorní a přístrojová vyšetření

Rozsah vyšetření je individuální a závisí zejména na věku dítěte a závažnosti hypertenze a dále pak na přítomnosti příznaků svědčících pro primární nebo sekundární hypertenzi. Při indikaci vyšetřovacích metod používáme tzv. stupňovitý postup. V prvním stupni provádíme bazální vyšetření, která však musí být provedena u všech dětských pacientů s trvalou hypertenzí bez ohledu na její tíži a věk dítěte (*Tabulka 11*). U vybraných pacientů, u nichž máme z výše TK, věku dítěte, anamnézy, fyzikálního vyšetření nebo z výsledků bazálních vyšetření podezření na sekundární formu hypertenze, provádíme ve 2. stupni některá ze doplňujících vyšetření (*Tabulka 12*).

Léčba

U dospělých bylo v mnoha studiích prokázáno, že léčbou navozený pokles TK i jen o několik málo mm Hg vede k signifikantnímu snížení počtu cévních mozkových příhod, ischemické choroby srdeční a úmrtí na kardiovaskulární příhody o několik desítek procent (studie na dospělých prokázaly, že pokles TK jen o 5–10 mm Hg snižuje riziko koronární ischemie o 14 % a riziko náhlé mozkové příhody dokonce o 33–42 %, mortalita hypertoniků klesá o 40 %). V metaanalýze intervenčních studií se ukázalo, že každý mm Hg, o který u dospělých hypertoniků snížíme léčbou TK, vede k poklesu kardiovaskulárních příhod o 2 %. Z uvedeného vyplývá, že i malý pokles TK má pro dospělé pacienty velký prognostický význam a snižuje riziko kardiovaskulárních

příhod i úmrtí. To představuje rovněž argument pro přesný záznam změřených hodnot (např. TK 122/74 mm Hg – tedy bez zaokrouhlování).

I v pediatrických studiích bylo prokázáno, že snížení TK u hypertenzních dětí vede ke snížení mortality a hypertenzních následků u život ohrožujících hypertenzních stavů, k redukci hypertrofie levé komory srdeční a mikroalbuminurie a ke zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin do nezvratného chronického selhání ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou a transplantací. Léčba hypertenze tak má tedy podobně pozitivní efekty jako u dospělých, jen je výskyt hypertenze a kardiovaskulárních příhod a tedy i jejich redukce tudíž ekvivalentně menší.

Cílem léčby hypertenze u dětí je:

- Normalizace výšky krevního tlaku, tj. snížení krevního tlaku do normálních hodnot, tj. pod 95. (nebo 90.) percentil u dětí bez chronického onemocnění ledvin. U dětí s chronickým onemocněním ledvin bez proteinurie je doporučováno snížení TK pod 75. percentil a u dětí s proteinurickým chronickým onemocněním ledvin dokonce pod 50. percentil, protože studie ESCAPE v roce 2009 prokázala, že snížením TK pod 50., respektive 75. percentil lze u dětí s chronickým onemocněním ledvin stádií 2.–4. zpomalit progresi ledvinového onemocnění do stadia chronického selhání ledvin a tím oddálit i o několik let nutnost zahájení léčby dialýzou nebo transplantací (18). Cílové hodnoty TK pro léčbu hypertenze u dětí jsou shrnuty v *Tabulce 15*.
- Prevence vzniku nebo normalizace (regrese) již vzniklého hypertenzního poškození cílových orgánů (jako jsou zejména hypertrofie levé komory srdeční, mikroalbuminurie nebo hypertenzní angiopatie sítnice) a tím snížení kardiovaskulární morbidity a mortality spojené s hypertenzí. Účinnou léčbou hypertenze lze dosáhnout regrese hypertrofie levé komory nebo mikroalbuminurie u většiny dětí již po šesti měsících (19, 20).

Pokud se jedná o sekundární hypertenze, snažíme se vždy o léčbu kauzální (např. angioplastiku u stenózy renální arterie, nefrektomie hypo- až afunkční dysplastické ledviny, odstranění tumoru produkujícího katecholaminy, aldosteron, renin nebo hormony štítné žlázy).

V případech léčby hypertenze primární se zaměřujeme kromě normalizace krevního tlaku i na ovlivnění rizikových faktorů, které mají vliv na výši krevního tlaku, ale i na celkovou kardiovaskulární morbiditu dětí (nadváha/obezita, nedostatek pohybové aktivity a nesprávné stravovací návyky – vysoký příjem soli a kalorií, dyslipidémie, kouření).

Léčba hypertenze zahrnuje nefarmakologickou a farmakologickou léčbu.

1. Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba musí být zahájena u všech dětí s hypertenzí, tj. TK $\geq$ 95. percentilem, a také u všech dětí s vysokým normálním TK (prehypertenzi – zvýšeným TK, tj. mezi 90.–95. percentilem).

V nefarmakologických opatřeních by se mělo pokračovat i v době, kdy musí být zahájena farmakologická léčba, neboť pozitivně ovlivňují ostatní rizikové faktory (nadváha/obezita, dyslipidémie). Nefarmakologická léčba zahrnuje:

Tabulka 6: Percentily TK získané oscilometrickým měřením

Věk (roky)	Percentil výšky	Chlapci				Dívky			
		Percentil STK (mm Hg)		Percentil DTK (mm Hg)		Percentil STK (mm Hg)		Percentil DTK (mm Hg)	
		90 th	95 th	90 th	95 th	90 th	95 th	90 th	95 th
3	5.	106	109	66	69	105	108	67	70
	10.	106	109	67	69	105	108	67	70
	25.	106	109	67	69	106	109	68	70
	50.	107	110	67	70	106	109	68	71
	75.	107	110	68	70	107	110	69	71
	90.	107	111	68	71	108	111	69	71
	95.	108	111	68	71	108	111	69	72
4	5.	106	109	67	69	105	108	68	70
	10.	106	109	67	69	106	109	68	70
	25.	106	110	67	70	106	109	68	71
	50.	107	110	68	70	107	110	69	71
	75.	107	110	68	71	108	111	69	71
	90.	108	111	69	71	108	111	69	72
	95.	108	111	69	71	109	112	69	72
5	5.	106	109	67	70	106	109	68	70
	10.	106	109	67	70	106	109	68	71
	25.	107	110	68	70	107	110	69	71
	50.	107	110	68	71	108	111	69	71
	75.	108	111	69	71	109	112	69	72
	90.	108	112	69	71	109	113	70	72
	95.	109	112	69	72	110	113	70	72
6	5.	107	110	68	70	107	110	69	71
	10.	107	110	68	70	107	110	69	71
	25.	108	111	68	71	108	111	69	71
	50.	108	111	69	71	109	112	69	72
	75.	109	112	69	72	110	113	70	72
	90.	109	113	70	72	111	114	70	73
	95.	110	113	70	72	111	114	70	73
7	5.	108	111	69	71	108	111	69	71
	10.	108	111	69	71	109	112	69	72
	25.	109	112	69	71	109	113	70	72
	50.	110	113	70	72	110	114	70	72
	75.	110	113	70	72	112	115	70	73
	90.	111	114	70	73	112	116	71	73
	95.	111	114	71	73	113	116	71	73
8	5.	109	112	69	72	109	113	70	72
	10.	109	113	70	72	110	113	70	72
	25.	110	113	70	72	111	114	70	73
	50.	111	114	70	73	112	115	71	73
	75.	112	115	71	73	113	116	71	73
	90.	113	116	71	73	114	117	71	74
	95.	113	116	71	74	115	118	72	74
9	5.	111	114	70	73	111	114	70	73
	10.	111	114	70	73	112	115	71	73
	25.	112	115	71	73	113	116	71	73
	50.	113	116	71	74	114	117	71	74
	75.	114	117	72	74	115	118	72	74
	90.	114	118	72	74	116	120	72	75
	95.	115	118	72	75	117	120	72	75
10	5.	112	115	71	74	113	116	71	74
	10.	113	116	71	74	114	117	72	74
	25.	114	117	72	74	115	118	72	74
	50.	115	118	72	75	116	119	72	75
	75.	116	119	73	75	117	121	73	75
	90.	117	120	73	75	118	122	73	75
	95.	117	121	73	76	119	123	73	76

Tabulka 6 (pokračování): Percentily TK získané oscilometrickým měřením

Věk (roky)	Percentil výšky	Chlapci				Dívky			
		Percentil STK (mm Hg)		Percentil DTK (mm Hg)		Percentil STK (mm Hg)		Percentil DTK (mm Hg)	
		90 th	95 th	90 th	95 th	90 th	95 th	90 th	95 th
11	5.	114	117	72	75	115	119	72	74
	10.	115	118	73	75	116	119	72	75
	25.	116	119	73	75	117	120	73	75
	50.	117	120	73	76	118	122	73	75
	75.	118	122	74	76	120	123	73	76
	90.	119	123	74	77	121	124	74	76
	95.	120	123	74	77	121	125	74	76
12	5.	117	120	74	76	118	121	73	75
	10.	117	121	74	76	118	122	73	76
	25.	119	122	74	77	119	123	74	76
	50.	120	123	75	77	121	124	74	76
	75.	121	125	75	77	122	125	74	77
	90.	123	126	75	78	123	126	75	77
13	5.	120	123	75	77	120	123	74	76
	10.	121	124	75	78	120	124	74	77
	25.	122	126	75	78	121	125	75	77
	50.	124	127	76	78	122	126	75	77
	75.	125	129	76	79	123	127	75	78
	90.	127	130	76	79	124	128	76	78
	95.	127	131	77	79	125	128	76	78
14	5.	124	128	76	79	121	125	75	78
	10.	125	128	76	79	122	125	75	78
	25.	126	130	77	79	122	126	76	78
	50.	128	132	77	80	123	127	76	79
	75.	129	133	78	80	124	128	77	79
	90.	131	135	78	81	125	129	77	79
	95.	131	135	78	81	126	129	77	80
15	5.	128	132	78	80	122	126	76	79
	10.	128	132	78	80	123	126	77	79
	25.	130	134	78	81	123	127	77	79
	50.	131	135	79	81	124	128	77	80
	75.	133	137	79	82	125	129	78	80
	90.	134	138	79	82	126	129	78	81
	95.	135	139	80	82	126	130	78	81
16	5.	131	135	79	82	124	127	78	80
	10.	132	136	79	82	124	127	78	80
	25.	133	137	80	82	124	128	78	81
	50.	134	139	80	83	125	129	79	81
	75.	136	140	80	83	126	129	79	81
	90.	137	142	81	84	126	130	79	82
17	5.	134	138	80	83	125	128	79	81
	10.	135	139	81	83	125	129	79	82
	25.	136	141	81	84	125	129	79	82
	50.	137	142	81	84	126	129	80	82
	75.	139	144	82	85	126	130	80	83
	90.	140	145	82	85	127	130	81	83
	95.	141	146	82	85	127	131	81	83

- 1) redukci nadváhy/obezity nebo prevenci jejich vzniku,
- 2) redukci nadměrného příjmu soli (sodíku) ve stravě,
- 3) dostatek pravidelné fyzické aktivity.

1.1 Snížení nadváhy

Tělesná váha koreluje pozitivně s hodnotami TK a je jedním z hlavních determinantů hypertenze u dětí. Těsnou korelaci s TK vykazuje zejména abdominální obezita vyjádřená obvodem pasu. Děti/adolescenti s nadváhou/obezitou mají významně vyšší TK než jedinci s normálním BMI,

tedy i vyšší výskyt hypertenze. Redukcí nadváhy je možné docílit poklesu systolického i diastolického TK u dospělých i dětí s hypertenzí (21). Každý kilogram redukce váhy vede ke snížení TK o cca 2 mm Hg (22). Cílem léčby je dosáhnout BMI odpovídajícího věku (nejméně pod 85. percentil).

1.2 Snížení nadměrného příjmu soli ve stravě

V naprosté většině civilizovaných zemí dospělí i děti konzumují 2–3x více soli než je doporučeno. Většina studií prokázala příznivý účinek redukce nadměrného příjmu soli

Tabulka 7: Indikace ambulantního 24hod. monitorování krevního tlaku (ABPM) u dětí**Diagnostické**

Potvrzení skutečné hypertenze před zahájením antihypertenzní farmakologické léčby, resp. vyloučení „hypertenze“ bílého pláště
 Děti s chronickým onemocněním ledvin
 Děti s diabetem mellitem 1. i 2. typu
 Děti po transplantaci ledviny, jater nebo srdce
 Diagnostika maskované hypertenze
 Hypertenzní reakce při zátěžovém testu
 Diskrepance mezi klinickým a domácím TK

Léčebné

Refrakterní hypertenze
 Zhodnocení léčebné kontroly TK u dětí s hypertenzním poškozením cílových orgánů
 Symptomy hypotenze při léčbě

Ostatní

Vědecko-výzkumné účely
 Autonomní dysfunkce
 Podezření na katecholaminy produkující tumory

Tabulka 8: 95. percentil pro systolický a diastolický TK při ambulantním 24hod. monitorování TK (ABPM) u dětí dle ESH 2016 (Lurbe et al. 2016)

Tělesná výška	Chlapci		Dívky	
	Denní TK (mm Hg)	Noční TK (mm Hg)	Denní TK (mm Hg)	Noční TK (mm Hg)
120 cm	125/82	106/63	120/82	106/65
125 cm	125/82	108/63	121/82	107/66
130 cm	126/82	110/64	122/82	108/66
135 cm	126/82	111/65	123/82	109/66
140 cm	126/82	113/65	124/82	110/66
145 cm	127/81	114/66	125/82	112/66
150 cm	128/81	116/66	127/82	113/66
155 cm	130/81	117/66	128/82	114/66
160 cm	133/81	118/66	129/82	114/66
165 cm	135/82	119/66	130/82	114/66
170 cm	135/82	121/66	131/82	115/71
175 cm	135/83	122/66	131/82	115/66
180 cm	135/83	124/66	n.d.	n.d.
185 cm	135/84	125/66	n.d.	n.d.

Tabulka 9: Percentily pro domácí měření TK (dle Lurbe et al.: ESH Guidelines 2016)

Tělesná výška	Chlapci		Dívky	
	50. percentil (mm Hg) STK/DTK	95. percentil (mm Hg) STK/DTK	50. percentil (mm Hg) STK/DTK	95. percentil (mm Hg) STK/DTK
120–129 cm	105/64	119/76	101/64	119/74
130–139 cm	108/64	121/77	103/64	120/76
140–149 cm	110/65	125/77	105/65	122/77
150–159 cm	112/65	126/78	108/66	123/77
160–169 cm	115/65	128/78	110/66	124/78
170–179 cm	117/66	132/78	112/66	125/79
180–189 cm	121/67	134/79	114/67	128/80

na pokles TK, přičemž nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky mírného omezení soli. Nejnovější doporučení doporučují omezit příjem sodíku na 1,2 g/den (tj. 3 g soli/den), tj. 50 mmol/den u dětí 4–8letých a na 1,5 g/den (tj. 3,7 g soli/den), tj. 62 mmol/den u dětí starších 8 let. U dospělých je doporučováno snížit příjem soli pod 100 mmol sodíku/den (tj. 6 g soli/den). S ohledem na to, že většinu soli (až 80 %) přijmeme ve formě již připravených pokrmů, je třeba se zaměřit zejména na omezení konzumace již hotových potravin s vysokým obsahem soli (např. šunka, sýry, bramborové lupínky, slané tyčinky, mandle, jídla typu fast food, uzeniny, konzervované potraviny, koření, polévky v prášku). Příjem soli lze orientačně posoudit podle denního odpadu sodíku v moči sbírané za 24 hodin (mmol/den).

1.3 Zvýšená pohybová aktivita

Zvýšení pohybové aktivity a tím fyzické zdatnosti koreluje nepřímo úměrně s hodnotami krevního tlaku u dospělých i dětské populace (23). Zlepšením fyzické zdatnosti tedy dochází k poklesu TK (24, 25). Doporučují se aktivity dynamického charakteru (rychlá chůze, běh, jízda na kole, plavání), alespoň 3× týdně 45 minut.

2. Farmakologická léčba

Farmakologická léčba musí být zahájena hned u všech dětských hypertoniců se symptomatickou hypertenzí, sekundární hypertenzí, hypertenzí provázenou již postižením cílových orgánů, diabetem 1. i 2. typu a jakoukoliv hypertenzí přetrvávající i přes nefarmakologickou léčbu (cca 1 rok). Farmakologická léčba může být zahájena i u dětí s vysokým normálním TK, které vykazují již hypertenzní poškození cílových orgánů. Souhrn indikací k farmakologické léčbě u dětí je uveden v Tabulce 16.

Tabulka 10: Nejčastější příčiny hypertenze v jednotlivých věkových skupinách dětí

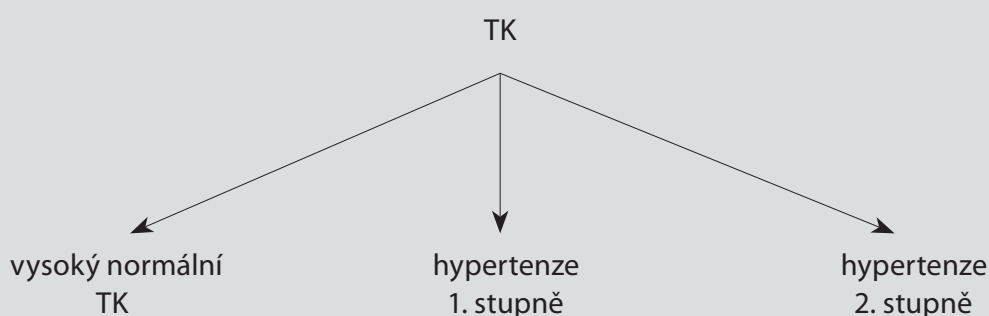
Věková skupina dítěte	Nejčastější příčiny hypertenze
Novorozenci a kojenci	trombóza renální arterie nebo vény
	kongenitální onemocnění ledvin
	koarktace aorty
Předškolní děti (1–6 let)	renoparenchymatózní
	renovaskulární
	koarktace aorty
Mladší školní děti (6–10 let)	renoparenchymatózní
	renovaskulární
	primární
Starší školní děti a adolescenti (10–18 let)	primární
	renoparenchymatózní
	léky indukovaná

Souhrn rozhodovacího postupu při indikaci farmakologické a nefarmakologické léčby HT je uveden na Obr. 3.

U dětí je v současné době možné v prvotní léčbě hypertenze použít 5 skupin antihypertenziv:

- diuretika,
- betablokátory,
- inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitory),
- blokátory kalciových kanálů,
- blokátory angiotenzinového receptoru (tzv. sartany nebo ARB).

1. Potvrdit trvalé zvýšení TK = perzistentní hypertenzi (3× příležitostný TK, event. ABPM) a zjistit závažnost hypertenze



2. Odhalit nebo vyloučit sekundární formy hypertenze (anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní a přístrojová vyšetření)
3. Zjistit hypertenzní postižení cílových orgánů (ECHO, mikroalbuminurie, event. oční pozadí)
4. Hledat ostatní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (anamnéza, fyzikální a laboratorní vyšetření)

Obr. 3: Algoritmus vyšetřovacího postupu u dítěte s naměřeným zvýšeným TK

Tabulka 11: Bazální vyšetření u dítěte s hypertenzí (vyšetření 1. stupně) musí být provedena u všech dětí s hypertenzí bez ohledu na věk dítěte a závažnost hypertenze
Moč
Moč chemicky a močový sediment
Mikroalbuminurie
Krev
Krevní obraz
Elektrolyty v séru, urea, kreatinin, kyselina močová
Triglyceridy, celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol
Glykémie
Zobrazovací metody
Ultrazvuk ledvin
Echokardiografie

Tabulka 12: Dodatečná laboratorní vyšetření (2. stupně) u dětí, u nichž je podezření na určitou formu sekundární hypertenze
Moč
Metanefriny a katecholaminy (event. v plasmě)
Kortizol
Steroidní profil
Krev
Renin/plazmatická reninová aktivita a aldosteron
Kortizol
TSH, fT4
Steroidní profil
DNA analýza genů způsobujících monogenní formy hypertenze
Zobrazovací metody
Doppler renálních arterií, event. CT-angiografie nebo MR-angio., DSA
Mikční cystourethrografie
DMSA-scintigrafie
MIBG-scintigrafie
DSA – digitální subtrakční angiografie

Tabulka 13: Anamnestické údaje při vyšetřování dítěte s hypertenzí
Rodinná anamnéza
hypertenze, kardiovaskulární onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání), DM, dyslipidémie, dědičná onemocnění ledvin
Osobní anamnéza
perinatální anamnéza (termín porodu, porodní váha, oligohydramnion, asfyxie, katetrizace pupku, ...)
prodělaná onemocnění (hypertenze v minulosti, infekce močových cest, onemocnění ledvin, urologické onemocnění, kardiální, endokrinní onemocnění, ...)
Nynější onemocnění
symptomy svědčící pro sekundární hypertenzi (dysurie, žízeň/polyurie, noční pití a močení, hematurie, edémy, váhový úbytek)
symptomy svědčící pro hypertenzní poškození cílových orgánů (bolesti hlavy, epistaxe, vertigo, zhoršení zraku, ...)
poruchy spánku (chrápání, apnoické pauzy, resp. sleep-apnea syndrom, denní somnolence)
kardiovaskulární rizikové faktory (nedostatek fyzických aktivit, nesprávné stravovací návyky, kouření, alkohol)
Farmakologická anamnéza (např. kortikosteroidy, cyklosporin, takrolimus, antidepresiva, hormonální antikoncepce, drogy)

Tabulka 14: Fyzikální vyšetření u dítěte s hypertenzí
Výška, hmotnost, BMI – vše také v percentilech (nadváha?, obezita?)
Zevní známky syndromů a jiných onemocnění souvisejících s hypertenzí (neurofibromatóza, von Hippel Lindau syndrom, mnohočetná endokrinní neoplázie, Turnerův syndrom, Williams-Beuren syndrom, Marfanův syndrom, Cushingův syndrom, hyperthyroidismus, lupus, kongenitální adrenální hyperplázie, ...)
Kardiovaskulární systém (puls a TK na rukách a nohách, šelesty – srdce, břicho, třísla, ...)
Břicho (organomegalie – Wilmsův tumor, neuroblastom, pheochromocytom, cystická onemocnění ledvin, hepatosplenomegalie, ...)
Neurologické vyšetření (oční pozadí – hypertenzní změny, hamartomy, paréza faciálního nervu, známky cévní mozkové příhody)

Tabulka 15: Cílové hodnoty TK pro léčbu hypertenze u dětí a dorostu	
Forma hypertenze	Cílový systolický/diastolický tlak
Primární hypertenze	< 95. percentil (zvážit < 90. percentil)
Renoparenchymatózní hypertenze u dětí s chronickým onemocněním ledvin bez proteinurie	< 75. percentil
Renoparenchymatózní hypertenze u dětí s chronickým onemocněním ledvin s proteinurií	< 50. percentil
Diabetes 1. a 2. typu u dětí a adolescentů bez proteinurie	< 75. percentil
Diabetes 1. a 2. typu u dětí a adolescentů s proteinurií	< 50. percentil

Výběr léku pro dítě s hypertenzí

Lékem první volby u dětí s chronickým onemocněním ledvin (renoparenchymatózní hypertenze) jsou ACE inhibitory nebo blokátory angiotenzinového receptoru (ARB neboli sartany), neboť tato skupina antihypertenziv má kromě svého antihypertenzního účinku i účinky antiproteinurické a renoprotektivní (zpomalují progresi chronické renální insuficience). ACE inhibitory představují také lék první volby u pacientů s diabetem, neboť snižují kromě TK i mikroalbuminurii a proteinurii.

U dětských pacientů s primární hypertenzí neexistují žádné srovnávací studie mezi různými skupinami léků, není tedy prokázáno, že by jedna skupina léků byla lepší než jiná. Výběr léku pro iniciační léčbu je tedy empirický a ponechává se na ošetřujícím lékaři – je možné použít antihypertenzivum z kterékoliv z pěti povolených skupin s přihlédnutím k různým nežádoucím účinkům a kontraindikacím jednotlivých skupin léků (Tabulka 17).

K dosažení cílových hodnot TK (Tabulka 17) je často nutné použít více než jeden antihypertenzní lék (kombinovaná léčba) (26, 27). K nejčastěji používaným kombinacím v pediatrii patří ACE inhibitory s diuretiky nebo kalciovými blokátory u dětí s renoparenchymatózní hypertenzí.

Strategie léčby

Z pohledu strategie léčby se dříve preferoval tzv. krokový – stupňovitý postup, kdy zahajujeme nízkou dávkou jednoho léku, poté dávku zvyšujeme až do maximální dávky a až poté přidáváme druhý lék, eventuálně třetí (28).

V posledním desetiletí se často používá jiná, tzv. kombináční strategie léčby, kdy v případě nedostatečného

účinku nízké dávky prvního léku, přidáváme druhý lék již v druhém kroku. Tato strategie kombinované léčby již od druhého kroku má výhodu v možnosti využití různých mechanismů různých druhů léků, přičemž při kombinaci léků v nízkých dávkách je i nízký výskyt nežádoucích účinků. Současná doporučení pro léčbu dospělých hyperteniků povolují dokonce již při zahájení léčby užít dvojkombinaci antihypertenziv, ideálně ve fixní kombinaci v jedné tabletě.

Přehled základních skupin antihypertenziv a jejich hlavních indikací, kontraindikací a nežádoucích účinků uvádí Tabulka 17.

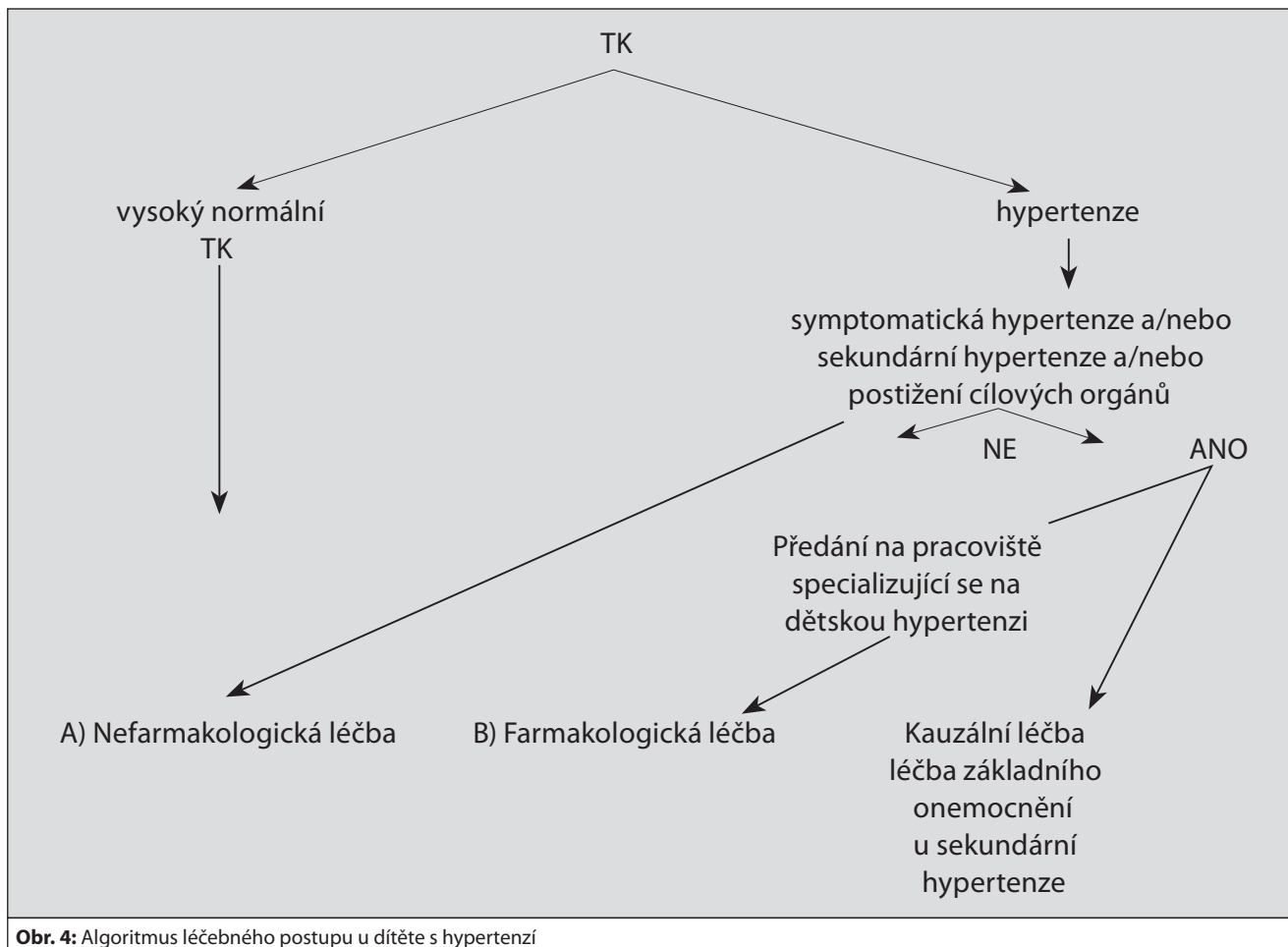
Přehled zástupců jednotlivých skupin antihypertenziv shrnuje Tabulka 18.

Specifické formy hypertenze

Rezistentní hypertenze

Rezistentní hypertenze je definována jako hypertenze, která přetrvává i přes nefarmakologickou a farmakologickou léčbu nejméně třemi antihypertenzivy včetně diuretika, která jsou podávána v adekvátních dávkách. Příčinami rezistentní hypertenze, pokud je verifikována pomocí ABPM („hypertenze“ bílého pláště může být jednou z příčin nepravé – falešné rezistentní hypertenze), jsou nejčastěji:

- sekundární hypertenze,
- non-compliance s léčbou,
- přetrvávající hyperhydratace pacienta (nedostatečná diuretická léčba, vysoký příjem soli, progresivní chronická renální insuficience, nedostatečná „suchá“ váha dialyzovaného dítěte),



Obr. 4: Algoritmus léčebného postupu u dítěte s hypertenzí

- váhový přírůstek, nadváha, obezita,
- pokračující užívání léků zvyšujících TK,
- těžký syndrom sleep-apnoe.

Diagnosticky je nutné tyto příčiny vyloučit nebo prokázat, aby mohla být rezistentní hypertenze účinně léčena.

Hypertenzní krize

Hypertenzní krize (náhlý závažný vzestup TK) je u dětí relativně vzácný stav, avšak pokud zůstane neléčena, může ohrožovat život dítěte nebo vést k ireverzibilním změnám životně důležitých orgánů (srdce, CNS, ledviny) (29). Hypertenzní krize je u adolescentů definována jako u dospělých (TK $\geq 180/120$ mm Hg), u dětí není hypertenzní krize jednotně definována, považuje se za ni TK přesahující o cca 20 % 99. percentil nebo o cca 30 mm Hg 95. percentil.

Klinické příznaky hypertenzní krize se mohou lišit od velmi lehkých symptomů (hypertenzní urgencye) až po těžké, resp. život ohrožující stavy se selháváním životně důležitých orgánů (hypertenzní emergence) a to i přes podobné hodnoty TK. Nejčastějšími příznaky hypertenzní krize jsou neurologické (křeče, poruchy vědomí, PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome, bolesti hlavy, paréza fa-

ciálního nervu, poruchy vize), oční (poruchy vize až slepota), kardiovaskulární (srdeční selhání, edém plic) a renální (akutní poškození ledvin, hematurie, proteinurie) projevy. Proto se má při posuzování závažnosti stavu přihlížet u individuálního pacienta mnohem více na klinický stav dítěte než na hodnoty TK.

Vyšetření dítěte s hypertenzní krizí zahrnují základní vyšetření renální, kardiální a neurologické (odběry moče, krve, ECHO, SONO ledvin, vždy také oční pozadí, event.

Tabulka 16: Indikace farmakologické léčby hypertenze u dětí

Farmakologickou léčbu je nutné zahájit vždy u:

- symptomatické hypertenze
- sekundární hypertenze (dětí s chronickým onemocněním ledvin atd.)
- dětí s diabetem mellitem 1. a 2. typu
- dětí s hypertenzním postižením cílových orgánů (vč. dětí s vysokým normálním TK)

Pokud nelze delší dobu (cca 1 rok) dosáhnout normálního TK nefarmakologickou léčbou

Tabulka 17: Přehled základních skupin antihipertenziv

Skupina léku	Hlavní indikace	Kontraindikace	Nežádoucí účinky
ACE-inhibitory a blokátory angiotenzinového receptoru	- renoparenchymatózní HT zejména s proteinurií - renovaskulární hypertenze (jen unilaterální a hemodynamicky nevýznamná) - diabetická nefropatie - hypertrofie levé komory nebo srdeční selhání - vysokoreninová primární	- bilaterální stenóza renální artérie nebo stenóza renální artérie solitární ledviny - hyperkalémie	- suchý dráždivý kašel - hyperkalémie - funkční akutní selhání ledvin
Betablokátory	- hyperkinetická forma primární hypertenze - vysokoreninová forma primární hypertenze - hyperthyreóza - feochromocytóm	- astma bronchiální - převodní poruchy srdce - jedinci s vysokou fyzickou aktivitou	- bronchokonstrikce - bradykardie - snížení fyzické výkonnosti - poruchy sexuálních funkcí - dyslipidémie - hypoglykémie - chladné končetiny
Kalciové blokátory	- volumová hypertenze, zejména v kombinaci s diuretiky - renoparenchymatózní hypertenze - nízkoreninová primární	- známky srdeční ischemie (krátkodobé preparáty)	- flush – zrudnutí - periferní edémy, zejm. kolem kotníků - bolesti hlavy - excesivní hypotenze - tachykardie
Diuretika	- hypertenze citlivá na sůl - volumová hypertenze - hyperaldosteronismus (antagonisté aldosteronu)	- volumová deplece - hypokalémie	- hypokalémie (thiazidová, kličková diuretika) - hyperkalémie (antagonisté aldosteronu) - hyperglykémie - hyperurikémie

Tabulka 18: Přehled zástupců jednotlivých skupin antihypertenziv (s léky označenými * jsou zkušenosti z publikovaných klinických studií u dětí)

Skupina léku	Podskupina a generický název léku	Doporučená dávka mg/kg/den, pokud není uvedeno jinak)	Počet denních dávek
ACE-inhibitory	I. generace		
	Captopril*	0,5–2	3×
	II. generace		
	Enalapril*	0,1–0,6	2×
	III. generace		
	Ramipril*	1,5–6 (mg/m ² /den)	1×
	Lisinopril	0,1–0,6	1×
	Trandolapril	1–4 (mg/den)	1×
	Fosinopril	0,1–0,6	
Blokátory angiotenzinového receptoru (ARB, „sartany“)	Losartan*	0,7–1,4	1×
	Irbesartan*	6–12 let: 75–150 mg/den ≥ 13 let: 150–300 mg/den	1×
	Valsartan	0,4–2	1×
	Candesartan*	0,16–0,5	1×
Beta-blokátory	A) neselektivní bez ISA		
	Metipranolol	0,5–1	2–3×
	Propranolol*	0,5–4	2–3×
	B) neselektivní s ISA		
	Pindolol	2,5–10 (mg/den)	2×
	C) selektivní bez ISA		
	Atenolol	0,5–2	1×
	Metoprolol*	0,5–2	2×
	Betaxolol	5–20 (mg/den)	1×
	D) selektivní s ISA		
	Acebutolol	200–800 (mg/den)	1×
	Celiprolol	100–400 (mg/den)	1×
Kalciové blokátory	I. generace		
	Nifedipin*	0,25–1	3×
	II. generace		
	Nifedipin SR, GITS	0,5–3	1–2×
	Amlodipin*	0,1–0,3	1×
	Nitrendipin*	1–2	1×
	Felodipin*	0,5–1	1×
	Isradipin*	0,5–1	1×
Diuretika	A) thiazidová		
	Hydrochlorothiazid*	0,5–1	1–2×
	B) kličková		
	Furosemid	0,5–2	1–2×
	C) antagonisté aldosteronu		
	Spironolakton	1–3	1–2×
	Amilorid	0,4–0,6	1×

i zobrazení CNS pomocí CT či MRI) k určení rozsahu hypertenzního poškození cílových orgánů a patomechanismu hypertenze.

Hlavním cílem léčby hypertenzní krize je prevence nebo již léčba život ohrožujících komplikací hypertenzní krize, resp. hypertenzních dysfunkcí cílových orgánů vč. neurologických, očních, renálních a kardiálních. Léčebná strategie musí být cílena na okamžité snížení TK ke snížení hypertenzního poškození cílových orgánů, avšak snížení TK nesmí být příliš rychlé, aby nezpůsobilo hypoperfuzi životně důležitých orgánů (zejm. mozková příhoda, srdeční selhání, ztráta zraku) při příliš rychlé redukci TK. Příliš agresivní léčba hypertenzní krize totiž může být škodlivější než hypertenzní krize samotná. Krevní tlak proto nemá být v prvních 6 hodinách (1/4 dne) snížen o více než 1/4 vypočtené celkové redukce TK (tzv. princip dvou čtvrtin). Intravenózní kontinuální infuze jsou jednoznačně preferovány před intravenózními bolusy z důvodu lepší titrace dávky a tedy nižšího rizika příliš rychlého poklesu TK a s ním spojeného iatrogenního poškození orgánů (viz výše). V případě nepřiměřeného poklesu TK je nutné okamžité zastavení infuze antihypertenziva a rychlé podání rychlé infuze krystaloidů, aby se zabránilo hypoperfuzi životně důležitých orgánů. Přímé vazodilatátory (nitroprusid, nitroglycerin, diazoxid, minoxidil), alfa- a betablokátory, diuretika a ACE-inhibitory jsou nejčastěji používaná antihypertenziva pro léčbu hypertenzní krize u dětí. Jednotlivé léky a dávkování pro léčbu hypertenzní krize jsou uvedeny v *Tabulce 19*.

U dialyzovaných oligo-anurických pacientů, u kterých je nejčastější příčinou hypertenzní krize volumová hypertenze při převodnění, je nutné v léčbě zvážit akutní dialýzu s ultrafiltrací nadměrné intravaskulární tekutiny.

Neonatální hypertenze

Specifickou věkovou skupinou jsou novorozenci, u kterých existuje mnoho specifík, mezi které patří zejména velice

rychle se fyziologicky měnící TK, specifické nejčastější příčiny hypertenze nebo specifické metody měření TK. Prevalence hypertenze v novorozeneckém věku je nižší než v dětském věku a činí kolem 0,2 % (30).

Zlatým standardem pro měření TK u novorozenců je invazivní intra-arteriální měření, které se však samozřejmě používá pouze na novorozeneckých JIP. Z neinvazivních metod měření TK je, na rozdíl od od dětského věku, doporučovaným měřením oscilometrické měření.

Za hypertenzi se u novorozenců považuje také TK ≥ 95 . percentil. Percentilové grafy musejí brát, na rozdíl od starších dětí, v potaz gestační věk a porodní váhu (pohlaví a tělesné výška/délka naproti tomu u novorozenců nerozhoduje), např. 95. percentil pro 2 týdny starého novorozence gestačního stáří 40. týdnů činí 98/65 mm Hg, pro nedonošeného novorozence gestačního stáří 28 týdnů pak již jen 75/50 mm Hg.

Nejčastější příčiny hypertenze u novorozenců (viz *Tabulka 10*) jsou renovaskulární (trombembolismus, stenoza renální arterie izolovaná nebo s rámci mid-aortic syndromu, tromboza renální žíly nebo arterie), renoparenchymatózní (zejm. AR-polycystické onemocnění ledvin, obstrukční nebo refluxové uropatie, hemolyticko-uremický syndrom), kardiální (koarktace hrudní aorty), polékové (kortikoidy, theofyliny, adrenergické látky, intoxikace vit. D) a pulmonální (bronchopulmonální dysplázie), méně často endokrinní, neurogenní nebo onkologické. V novorozeneckém věku se nevyskytuje primární – esenciální hypertenze, je tedy nutné vždy podrobně pátrat po příčině sekundární hypertenze. Diagnosticky je u hypertenzních novorozenců nutné kromě bazálních vyšetření (viz *Tabulka 11*) provést i Doppler renálních arterií, event. i břišní aorty, UZ mozku nebo další dodatečná vyšetření (viz *Tabulka 12*) ke zjištění příčiny hypertenze a rozsahu event. hypertenzního poškození orgánů. Vždy je nutné odebrat také farmakologickou anamnézu, neboť mnoho příčin neonatální hypertenze tkví v podávaných lécích (viz výše).

Tabulka 19: Přehled antihypertenzních léků pro léčbu hypertenzní krize

Skupina léku (kontraindikace)	Generický název	Způsob podání	Doporučená dávka (mg/kg/dávka, pokud není uvedeno jinak)	Rychlost nástupu
ACE-inhibitory (susp. bilaterální stenóza renální arterie, hyperkalémie)	Captopril Enalapril	p.o. i.v. bolus	1,5–2 0,01–0,1 u novorozenců 0,005–0,01	10–20 min 15 min
Přímé vazodilatátory	Minoxidil Diazoxid Hydralazin Nitroglycerin Nitroprusid	p.o. i.v. bolus i.v. bolus i.v. infuze i.v. infuze	0,1–0,2 0,2–0,6 1–3, à 5–15 min 0,1–0,2 µg/kg/min 0,5–8 µg/kg/min	5–10 min 5–20 min Minuty 1–2 min Sekundy
Betablokátory	Esmolol	i.v. infuze	0,1–0,5 mg/kg/hod	Sekundy
Alfa- a beta-blokátory	Labetalol	i.v. infuze	0,25–3 mg/kg/hod	5–10 min
Periferní alfa-blokátor a centrální agonista 5-HT _{1A} receptorů	Urapidil	i.v. infuze	Úvodní dávka 0,4–4 mg/kg/hod Udržovací dávka 0,2–2	1–5 min
Kalciové blokátory	Nifedipin Isradipin Nicardipin	p.o. p.o. i.v. infuze	0,25 0,05–0,1 1–3 µg/kg/min	20–30 min 60 min Minuty
Diuretika	Furosemid	i.v. bolus	0,5–5	Minuty

Tabulka 20: Přehled antihypertenzních léků pro léčbu novorozenecké hypertenze

Léková skupina	Generický název	Způsob podání	Doporučená dávka (mg/kg/dávka, pokud není uvedeno jinak)	Poznámky
ACE-inhibitory	Captopril	p.o.	0,01–0,05	Reninová aktivita novorozenců je vysoká, proto je dávka výrazně nižší nebo u dětí. První dávka může způsobit nečekaně rychlý pokles TK.
Přímé vazodilatátory	Hydralazin Nitroprusid	i.v. infuze i.v. infuze	Úvodní dávka 0,2 mg/kg/min 0,25–2 µg/kg/min	Cave: retence tekutin, tachykardie
Beta-blokátory	Esmolol Propranolol*	i.v. infuze p.o.	Úvodní dávka 0,05 mg/kg/min Maximální 1 mg/kg/min 0,25–1 Max. 8 mg/kg/den, 3–4x d.	
Alfa- a beta-blokátory	Labetalol +	i.v. bolus p.o.	0,2–1 0,5–1,5 Max. 10 mg/kg/den	Kontraindikován u srdečního selhávání nebo bradykardie Ne u dětí s BPD
Centrální alfa-agonisté	Clonidin	p.o.	Úvodní dávka 0,5–1 µg/kg Udržovací dávka 5–10 µg/kg/den	Cave: sedace
Kalciové blokátory	Isradipin Nicardipin Amlodipin	p.o. i.v. infuze p.o.	0,05–0,15 0,5–4 µg/kg/min 0,1–0,4	Cave: reflexní tachykardie
Diuretika	Furosemid Hydrochlorothiazid Spironolakton	i.v. bolus p.o. p.o.	5–2 1–4 mg/kg/den 0,5–1	Cave hypokalémie Cave hyperkalémie

* Preparát Hemangiol je dostupný v ČR pouze pro léčbu hemangiomů, propranolol však lze připravit jako magistraliter

Léčba novorozenecké hypertenze musí být vždy kauzální (odstranění vyvolávající příčiny), neboť je vždy sekundární (např. koarktace aorty, stenóza renální arterie, steroidní hypertenze). Pokud není možná kauzální léčba, nebo do doby než je možná účinná kauzální léčba, je nutné podávání antihypertenziv (Tabulka 20).

Prognóza hypertenze

Prognóza hypertenze u dětí závisí na její příčině, závažnosti a léčbě. Děti s primární hypertenzí, méně závažnou a dobře léčenou mají lepší prognózu (méně hypertenzního postižení cílových orgánů i úmrtí). Rizikovou skupinou je také populace dětí s vysokým normálním TK – prehypertenze, neboť až 15 % adolescentů s prehypertenzí má již po dvou letech hypertenzi, tato data jasně ukazují, že prehypertenze u dětí je spojena často se vznikem hypertenze v pozdějším věku. Tito jedinci mohou profitovat z časné intervence – zejména z nefarmakologických opatření, která mohou vést k normalizaci vysokého normálního TK a zabránění vzniku hypertenze v pozdějším věku (31).

Léčba hypertenze jednoznačně snižuje kardiovaskulární a renální morbiditu dětí s primární a renální hypertenzí (např. regrese hypertenzní hypertrofie levé komory srdeční nebo mikroalbuminurie) a zpomaluje také rychlost progresu chronické renální insuficience u dětí s chronickým onemocněním ledvin, čímž je možné oddálit (nebo i zabránit) vznik chro-

nického selhání ledvin s nutností léčby dialýzou a transplantací. Léčbou hypertenze se proto může výrazně zlepšit dlouhodobá životní prognóza jak dospělých, tak i dětí.

Prognóza tzv. hypertenze bílého pláště není dosud zcela objasněna, některé studie ukazují, že tito jedinci mohou za několik let vyvinout skutečnou hypertenzi nebo že mají vyšší kardiovaskulární morbiditu v budoucnu.

Maskovaná hypertenze je u dětí a adolescentů považována za prokázaný rizikový faktor kardiovaskulárních komplikací v dětském i dospělém věku a má tedy prognózu srovnatelnou s hypertenzí.

Dispenzarizace dětí s hypertenzí

Děti a dospívající s primární hypertenzí bez komplikací (zejména bez hypertenzního poškození srdce nebo ledvin) mohou být sledováni u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD), a to v intervalu 6–12 měsíců. V případě, že se u dítěte jedná o komplikovanou primární hypertenzi, je vhodné, aby takové dítě sledoval v odborné ambulanci dětský kardiolog nebo nefrolog, a to v intervalech 3–6 měsíců.

U dětí s renální, kardiální nebo endokrinní hypertenzí musí být dětský pacient sledován u dětského nefrologa, kardiologa nebo endokrinologa.

Dlouhodobou péči o dospívajícího pacienta může mezi 15.–18. rokem života převzít praktický lékař nebo specialista

pro dospělé, avšak primární vyšetření a diagnostiku všech dětí do 18 let by měl provést pediatr nebo dětský specialista a velké rozdíly v příčinách, diagnostice i léčbě hypertenze mezi dětmi a dospělými nutí k odlišnému diagnostickému i léčebnému přístupu u dítěte oproti dospělému.

Stojí za zapamatování

- Arteriální hypertenze je jedním z nejdůležitějších hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních a renálních onemocnění v dospělém i dětském věku.
- Hypertenze u dětí je definována jako opakovaně na-

měřený TK $\geq$ 95. percentilu. Hypertenze se vyskytuje u 1–4 % dětí. Hypertenze může být primární nebo sekundární, nejčastější příčinou sekundární hypertenze jsou onemocnění ledvin.

- Každé dítě s hypertenzí musí být pečlivě vyšetřeno (moč, krev, ultrazvuk ledvin a echokardiografie).
- Léčba spočívá v kauzálně a symptomatické léčbě (nefarmakologická a farmakologická). Farmakologickou léčbu musíme zahájit vždy u symptomatické a sekundární hypertenze a při hypertenzi s hypertenzním postižením cílového orgánu.

LITERATURA

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension* [online]. 2016; 34(10): 1887–1920 [cit. 2019-02-18]. ISSN 0263-6352. Dostupné z: doi:10.1097/HJH.0000000000001039.
2. Whelton PK, Paul K, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. *Hypertension* [online]. 2018; 71(6): 1269–1324 [cit. 2019-02-18]. ISSN 0194-911X. Dostupné z: doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* [online]. 2018; 36(10): 1953–2041 [cit. 2019-05-27]. ISSN 0263-6352. Dostupné z: doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
4. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* [online]. 2016; 387(10022): 957–967 [cit. 2021-01-05]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
5. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* [online]. 2017; 140(3) [cit. 2019-02-18]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2017-1904.
6. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Rosario AS. Blood Pressure Percentiles by Age and Height From Nonoverweight Children and Adolescents in Germany. *Pediatrics* [online]. 2011; 127(4): 978–988 [cit. 2019-02-18]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2010-1290.
7. Šuláková T, Šuláková A, Strnad J, Pavlíček J, Obermannová B, Feber J. Can auscultatory blood pressure normative values be used for evaluation of oscillometric blood pressure in children? *The Journal of Clinical Hypertension* [online]. 2017; 19(4): 381–387 [cit. 2019-02-19]. ISSN 15246175. Dostupné z: doi:10.1111/jch.12943.
8. Seeman T, Jnada J. Praktické využití ambulantního 24hodinového monitorování krevního tlaku (ABPM) v diagnostice a léčbě hypertenze u dětí. *Čes-slov Pediatr* [online]. 1998; (10): 628–632 [cit. 2021-01-05].
9. Seeman T, Palyzová D, Dušek J, Janda J. Reduced Nocturnal Blood Pressure dip and Sustained Nighttime Hypertension are Specific Markers of Secondary Hypertension. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2005; 147(3): 366–371 [cit. 2021-01-05]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpeds.2005.04.042.
10. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* [online]. 1997; 130(2): 178–184 [cit. 2019-02-19].
11. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine* [online]. 2015; 373(22): 2103–2116 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1511939.
12. Myers MG. A meta-analysis that helps clarify the use of automated office blood pressure in clinical practice. *The Journal of Clinical Hypertension* [online]. 2019; 21(4): 460–462 [cit. 2021-01-05]. ISSN 1524-6175. Dostupné z: doi:10.1111/jch.13511.
13. Šuláková T, Janda J, Janda T. Ambulatory blood pressure in children with diabetes 1. *Pediatric Nephrology* [online]. 2008; 23(12): 2285–2286 [cit. 2019-11-14]. ISSN 0931-041X. Dostupné z: doi:10.1007/s00467-008-0905-z.
14. Šuláková T, Janda J, Černá J, Janštová V, Šuláková A, Slaný J, Feber J. Arterial HTN in children with T1DM-frequent and not easy to diagnose. *Pediatric Diabetes* [online]. 2009; 10(7): 441–448 [cit. 2019-02-21]. ISSN 1399543X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00514.x.
15. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battie D. Increase in Nocturnal Blood Pressure and Progression to Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [online]. 2002; 347(11): 797–805 [cit. 2019-02-21]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa013410.
16. Viering Daan HHM, Chan MMY, Hoogenboom L, Iancu D, De Baaij JHF, Tullus K, Kleta R, Bockenhauer D. Genetics of renovascular hypertension in children. *Journal of Hypertension* [online]. 2020; 38(10): 1964–1970 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0263-6352. Dostupné z: doi:10.1097/HJH.0000000000002491.
17. Trautmann A, Roebuck DJ, McLaren CA, Brennan E, Marks SD, Tullus K. Non-invasive imaging cannot replace formal angiography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Pediatric Nephrology* [online]. 2017; 32(3): 495–502 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0931-041X. Dostupné z: doi:10.1007/s00467-016-3501-7.
18. Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *New England Journal of Medicine* [online]. 2009; 361(17): 1639–1650 [cit. 2019-11-14]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa0902066.
19. Seeman T, Gilik J, Vondrak K, Simkova E, Flogelova H, Hladikova M, Janda J. Regression of Left-Ventricular Hypertrophy in Children and Adolescents With Hypertension During Ramipril Monotherapy. *American Journal of Hypertension* [online]. 2007; 20(9): 990–996 [cit. 2019-02-23]. ISSN 08957061. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjhyper.2007.03.009.
20. Assadi F. Effect of Microalbuminuria Lowering on Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Children and Adolescents with Essential Hypertension. *Pediatric Cardiology* [online]. 2007; 28(1): 27–33 [cit. 2019-02-23]. ISSN 0172-0643. Dostupné z: doi:10.1007/s00246-006-1390-4.
21. Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Beque D, Martin M, Marks Ch. Blood Pressure in Obese Adolescents: Effect of Weight Loss. *Pediatrics*. 1988; 82(1): 16–23. ISSN 1098-4275.
22. Rajjo T, Almasri J, Al Nofal A, et al. The Association of Weight Loss and Cardiometabolic Outcomes in Obese Children: Systematic Review and Meta-regression [online]. 2016; 101(12): 4764–4768 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2016-2575.
23. Andersen LB, Riddoch C, Kriemler S, Hills A. Physical activity and cardiovascular risk factors in children. *British Journal of Sports Medicine* [online]. 2011; 45(11): 871–876 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0306-3674. Dostupné z: doi:10.1136/bjsports-2011-090333.
24. Gutin B. Blood Pressure, Fitness, and Fatness in 5- and 6-Year-Old Children. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [online]. 1990; 264(9): [cit. 2021-01-05]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.1990.03450090059025.

25. Hansen HS, Froberg K, Hyldebrandt T, Nielsen JR. A controlled study of eight months of physical training and reduction of blood pressure in children: the Odense schoolchild study. *BMJ* [online]. 1991; 303(6804): 682–685 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.303.6804.682.
26. Seeman T, Dostalek L, Gilik J. Control of Hypertension in Treated Children and Its Association With Target Organ Damage. *American Journal of Hypertension* [online]. 2012; 25(3): 389–395 [cit. 2019-07-10]. ISSN 0895-7061. Dostupné z: doi:10.1038/ajh.2011.218.
27. Seeman T, Gilik J. Long-Term Control of Ambulatory Hypertension in Children: Improving With Time But Still Not Achieving New Blood Pressure Goals. *American Journal of Hypertension* [online]. 2013; 26(7): 939–945 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0895-7061. Dostupné z: doi:10.1093/ajh/hpt048.
28. Flynn JT. Management of Hypertension in the Young: Role of Antihypertensive Medications. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* [online]. 2011; 58(2): 111–120 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0160-2446. Dostupné z: doi:10.1097/FJC.0b013e31820d1b89.
29. Seeman T, Hamdani G, Mitsnefes M. Hypertensive crisis in children and adolescents. *Pediatric Nephrology* [online]. 2019; 34(12): 2523–2537 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0931-041X. Dostupné z: doi:10.1007/s00467-018-4092-2.
30. Harer MW, Kent AL. Neonatal hypertension: an educational review. *Pediatric Nephrology* [online]. 2019; 34(6): 1009–1018 [cit. 2021-01-05]. ISSN 0931-041X. Dostupné z: doi:10.1007/s00467-018-3996-1.
31. Lurbe E. Childhood blood pressure: a window to adult hypertension. *Journal of Hypertension* [online]. 2003; 21(11): 2001–2003 [cit. 2021-01-05]. Dostupné z: doi:10.1097/01.hjh.0000084791.15238.cc.

Edukace spotřebitele v rámci prevence hypertenze a kardiovaskulární prevence

doc. Ing. Jiří Brát, CSc.

Vím, co jím a piju o.p.s.

Úvod

Nárůst neinfekčních onemocnění hromadného výskytu má často společného jmenovatele – špatnou, nevyváženou stravu, nevhodný životní styl provázený klesající fyzickou aktivitou, kouřením a nadměrnou konzumací alkoholu. Přitom potenciál snížení výskytu neinfekčních onemocnění hromadného výskytu je relativně vysoký. Přibližně 75 % KVO, které mají nejvyšší proporční zastoupení mezi neinfekčními onemocněními, může být přiřazeno ovlivnitelným rizikovým faktorům jako jsou vysoký krevní tlak, složení krevních lipidů mimo rozsah doporučených hodnot, konzumace návykových látek a nevhodné stravovací návyky (1).

Vliv skladby stravy na zdraví

Nesprávné stravovací návyky jsou nejčastěji spojovány s vysokou konzumací tuků. Do jisté míry se však jedná o přežitky z minulosti. Nízkotučná strava se skutečně propagovala v osmdesátých letech minulého století a toto stále přetrvává v mysli řady lidí, kteří se snaží tukům vyhýbat. Okolo roku 2000 začalo docházet k posunu a doporučoval se přiměřený příjem tuku s nízkým příjmem nasycených mastných kyselin (dále SAFA). Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) a Organizace OSN pro výživu (FAO) jsou za rozvoj neinfekčních onemocnění hromadného výskytu zodpovědné hlavně 4 živiny: SAFA, transmastné kyseliny (dále TFA), sodík pocházející především ze soli a cukr, zejména přidaný (2). Působení těchto živin na lidský organismus je dlouhodobé a souvisí s formováním stravovacích návyků již v raném věku. V dnešní době se proto mnohem větší důraz klade na složení tuků při vyváženém příjmu a výdeji energie. Kvantitativní pohled na příjem tuku se změnil na kvalitativní. Hranice tolerovaného příjmu tuku se dokonce zvýšila z 30 % celkového příjmu energie na 35 % a hlavní důraz se klade na příjem energie, nikoliv na příjem tuků (3). V některých současných doporučeních najdeme i horní limit pro tuky na úrovni 40 % z celkového příjmu energie (4). Konzumace TFA z hlediska všech 4 rizikových živin má nejnížší hodnotu tolerovaného příjmu (<1 % z celkového příjmu energie, což odpovídá zhruba 2 g denně) (2). TFA byly konzumovány hlavně ze 2 zdrojů: částečně ztužených tuků a mléčného tuku. Občas se objevují diskuse, zda TFA obsažené v mléčném tuku mají negativní vliv na zdraví jako TFA vznikající v rámci průmyslových technologií. Metaanalýza WHO potvrdila nežádoucí účinky obou skupin TFA (5). V dnešní době se již nemusíme TFA na území Evropské unie obávat. Evropská komise po dlouhých diskusích přistoupila k regulaci jejich obsahu v potravinách. Podle

nařízení (EU) č. 2019/649 z dubna 2019, které vstoupilo po dvou letech přechodného období 21. dubna 2021 v účinnost, nesmí obsah TFA mimo přirozeně se vyskytujících v tučných živočišného původu překročit hodnotu 2 g na 100 g tuku (6). To v podstatě znamenalo zákaz používání částečně ztužených tuků v potravinářském průmyslu. Od dubna 2021 konzumujeme TFA převážně z mléčného tuku, kde je obsah obvykle do 3 %, což při jeho umírněné konzumaci nepředstavuje problém. Pro SAFA je tolerovaný příjem 10 % z celkového příjmu energie. Mléčný tuk obsahuje dvě třetiny nasycených mastných kyselin. Jednoduchým propočtem zjistíme, že pokud bychom hypoteticky konzumovali SAFA pouze z mléčného tuku, překročíme jejich tolerovaný příjem 2 x rychleji než v případě TFA. Vysoká konzumace soli je spojována s rizikem vzniku hypertenze. Tolerovaný příjem je stanoven na 5 g soli za den (2). Někdy se uvádí přepočet příjmu na sodík (2 g/den).

V tisku a na internetu se v poslední době šíří informace, které porovnávají účinky sacharidů a tuků, případně jednotlivých podskupin (SAFA, cukry) na rizikové faktory KVO. Informace jsou prezentovány jako nové objevy. Nicméně o žádné novinky se nejedná. Podle doporučení WHO z roku 2003 platí pro přidaný cukr limit 10 % z celkového příjmu energie (2). To odpovídá přibližně 50 g cukru (8 čajových lžiček) pro středně fyzicky aktivní dospělé osobu. Do tohoto množství se započítávají veškeré monosacharidy (glukóza, fruktóza) a disacharidy (sacharóza), které jsou používány jako suroviny při výrobě potravin nebo v domácnostech při přípravě pokrmů a slazení nápojů. Omezení se rovněž týká cukru v medu, sirupech, ovocných džusech a koncentrátech. Světová zdravotnická organizace shledává prospěšné snížit konzumaci přidaného cukru až na 5 % z celkového příjmu energie, tj. cca 25 gramů (7). Přidaný cukr podobně jako SAFA patří mezi rizikové živiny. Není potřeba diskutovat, co škodí zdraví více a co méně. Obě skupiny mají definovaný tolerovaný příjem, který je žádoucí dodržovat. Tolerovaný příjem pro SAFA, stejně jako pro přidaný cukr, je v současné populaci běžně překračován. Vysoký je v České republice v porovnání s jinými zeměmi Evropské unie i příjem soli (8).

Kromě omezování příjmu jednotlivých rizikových živin pod hranici jejich tolerovaného příjmu je stejně žádoucí zvýšit příjem živin (skupin potravin), které mají pozitivní vliv na zdraví. Mezi ně patří zejména zelenina a ovoce, celozrnné obiloviny, případně luštěniny. WHO doporučuje konzumaci zeleniny a ovoce v množství 400 g denně a denní příjem vlákniny ve stravě by měl činit 25 g (2). To zajišťují vedle

zeleniny a ovoce zejména výrobky z celozrnných obilovin a luštěnin. Důležitý pro zdraví je i příjem polynenasycených mastných kyselin (PUFA). Ty patří mezi esenciální. Lidský organismus je neumí vytvářet, proto je musíme konzumovat v rámci stravy. Podle doporučení WHO z roku 2003 by měl příjem omega 6 tvořit 5–8 % a omega 3 polynenasycených mastných kyselin 1–2 % z celkové energie (2). Podle FAO/WHO z roku 2010 jsou obdobná doporučení následující: omega 6 2,5–9 % a omega 3 0,5–2 % z celkové energie (3). Důvodem rozdílu je skutečnost, že cílové hodnoty z roku 2003 byly více orientovány na preventivní účinek těchto esenciálních mastných kyselin z pohledu vlivu na rizikové faktory neinfekčních onemocnění hromadného výskytu. V novějších doporučeních je dolní část intervalu důležitá pro zajištění základních funkcí v organismu. Osoby se zvýšenými riziky vzniku srdečně cévních onemocnění by se měly z hlediska příjmu pohybovat v horní části intervalu. Doporučení se tedy příliš neliší, rozdílný je jen přístup při stanovování cílových hodnot a doprovodný výklad. Zvláštní skupinu polynenasycených omega 3 mastných kyselin tvoří mastné kyseliny s prodlouženým uhlovodíkovým řetězcem s 20 a více uhlíky. Typickými zástupci jsou kyseliny eikosapentaenová (EPA) a dokosahexaenová (DHA). Ty se vyskytují hlavně v rybách. Kromě příjmu z potravin (ryb) vznikají přeměnou z kyseliny α -linolenové (ALA). Stupeň konverze ALA na DHA je velmi nízký, uvádí se méně než 1 % (2). Z tohoto důvodu bývají tyto mastné kyseliny označovány jako pseudoesenciální. Proto se doporučuje souběžný příjem omega 3 mastných kyselin s prodlouženým uhlovodíkovým řetězcem prostřednictvím stravy v množství 250 mg až 2 g denně (3).

Co brání spotřebitelům výživová doporučení dodržovat?

Výše uvedená doporučení nejsou až natolik složitá, aby se nedala zapamatovat. Proč je tedy problém je dodržovat? Běžný spotřebitel je v dnešní době vystaven obrovskému přílivu informací. Nejvíce informací se čerpá z internetu. Na internetu najdeme spoustu rozporuplných informací, které mohou odvádět pozornost běžného konzumenta jiným směrem, než uvádějí výživová doporučení renomovaných organizací. Jedním ze základních problémů je podceňování významu skladby stravy. Jak ukazuje *Tabulka 1*, odborníci na výživu a běžný spotřebitel mají jinak nastaveny priority důležitosti vnímání rizik, které mohou vyplývat z vlivu konzumace potravin na zdraví.

Výživa (skladba stravy) je u odborníků na prvním místě. Běžný spotřebitel se spíše obává různých kontaminantů či věnuje více pozornosti přídatným látkám než skladbě stravy. Označování rizikových živin pojmem „kriticky vnímané živiny“ poněkud odvádí pozornost od vlivu jejich působení na zdraví. Internet je plný různých informací, které jsou

často označovány jako „nové objevy“, opírající se o vědecké studie a vyzývající k přehodnocení stávajících výživových doporučení. Většinou lze u jednotlivých studií najít vysvětlení, proč jsou výsledky zdánlivě odlišné od současných poznatků. Jednotlivé potraviny obsahují živiny mající pozitivní či negativní vliv na rizikové faktory a zdraví v různém poměru. Bývá proto obtížné tyto vlivy postihnout v rámci designu studie, proto jsou interpretace výsledků někdy zavádějící.

S jakými závěry se můžeme setkat a jak jsou vysvětlovány?

Objevuje se například názor, že vysoká konzumace SAFA nevede a snižování jejich příjmu nevede k pozitivnímu účinku. Tady záleží na tom, co je ve stravě nahrazeno (9, 10). Totéž platí i pro tvrzení, že vysoký obsah sacharidů je škodlivý, zatímco vysoký příjem tuků nikoliv. Porovnáme-li opět výsledky studií s výživovými doporučeními, dospějeme k závěru, že žádné změny nejsou potřeba (11). Zpochybňován bývá i vysoký příjem soli a její vliv na hypertenzi. Můžeme se setkat s názory, že na vysokém příjmu soli se v rámci statistik podílí sůl používaná v zimních měsících na posyp chodníků. Nicméně pokud jsou údaje o vysokém příjmu soli sbírány z analýz 24hodinového odběru moči, je tato argumentace bezpředmětná (8). Někdy bývá zpochybňován i vliv soli na vznik hypertenze. Ne všechny osoby v populaci reagují na zvýšený příjem soli stejně. Odborníci se však shodují v tom, že omezení příjmu soli z hlediska potenciálního vzniku hypertenze je považováno za obecně prospěšné a zastropování doporučení pro příjem soli je součástí doporučení renomovaných společností (12).

Edukační nástroje pro spotřebitele

Co pomůže v lepší orientaci spotřebitele při výběru potravin? V prvé řadě je možno se orientovat v běžném značení na obalu potravin. To je nástroj pro edukovaného spotřebitele, který se vyzná ve výživových doporučeních a dodržuje zásady zdravého životního stylu.

Z etikety obalu jednotlivých potravin získáme údaje o energetické hodnotě, která pomůže vytvořit představu o celkovém energetickém denním příjmu. Poté, co jsme se díky regulacím zbavili jedné z rizikových živin – TFA, jak bylo vysvětleno výše, jsou v rámci výživových údajů uvedena množství ve 100 g potraviny všech třech zbývajících (SAFA, cukry, sůl). Na některých obalech může být obsah SAFA, cukrů či soli vyjádřen nad rámec povinných údajů jako podíl referenčních hodnot příjmu (dále RHP) stanovených v nařízení EU č. 1169/2011. RHP pro SAFA 20 g/den a soli 6 g/den odpovídají přibližně výživovým doporučeným dávkám. U cukrů je hodnota RHP stanovena na 90 g denně. Musíme si uvědomit, že se jedná o hodnotu významově odlišnou od doporučení tolerovaného příjmu pro přidávaný

Tabulka 1: Zdravotní rizika z potravin

pořadí	podle odborníků	podle laiků
1.	výživa (složení stravy)	chemické kontaminanty
2.	kontaminace potravin mikroorganismy a jejich toxiny	potravinářská aditiva (látky přídatné „E“)
3.	přírodní toxické látky	kontaminace potravin mikroorganismy a jejich toxiny
4.	chemické kontaminanty	výživa (složení stravy)
5.	potravinářská aditiva (látky přídatné „E“)	přírodní toxické látky

cukr, tj. 50, případně 25 g/den, jak doporučuje WHO (8). Toto je nutno vzít v úvahu u průmyslově zpracovaných potravin majících převahu přidaných cukrů ve výrobcích. Opticky nižší hodnoty % cukrů z referenční hodnoty příjmu mohou být proto matoucí.

Pro běžného spotřebitele a konzumenta se hledají další způsoby, jak zjednodušit informaci, které potraviny bychom měli při sestavování jídelníčku preferovat, které omezovat a kterým bychom se měli naopak spíše vyhýbat. Zjednodušená doporučení se snaží vyhýbat číslům, a to buď úplně, nebo jsou číselné hodnoty pouze doprovodnou informací. Výživová doporučení se vydávají na základě skupin potravin. Dokumenty často provází infografika, která zvyšuje názornost doporučení pro běžnou populaci. Z hlediska celkové skladby stravy se nejčastěji používají 2 formáty grafického vyjádření. Potravinová pyramida znázorňuje doporučenou četnost konzumace základních potravin, bývá vyjádřena v porcích. V základně pyramidy jsou potraviny, které bychom měli konzumovat častěji. Na vrcholku jsou potom ty, které bychom měli konzumovat v omezeném množství. Nevýhodou pyramid je, že nemusí být přesně definovány velikosti porcí. Porce se pro jednotlivé druhy potravin liší svou velikostí, někdy bývají porce směřovány s konzumovaným množstvím, což vyvolává významné rozdíly mezi jednotlivými pyramidami. V rámci některých pyramid splývají rozdíly ve výživové hodnotě určitých druhů potravin (ryby, maso, masné výrobky), které bývají uváděny společně jako zdroje bílkovin, přičemž ve slovním popisu doporučení mají zcela odlišné preference. Proto bývá slovní popis v některých případech součástí komentáře u dané pyramidy. Některá zjednodušení jsou i v rozporu s obecně uznávanými doporučeními. To se často projevuje u skupiny tuků a olejů (13). Druhým nejčastěji používaným formátem doporučené skladby stravy je potravinový talíř. Ten v podstatě odpovídá koláčovému grafu a znázorňuje, jaký množství podíl by jednotlivé druhy potravin měly tvořit v rámci celkové stravy. Nevýhoda tohoto grafického vyjádření spočívá v přílišném zjednodušení. Nejíme jeden talíř denně a celodenní skladba stravy je poskládána z více jídel, které se významně liší v zastoupení jednotlivých potravin. Skloubit všechna denní jídla do koláčového grafu tak, aby poměry odpovídaly celkovému doporučení, vyžaduje velkou představivost. Vedou se diskuse, zda je potravinový talíř lepší než pyramida. Názor na to není jednotný, obě grafická vyjádření mají svá pro a proti. Německá společnost pro výživu DGE vytvořila trojrozměrnou potravinovou pyramidu, která je kombinací potravinového talíře a 4 pyramid pro různé skupiny potravin (potraviny rostlinného původu, potraviny živočišného původu, tuky a oleje, nápoje). Tento způsob grafického zjednodušení se ukazuje jako nejvýhodnější, dokáže lépe postihnout zastoupení jednotlivých skupin potravin ve stravě a rozdíly ve výživové

hodnotě mezi potravinami příbuznými. Trojrozměrná pyramida DGE je k dispozici i v české verzi (14).

Výživová doporučení na bázi potravin doprovází někdy vzorový pokrm. Ten je inspirací pro výběr surovin pro přípravu pokrmů a rovněž demonstruje, jaké důležité živiny pocházejí z různých komodit. Známým příkladem je zeleninovo-ovocný salát s kousky kuřecích prsou, vlašskými ořechy a majonézou konzumovaný s krajíčkem celozrnného chleba a sklenicí mléka publikovaný ve výživových doporučeních pro obyvatele USA (15). Na tomto pokrmu jsou demonstrovány všechny důležité složky pestré a vyvážené stravy. Ta by měla obsahovat 6 základních komponent: zeleninu, ovoce, zdroje bílkovin, mléčné výrobky se sníženým obsahem tuku, obiloviny a oleje, zatímco rizikové živiny jsou potlačeny.

Někoho možná překvapí, že je v receptu použita majonéza, která není veřejností i některými odborníky na výživu vnímána jako potravina, která by měla být doporučována ke konzumaci. Olejová složka majonézy obsahuje esenciální mastné kyseliny podle druhu použitého oleje, napomáhá vstřebávat v tuku rozpustné vitaminy a sama je jejich nositelem (vitamin E). O vhodnosti použití však rozhoduje její množství. U majonézy se uvažuje velikost porce 15 g/ml. Toto množství lze bez obav zařadit do denního jídelníčku jako jednu z alternativ zdrojů nenasycených mastných kyselin vedle olejů a roztíratelných tuků. Důležité je, že se jedná o alternativu, nikoliv o její zařazení nad rámec již použitých tuků, což by vedlo ke zvyšování příjmu energie.

Strukturované tabulky

K správné orientaci při výběru potravin mohou sloužit různé tabulky uveřejňované ve výživových doporučeních, které ukazují, co konzumovat častěji a co v omezené míře, občas se objevuje i rada ohledně záměny některých druhů potravin za jiné. Jedním z příkladů může být *Tabulka 2* z doporučení pro obyvatele Skandinávie z roku 2012 (4). Dalším příkladem může být členění potravin do 3 skupin a z toho vyplývající preferovaná, umírněná a omezená konzumace. Tento princip mimo jiné použila Evropská společnost pro aterosklerózu, která vydala v roce 2016 ve spolupráci s Evropskou kardiologickou společností doporučení k prevenci dyslipidemie (16). Preferované potraviny obsahují převážně živiny potřebné pro náš organismus. U druhé kategorie je to podobné, omezujícím faktorem však bývá např. vyšší energetická hodnota nebo i zvýšený obsah méně žádoucích živin. Potraviny třetí kategorie obsahují větší podíl rizikových živin (nasycené mastné kyseliny, přidaný cukr nebo sůl).

Další prvkem, který je v současnosti hodně diskutován v rámci EU, je zjednodušené značení na přední straně obalu FOPL (front of pack labelling). V současnosti existuje v různých zemích světa a Evropy řada systémů dobrovolného

Tabulka 2: Skandinávská doporučení ke zvýšení a snížení příjmu jednotlivých potravin

Zvyšovat příjem	Nahrazovat	Omezovat konzumaci
zelenina a luštěniny	cereálie z nízké vymleté (bílé) mouky za celozrnné	masné výrobky a červené maso
ovoce	máslo a roztíratelné tuky na bázi másla za rostlinné oleje a rostlinné roztíratelné tuky	nápoje a potraviny s přidaným cukrem
ryby a mořští živočichové		sůl
ořechy a semena	mléčné výrobky s vysokým obsahem tuku za nízkotučné	alkohol

značení. Mezi nejznámější patří v Evropě britský semaforový systém a skandinávský Key Hole. V ČR se můžeme setkat s logem Víť, co jím, které je odnoží globálního systému Choices International. Semaforový systém často poskytuje nejasnou interpretaci v případech, že některá riziková živina má vysoký a jiná nízký obsah. Pozitivní logo se uděluje potravinám, které více odpovídají na základě kritérií výživovým doporučením, tímto je odlišuje od zbytku trhu. V poslední době se objevují komplexní systémy, které rozdělují potraviny podle výživové hodnoty do více kategorií. Opět se vychází z výživových doporučení. Nejznámější je systém Nutri-Score, vzniklý ve Francii.

Výše zmíněné příklady jsou uvedeny na Obr. 1.

Systém Nutri-Score je podporován některými zeměmi, výrobci a prodejci. Systém vychází z vědeckých poznatků o vlivu jednotlivých živin na zdraví a obecných výživových doporučení. Jeho nevýhodou je matematický model používaný při zařazování potravin do jednotlivých kategorií od zelené až po červenou a přílišné zjednodušení v kategorizaci potravin (18). Myšlenka barevného rozlišení potravin podle jejich výživové hodnoty je zajímavá i názorná. Nicméně není možné, aby jakýkoliv systém značení diskriminoval potraviny s výživovou hodnotou odpovídající doporuče-

ním, nebo vyzdvihoval výrobky, které výživovým doporučením neodpovídají, jako je tomu u současného systému Nutri-Score. Evropská komise v současnosti pracuje na návrhu systému FOPL a chtěla by ještě v roce 2022 připravit návrh k veřejné diskusi.

Závěr

Edukace běžného konzumenta hraje klíčovou roli ve zlepšení stravovacích návyků a budování zásad zdravého životního stylu. To by vyžadovalo větší politickou podporu. Iniciativa Zdraví 2020 se ukazovala z tohoto pohledu jako slibná ve svých záměrech. Byl vytvořen akční plán Správná výživa a stravovací návyky. Zůstalo však jen u myšlenek. Rok 2020 uplynul a nikde se neobjevilo žádné vyhodnocení, co se podařilo nebo naopak nepodařilo. Nyní je připraven strategický rámec Zdraví 2030, v něm naopak není vlivu výživy na zdraví věnována dostatečná pozornost. Slovo „výživa“ se objevuje ve více než stostránkovém dokumentu pouze 2x (18). Je obecně známo, každá koruna účelně investovaná do prevence se mnohonásobně vrátí jako úspora nákladů v budoucnosti, které bude třeba vynaložit na léčení neinfekčních onemocnění hromadného výskytu způsobených nevhodnou stravou a nesprávným životním stylem.

Tabulka 3: Členění potravin podle doporučeného množství a četnosti konzumace

	upřednostňovaná konzumace	umírněná konzumace	občasná konzumace v omezeném množství
obiloviny	celozrnné	chléb z vysoko vymleté mouky, rýže, těstoviny, sušenky, kukuřičné lupínky	trvanlivé pečivo, muffiny, koláče, croissanty
zelenina	syrová a vařená zelenina	brambory	zelenina připravovaná na másle nebo smetaně
luštěniny	čočka, fazole, hrách, cizrna, sója		
ovoce	čerstvé nebo zmrazené ovoce	sušené ovoce, džemy, konzervované ovoce, sorbety, ovocné šťávy	
sladkosti	nekalorická sladidla	sacharóza, med, čokoláda, cukrovinky	dorty, zmrzlina, fruktóza, slazené nápoje
maso a ryby	ryby včetně tučných, drůbež bez kůže	libové hovězí, jehněčí, vepřové, telecí, mořské plody	párky, salámy, slanina, žebírka, vnitřnosti
mléčné výrobky, vejce	odstředěné mléko a jogurty	mléko, mléčné výrobky a sýry s nižším obsahem tuku, vejce	ostatní sýry, smetana, plnotučné mléko
tuky a dresinky	ocet, hořčice, dresinky bez tuku	olivový olej a ostatní oleje kromě tropických, margarín v kelímku, salátové dresinky, majonéza, kečup	tuky s transmastnými kyselinami, margaríny na pečení, tropické tuky, máslo, sádlo, lůj
ořechy /semena		všechny druhy (nesolené) kromě kokosu	kokos
kuchařská příprava	grilování, vaření, dušení	opékání, smažení v tenké vrstvě	smažení v hluboké vrstvě, fritování



Obr. 1: Příklady systémů značení FOPL

LITERATURA

1. Mackay J, Mensah GA. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva: WHO 2004, s. 25.
2. Joint WHO/FAO expert consultation. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. WHO Tech. Report Series 916. Geneva: WHO 2003. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf.
3. Report of an Expert Consultation. Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. FAO Food and Nutrition Paper 91. Rome/Geneva: FAO/WHO 2010. https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/nutrition/docs/requirements/fatsandfattyacidsreport.pdf.
4. Nordic Nutrition Recommendation 2012. <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>.
5. Brouwer IA. Effects of trans-fatty acids intake on blood lipids and lipoproteins: a systematic review and meta-regression analysis. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246109/1/9789241510608-eng.pdf>.
6. NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2019/649 ze dne 24. dubna 2019, kterým se mění příloha III nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1925/2006, pokud jde o transmastné kyseliny, jiné než transmastné kyseliny přirozeně se vyskytující v tucích živočišného původu. <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/649/oj>.
7. WHO. Guideline: Sugars intake for adults and children 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>.
8. WHO. Mapping salt reduction initiatives in the WHO European Region https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/186462/Mapping-salt-reduction-initiatives-in-the-WHO-European-Region.pdf.
9. Li Y, Hruby A, Bernstein AM et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66 (14): 1538-1548.
10. Brát J. Mění se doporučení pro konzumaci tuků? *Practicus*, 2017; 16 (1): 28-29.
11. Brát J. Jak média ovlivňují výběr tuků. *AtheroRev*, 2020; 5 (2): 83-87.
12. WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children 2012. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504836>.
13. Brát J. Tuky v potravinových pyramidách a talířích. *AtheroRev* v tisku.
14. Brát J. Potravinová pyramida DGE 2021. https://www.olejnadzlato.cz/?page_id=986.
15. United States Department of Health and Human Services/ United States Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. 2015. Dostupné na <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
16. Catapano, AL., Graham, I., De Backer, G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016; 37 (39): 2999-3058.
17. Brát J., Dostálová J, Kohout P, et al. Hlubší pohled do systému Nutri-Score 2021. <http://reformulace.cz/index.php/informace-pro-spotřebitele/aktualne/145-hlubsi-pohled-do-systemu-nutri-score>.
18. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Zdraví 2030. Strategický rámec rozvoje péče o zdraví v České republice do roku 2030. 2021 <https://zdravi2030.mzcr.cz/zdravi-2030-strategicky-ramec.pdf>.

Nízkosacharidová strava a rizikové faktory aterosklerózy

MUDr. Roman Dohnal

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Abstrakt

Nízkosacharidová strava patří v poslední době mezi velmi oblíbené stravovací směry. V současné době je již tato strava předmětem mnoha publikovaných studií, což vedlo i k úpravě některých doporučených postupů odborných společností. Cílem tohoto článku je poskytnout základní informace o nízkosacharidové stravě a jejím vlivu na rizikové faktory aterosklerózy dle dosud publikovaných studií.

Klíčová slova: nízkosacharidová strava, ketogenní strava, ateroskleróza, LCHF, hmotnost, hyperlipidemie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze

Co je a není nízkosacharidová strava

Definice nízkosacharidové (LCHF – low carb, high/healthy fat) stravy není univerzální, v různých studiích se používá různá terminologie, což i zhoršuje možnost srovnání. LCHF strava je nejčastěji definována buď jako podíl energie přijaté ve formě sacharidů – většinou pod 45 % denního energetického příjmu, nebo jako množství celkově přijatých sacharidů – pod 130 g/den (1).

V případě příjmu sacharidů pod 50 g/den dochází již většinou k tvorbě ketolátů, tělo přechází do stavu nutriční ketózy, a proto se této přísné variantě LCHF stravy říká ketogenní dieta. Ojedinele může být k dosažení ketózy u některých jedinců nutné snížit příjem sacharidů pod 20 g/den (2).

Při LCHF stravě je doporučen standardní příjem bílkovin – tj. cca 0,8–1,5 g/kg hmotnosti/den – nemělo by se tedy jednat o vysokoproteinovou stravu, množství tuků není primárně omežováno.

Dále jsou výrazně omezeny až zakázány potraviny s vyšším obsahem sacharidů (např. tradiční pečivo včetně celozrnného, běžné přílohy jako brambory, těstoviny, rýže, knedlíky apod., většina ovoce a další potraviny s vyšším obsahem sacharidů). Je kladen velký důraz na příjem zeleniny (ideálně nad zemí rostoucí, omezeně i kořenové), dostatečný příjem kvalitních tuků a bílkovin – povoleny jsou všechny druhy masa včetně tzv. červeného, mléčné výrobky, vejčeka, ořechy a semínka. Typická strava je poté např. tučný jogurt s bobulovitým ovocem na snídani, maso/sýr se zeleninou na oběd, míchaná vejčeka/omeleta se zeleninou na večeři. V případě striktního držení se jakékoliv definice výše zmíněné je jasné, že existují i nevhodné formy LCHF stravy – typicky by to mohla být strava s výraznou převahou uzenin, trans mastných tuků, strava bez dostatečného obsahu zeleniny apod. Stejně tak jsou i některé přísné hypokalorické diety v době omezení kalorií vlastně nízkosacharidové (např. splňují příjem sacharidů pod 130 g/den) (3). Klasická

LCHF strava ani její ketogenní varianta nemají být z předpřipravených komerčně nabízených směsí (např. KetoDiet, KetoMix apod.), protože se jedná o vysoce průmyslově zpracované potraviny.

LCHF strava a diabetes mellitus

Naprostá většina studií s LCHF stravou u nemocných diabetem se týká diabetu mellitu 2. typu (DM 2. typu), proto i tento článek bude o DM 2. typu, pokud výslovně nebude zmíněno jinak.

Ve srovnání s bílkovinami a tuky způsobují sacharidy nejvyšší vzestup postprandiální glykémie, proto není překvapivé, že LCHF strava byla používána v minulosti jako

Tabulka 1: Doporučené potraviny při LCHF stravě

Maso – vepřové, hovězí, jehněčí, kachní, králíci, krůti, kuřecí, zvěřina, vnitřnosti
Vejce – slepičí, křepelčí i jiná, na všechny způsoby
Ovoce – jahody, maliny, ostružiny, borůvky, rybíz, angrešt, omezeně i jiné druhy
Nápoje – čaje, káva, neslazená voda
Ryby a mořské plody – ančovičky, candát, humr, kalamáry, kapr, losos, makrely, pstruh a další
Zelenina – avokádo, brokolice, cibule, cuketa, česnek, dýně, fenykl, chřest, kapusta, okurek, olivy, papriky, pórek, rajčata, salát, špenát, tuřín, vodnice, zelené fazolky, zelí, omezeně mrkev, celer, petržel, řepa, batáty
Tuky a ořechy – avokádový olej, olivový olej, kokosový olej, máslo, sádlo, přepuštěné máslo (ghee), mandle, lískové ořechy, pekanové ořechy, piniové ořechy, semínka – lněná, sezamová, chia, a další
Mléčné výrobky – plnotučné sýry a tvarohy, máslo, zakysané výrobky, plnotučné jogurty

léčba DM 2. typu (před objevem inzulinu i 1. typu) (4, 5). Z pohledu mechanismu účinku funguje LCHF podobně jako akarbóza a SGLT2 inhibitory (LCHF strava snižuje celkový příjem sacharidů, akarbóza zabraňuje vstřebávání sacharidů a SGLT2 inhibitory způsobují zvýšené vylučování sacharidů). Zastánci LCHF stravy upozorňují, že není nutné přijímat velké množství sacharidů a následně užívat SGLT2 inhibitory, abychom snížili glykémii, když sacharidy v první řadě nemusíme vůbec přijímat (1).

V rámci současných doporučení odborných společností uvádí Americká diabetická asociace (ADA) LCHF stravu specificky spolu s dvěma dalšími dietami v doporučeních pro léčbu DM (těmi dalšími jsou středomořská strava a nízkotučná strava). ADA doslova uvádí, že snížení celkového množství přijatých sacharidů u pacientů s DM prokázalo nejvíce důkazů pro zlepšení glykémie a zároveň snížení příjmu sacharidů na úroveň LCHF stravy je možným postupem pro pacienty, kteří nedosahují léčebných cílů nebo pro které je redukce antidiabetické medikace prioritou (6).

Stejně jako ADA doporučuje LCHF stravu pro léčbu DM 2. typu i Britská diabetická asociace (nicméně zmiňuje, že

LCHF strava by neměla být považována za lepší než jiné stravovací přístupy) (7). Naopak česká doporučení nedoporučují příjem sacharidů pod 130 g/den (8).

Obecně platí, že jakkoliv dosažený pokles hmotnosti je často následován zlepšením glykémie, nicméně u LCHF stravy ke zlepšení glykémie dochází i pokud hmotnost zůstává stejná (27, 28).

Naprostá většina randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) porovnává LCHF stravu s vysocesacharidovou, nízkotučnou stravou (HCLF – high carb, low fat). Publikované metaanalýzy RCT (viz *Tabulka 2*) zjistily, že v případě kratších studií (≤ 6 měsíců) došlo k významnému poklesu HbA1c ve srovnání s HCLF (18–24, 29). Nicméně v delších intervalech (≥ 1 rok) již byl HbA1c většinou mezi oběma skupinami podobný. V rámci publikovaných metaanalýz byl statisticky významný rozdíl v poklesu glykémie pouze v několika z nich.

I když většina publikovaných studií nenašla signifikantní rozdíl v poklesu HbA1c, studie prokázaly vyšší redukci užívané antidiabetické medikace až s možností dosažení remise DM (19–25).

Tabulka 2: Metaanalýzy RCT porovnávající LCHF stravu, převzato a doplněno z Kirkpatrick a kol. (9)

Autor	Počet RCT	Hmotnost, průměrná změna (95% CI), kg	LDL cholesterol, průměrná změna (95% CI), mmol/l	HDL cholesterol, průměrná změna (95% CI), mmol/l	Triglyceridy, průměrná změna (95% CI), mmol/l	HbA1c průměrná změna (95% CI), mmol/mol	sTK, průměrná změna (95% CI), mm Hg	dTK, průměrná změna (95% CI), mm Hg
Metaanalýzy studií s dospělými bez DM								
Naude a kol. (10)	14	-0,48 (-1,44 až 0,49)	0,07 (-0,02 až 0,16)	0,04 (0,01 až 0,08)	-0,06 (-0,14 až 0,03)	N	-2,00 (-5,00 až 1,00)	-0,03 (-1,68 až 1,62)
Bueno a kol. (11)	13	-0,91 (-1,65 až -0,17)	0,12 (0,04 až 0,20)	0,09 (0,06 až 0,12)	-0,18 (-0,27 až -0,08)	-2,6 (-6,00 až 0,07)	-1,47 (-3,44 až 0,50)	-1,43 (-2,49 až -0,37)
Schwingshackl a kol. (12)	32	0,15 (-0,50 až 0,80)	0,08 (0,04 až 0,11)	0,06 (0,03 až 0,09)	-0,09 (-0,15 až -0,04)	N	N	N
Mansoor a kol. (13)	11	-2,17 (-3,36 až -0,99)	0,16 (0,003 až 0,33)	0,14 (0,09 až 0,19)	-0,26 (-0,37 až -0,15)	N	-1,02 (-2,98 až 0,94)	-1,01 (-2,75 až 0,74)
Gjulaadin-Hellon a kol. (14)	5	N	0,04 (-0,04 až 0,12)	0,09 (0,02 až 0,15)	-0,11 (-0,19 až -0,03)	N	N	N
Sackner-Bernstein a kol. (15)	17	-2,04 (-3,15 až -0,93)	0,22 (0,09 až 0,35)	0,13 (0,09 až 0,17)	-0,33 (-0,44 až -0,21)	N	-1,7 (-3,5 až 0,2)	N
Willems a kol. (16)	12	-5,4 (-6,0 až -4,7)	N	0,15 (0,06 až 0,24)	-0,28 (-0,41 až -0,15)	N	-4,7 (-6,1 až -3,4)	-2,9 (-3,9 až -2,0)
Dong a kol. (17)	12	-1,20 (-1,62 až -0,79)	0,11 (0,02 až 0,19)	0,10 (0,08 až 0,12)	-0,15 (-0,23 až -0,07)	N	-1,41 (-2,26 až 1,52)	-1,71 (-2,36 až -1,06)
Metaanalýzy studií s dospělými s prediabetem nebo diabetem mellitem II. typu								
Naude a kol. (10)	5	0,91 (-2,08 až 3,89)	0,10 (-0,06 až 0,27)	0,00 (-0,09 až 0,09)	-0,08 (-0,49 až 0,26)	0,1 (-3,1 až 3,3)	0,31 (-3,1 až 3,72)	0,09 (-1,95 až 2,13)
Schwingshackl a kol. (18)	14	-0,47 (-1,85 až 0,92)	0,04 (-0,14 až 0,23)	0,04 (0,00 až 0,08)	-0,18 (-0,24 až -0,13)	-1,1 (-2,42 až 0,37)	-1,35 (-0,35 až -2,35)	-1,30 (-1,73 až -0,87)
Meng a kol. (19)	9	-0,24 (-2,18 až 1,70)	0,04 (-0,08 až 0,16)	0,07 (0,03 až 0,11)	-0,33 (-0,45 až -0,21)	-4,8 (-6,7 až -2,9)	N	N
Snorgaard a kol. (20)	10	0,20 (-0,97 až 1,36)	-0,02 (-0,10 až 0,07)	N	N	0,5 (-0,5 až 1,4)	N	N
Huntriss a kol. (21)	5–7	0,28 (-1,37 až 1,92)	0,05 (-0,10 až 0,19)	0,06 (0,04 až 0,09)	-0,24 (-0,35 až -0,13)	-2,9 (-5,8 až -0,2)	-2,74 (-5,27 až -0,20)	-0,99 (-2,24 až 0,25)
Korsmo-Haugen a kol. (22)	7–10	0,14 (-0,29 až 0,57)	0,03 (-0,10 až 0,16)	0,06 (-0,01 až 0,13)	-0,10 (-0,23 až 0,03)	0,0 (-1,1 až 1,0)	-1,39 (-3,20 až 0,43)	-0,55 (-2,17 až 1,06)
Sainsbury a kol. (23)	25	-0,43 (-0,93 až 0,07)	N	N	N	-1,0 (-2,3 až 0,3)	N	N
van Zuuren a kol. (24)	2–3	-0,14 (-1,64 až 1,35)	0,06 (-0,08 až 0,21)	0,12 (0,07 až 0,17)	-0,19 (-0,32 až -0,05)	-0,2 (-4,1 až 4,5)	1,60 (-1,50 až 4,70)	0,88 (-1,25 až 3,02)
Goldenberg a kol. (25)	23	0,29 (-1,02 až 1,6)	0,14 (0,00 až 0,28)	0,04 (0,00 až 0,08)	-0,32 (-0,51 až -0,12)	-3,0 (-5,0 až 0)	N	N
Li a kol. (26)	12	-2,99 (-4,36 až -1,63)	0,03 (-0,06 až 0,12)	0,09 (0,05 až 0,13)	-0,20 (-0,31 až -0,10)	-4,0 (-5,0 až -3,0)	0,83 (-2,01 až 3,67)	0,23 (-1,71 až 2,17)
Tučně statisticky významné výsledky, N – ve studii neuvedeno								

LCHF strava a redukce hmotnosti

Obezita je obecně chápána jako porucha energetické rovnováhy. Obézním se pacient stává ve chvíli, kdy přijímá více energie, než vydává – na základě tohoto pohledu je cílena i léčba. Klasické “jíst méně a více se hýbat” – tj. docílení kalorického deficitu (v literatuře někdy popisováno jako CICO teorie – *Calories In, Calories Out theory*). Nicméně v odborné literatuře je zmiňována i odlišná teorie obezity – Carbohydrate-Insulin Model (CIM), někdy také popisovaná jako hormonální teorie obezity. Dle této teorie dochází k ukládání tuku z důvodu hormonální odpovědi těla na příjem vysoce sacharidových jídel, což dále podporuje pozitivní energetickou bilanci a tím vede k dalšímu ukládání tuku a k obezitě. Z pohledu CIM povede omezení sacharidů k redukci hmotnosti (30).

První zmínky o možnosti léčby nadváhy a obezity LCHF stravou jsou už z roku 1863 od *Williama Bantinga* (31).

Dle provedených studií nicméně není mechanismus hubnutí při LCHF stravě dosud jednoznačně prozkoumán. Dle některých vede LCHF strava ke zvýšenému výdeji energie (32–34). Otázkou zůstává příčina tohoto jevu – *Hall* (32) zaznamenal významné zvýšení TSH, fT4 a pokles fT3, celkového T3, leptinu a norepinefrinu. Mezi další možné mechanismy patří snížení chuti k jídlu, což dále podporuje hubnutí, a ačkoliv není LCHF strava primárně hypokalorická, tak nakonec může vést ke spontánní redukci v kalorickém příjmu (35–37). LCHF strava také může snižovat hlad ovlivněním cirkulujících hormonů jako jsou ghrelin, leptin, cholecystokinin a adiponectin, nicméně výsledky nejsou konzistentní (33, 37–42).

V současnosti už je k dispozici několik RCT, které se shodují na tom, že hubnutí pomocí LCHF stravy je účinné (43–45). Publikované metaanalýzy tyto výsledky nicméně nepotvrzují (*Tabulka 2*) – u pacientů bez prediabetu nebo diabetu zjistily pouze některé statisticky významný pokles hmotnosti, ostatní nezaznamenaly významný rozdíl.

U diabetiků jsou výsledky více konzistentní – skoro všechny metaanalýzy nenachází statisticky významný pokles hmotnosti oproti HCLF stravě. Dle některých je významný rozdíl ve prospěch LCHF stravy na počátku intervence, nicméně s délkou trvání intervence mizí. Otázkou zůstává, jestli je tento jev způsoben samotnou LCHF stravou nebo se spíše jedná o nedostatečnou compliance, kdy s délkou intervence klesá compliance ke zvolenému režimu. Naopak motivování jedinci, kteří dodržují dietu, někdy i kvůli řešení závažných osobních zdravotních potíží, sami uvádějí řádově větší úbytky hmotnosti, než jsou spíše mírné úbytky hmotnosti naměřené v klinických studiích. Ojedinelé kazuistiky uvádějí, že u některých došlo po zahájení LCHF stravy k úbytku hmotnosti většímu než 80 kg (46).

LCHF strava a lipidy

Největší obava z LCHF stravy pramení z jejího vlivu na hodnoty lipoproteinů, kdy zvýšení příjmu tuků většinou bez omezení příjmu nasycených tuků odporuje současným stravovacím doporučením, ať už pro primární nebo sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (47).

Výsledná hladina lipoproteinů v krevní plazmě nicméně není dána pouze přijímanou potravou, ale i dalšími aspekty. Samotná LCHF strava má různorodé efekty na hladiny lipoproteinů v krevní plazmě z části díky hepatocelulárním efektům nízké hladiny inzulinu, kdy zvýšený příjem sacha-

ridů zvyšuje hladiny inzulinu, který aktivuje HMG-CoA reduktázu a zvyšuje intrahepatální syntézu cholesterolu. Stejně tak mohou ovlivňovat výslednou hladinu cholesterolu změny hmotnosti nebo kvalita přijímaných tuků (40, 48).

Dosud provedené metaanalýzy (viz *Tabulka 2*) ukazují rozporuplné výsledky na hladinu LDL u pacientů bez diabetu. Dle menšího studií nedochází při LCHF ke statisticky významné změně v hodnotě LDL cholesterolu, nicméně dle dalších dochází k významnému vzestupu LDL cholesterolu. Naopak se studie shodují v tom, že dochází k signifikantnímu vzestupu hladiny HDL a poklesu TG.

U pacientů s prediabetem a diabetem není většinou vzestup LDL signifikantní, významné změny HDL a TG popisují také pouze některé ze studií. Ačkoliv nejsou výsledky ve všech metaanalýzách statisticky významné, při celkovém pohledu je patrné, že při LCHF stravě je tendence k vzestupu LDL, vzestupu HDL a poklesu TG.

V současné době je k dispozici omezené množství studií, které by zkoumaly vliv LCHF stravy na VLDL nebo apoB a ačkoliv výsledky těchto studií ukazují na zlepšení sledovaných parametrů ve skupině LCHF pacientů ve srovnání s HCLF, tak výsledky nelze generalizovat, protože se v rámci provedených studií výrazně liší úroveň intervence od středně sacharidové stravy po její ketogenní variantu nebo jsou přítomny i další formy intervence (49, 50).

Metaanalýza zaměřená na velikost LDL částic a jejich počet zjistila, že snížený příjem sacharidů vede ke snížení počtu malých denzních LDL částic a zároveň ke snížení celkového počtu LDL částic (51).

Problémem mohou být tzv. hyperresponders – pacienti, u kterých může vést LCHF strava k velmi výraznému zvýšení LDL cholesterolu. Dle studie z roku 2022 se jedná o pacienty s nižším BMI a s příznivým HDL/TG poměrem, u těchto pacientů vede mírné navýšení příjmu sacharidů k významnému poklesu LDL (52).

LCHF strava a arteriální hypertenze

Z pohledu vlivu LCHF stravy na krevní tlak se může kombinovat hned několik vlivů. Jednak hraje roli možný vliv poklesu hmotnosti, změna příjmu soli a nejčastěji zmiňované ovlivnění hyperinzulinémie pomocí snížení příjmu sacharidů, což následně vede k poklesu natrium-retenčního účinku inzulinu.

Samotná hyperinzulinémie zvyšuje expresi SGLT2, což dále podporuje hyperglykémii a zároveň retenci natria i tekutin – snížení hyperinzulinémie a hyperglykémie pomocí LCHF stravy by tudíž mohlo vést ke snížené expresi SGLT2, což by mohlo přispívat k podobným efektům jako samotné podávání SGLT2 inhibitorů (53, 54).

I když jsou tedy popsány mechanismy, kterými by mohla LCHF strava vést k poklesu krevního tlaku, tak většina z provedených metaanalýz nezjistila významnou změnu v krevním tlaku, ať už se jedná o diabetické nebo nediabetické pacienty.

Limitace metaanalýz a RCT

Většina výsledků v publikovaných metaanalýzách nevede ke statisticky významným změnám hmotnosti, lipidogramu, glykovaného hemoglobinu ani krevního tlaku a pokud se jedná o rozdíly, tak jsou pouze diskrétní. Ačkoliv jsou výsledky metaanalýz považovány za důkazy nejvyšší síly,

Tabulka 3: Shrnutí vlivu LCHF stravy na rizikové faktory aterosklerózy	
Rizikové faktory	Efekt LCHF stravy
hmotnost	↓
LDL cholesterol	↑
Počet LDL částic	↓
HDL	↑
TG	↓
HbA1c	↓
sTK	↔
dTK	↔

tak ve většině metaanalýz se opakují podobné metodologické problémy, především v souvislosti s původními RCT, např. dochází k porovnávání izokalorických a hypokalorických diet. S délkou trvání studie klesá compliance k LCHF stravě, takže se na konci studie už nejedná o LCHF stravu nebo jsou zahrnuty studie, které dokončilo málo pacientů, a proto v konečném důsledku dochází k výraznému zkreslení výsledků.

I když je randomizace z pohledu epidemiologie ideálním postupem, tak v rámci porovnávání diet je částečně limitující, protože pro možnost dlouhodobé compliance je především nutná motivace pacienta, kterou nelze dosáhnout randomizací. Naopak pokud se pacient sám rozhodne dodržovat dietní omezení, je zde mnohem vyšší šance, že stanovený režim bude dodržovat. V případě dobré compliance poté můžeme mnohem lépe posoudit účinky daného stravování, a právě na tomto principu jsou založeny následující dvě práce.

Ve studii od Athinarayanan a kol. (55) byla dominantní intervencí ketogenní strava (compliance kontrolována hladinami ketolátek) spolu s prvky telemedicíny především za účelem lepší compliance. Zatím jsou publikovány 2leté výsledky celkově 5leté studie pacientů s DM II. typu (včetně pacientů na inzulinu). 53 % účastníků dosáhlo HbA1c pod 48 mmol/mol bez jakékoliv medikace nebo pouze s metforminem, po dvou letech trvání studie je ve studii stále 74 % z 262 účastníků. U pacientů došlo ke statisticky význam-

nému poklesu HbA1c o 10 mmol/mol, poklesu hmotnosti přibližně o 12 kg, poklesu sTK o 6 mm Hg, dTK o 3 mm Hg, vzestupu celkového cholesterolu o 0,25 mmol/l, vzestupu LDL o 0,3 mmol/l, vzestupu HDL o 0,2 mmol/l a poklesu TG o 0,5 mmol/l. Zaznamenán byl pokles antidiabetické medikace (kromě metforminu) z 55,7 % na 26,8 %, včetně inzulinu (pokles o 62 %).

Podobných výsledků se podařilo dosáhnout i v reálné praxi ve Velké Británii, v rámci ambulantní péče byla pacientům s DM a prediabetem doporučena LCHF strava (56) – u diabetiků byl medián poklesu hmotnosti 8,3 kg, medián poklesu HbA1c 17,5 mmol/mol, u pacientů s prediabetem pokles HbA1c o 5 mmol/mol, remise DM 2. typu dosáhlo 46 % pacientů. U diabetiků vedla strava k poklesu celkového cholesterolu, vzestupu HDL a poklesu TG, vývoj LDL není publikován. Na stejném pracovišti se podařilo LCHF stravou nejen u diabetiků dosáhnout průměrného poklesu sTK o 10 mm Hg a dTK o 6 mm Hg a to, i když došlo k celkovému poklesu předepisované antihypertenzní medikace (57).

Shrnutí

Dosud publikované metaanalýzy ukazují rozporuplné výsledky LCHF stravy na tradiční rizikové faktory aterosklerózy. Problémem publikovaných metaanalýz ale zůstává kvalita prvotních studií, především ve smyslu dlouhodobé compliance, a tedy skutečného hodnocení LCHF stravy, což může zkreslovat konečné výsledky.

I v kontextu dat ze studií s uspokojivou compliance a zkušenostmi z reálné praxe je zřejmá tendence LCHF stravy zlepšovat glykémii, zvyšovat HDL a vést k poklesu TG. Vliv na LDL je velmi variabilní s rizikem výrazného zvýšení u některých pacientů. Lze také očekávat mírný pokles hmotnosti s možným poklesem krevního tlaku (shrnutí viz Tabulka 3). Dle doporučení odborných společností je LCHF strava zatím doporučena diabetikům 2. typu v USA a Velké Británii. Do budoucna jsou nutné další dlouhodobé studie hodnotící bezpečnost LCHF stravy a vliv na mortalitu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 0098892)
a grantem IGA_LF_2022_03

LITERATURA

1. NOAKES, Timothy a Johann WINDT. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review: a narrative review. *British Journal of Sports Medicine*. 2017, 51(2), 133.
2. MILLER, Vincent, Frederick VILLAMENA a Jeff VOLEK. Nutritional Ketosis and Mitohormesis: Potential Implications for Mitochondrial Function and Human Health. *Journal of Nutrition and Metabolism* [online]. 2018, 2018, 1-27 [cit. 2022-03-23]. ISSN 2090-0724.
3. LESLIE, Wilma, Ian FORD, Naveed SATTAR et al. The Diabetes Remission Clinical Trial (DIRECT): protocol for a cluster randomised trial: protocol for a cluster randomised trial. *BMC family practice*. 2016, 17, 20-20.
4. CERSOSIMO, Eugenio, Carolina SOLIS-HERRERA, Curtis TRIPLITT et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus [online]. [cit. 2022-03-26].
5. DYSON, Pamela. Low Carbohydrate Diets and Type 2 Diabetes: What is the Latest Evidence?. *Diabetes Therapy* [online]. 2015, 6(4), 411-424 [cit. 2022-03-26]. ISSN 1869-6953.
6. EVERT, Alison, Michelle DENNISON, Christopher GARDNER et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* [online]. 2019, 42(5), 731-754 [cit. 2022-03-23]. ISSN 0149-5992.
7. Position statement Low carb diets for people with diabetes [online]. [cit. 2022-03-24].
8. JIRKOVSKÁ, A., T. PELIKÁNOVÁ a M. ANDĚL. DOPORUČENÝ POSTUP DIETNÍ LÉČBY PACIENTŮ S DIABETEM [online]. [cit. 2022-03-24].
9. KIRKPATRICK, Carol, Julie BOLICK, Penny KRIS-ETHERTON et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *Journal of Clinical Lipidology* [online]. 2019, 13(5), 689-711 [cit. 2022-04-02]. ISSN 1933-2874.
10. NAUDE, Celeste, Ane! SCHOONEES, Marjanne SENEKAL et al. Low Carbohydrate versus Isoenergetic Balanced Diets for Reducing Weight and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis [online]. 2014 [cit. 2022-03-24].

11. BUENO, Nassib, Ingrid DE MELO, Suzana DE OLIVEIRA et al. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2013, 110(7), 1178-1187. ISSN 0007-1145.
12. SCHWINGSHACKL, Lukas a Georg HOFFMANN. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis: a systematic review and meta-analysis. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2013, 113(12), 1640-1661. ISSN 2212-2672.
13. MANSOOR, Nadia, Kathrine VINKNES, Marit VEIERØD et al. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2016, 115(3), 466-479. ISSN 0007-1145.
14. GJULADIN-HELLON, Teuta, Ian DAVIES, Peter PENSON et al. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* [online]. 2019, 77(3), 161-180 [cit. 2022-03-26]. ISSN 0029-6643. Dostupné z: doi:10.1093/nutrit/nuy049
15. SACKNER-BERNSTEIN, Jonathan, David KANTER a Sanjay KAUL. Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015, 10(10), 0139817. ISSN 1932-6203.
16. WILLEMS, Anouk, Martina SURA-DE JONG, André VAN BEEK et al. Effects of macronutrient intake in obesity: a meta-analysis of low-carbohydrate and low-fat diets on markers of the metabolic syndrome. *Nutrition Reviews* [online]. 2021, 79(4), 429-444 [cit. 2022-03-28]. ISSN 0029-6643.
17. DONG, Tingting, Man GUO, Peiyue ZHANG et al. The effects of low-carbohydrate diets on cardiovascular risk factors: A meta-analysis. *PLOS ONE* [online]. 2020, 15(1) [cit. 2022-04-02]. ISSN 1932-6203.
18. SCHWINGSHACKL, Lukas a Georg HOFFMANN. Comparison of the long-term effects of high-fat v. low-fat diet consumption on cardiometabolic risk factors in subjects with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2014, 111(12), 2047-2058. ISSN 0007-1145.
19. MENG, Yan, Hao BAI, Shijun WANG et al. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017, 131, 124-131. ISSN 0168-8227.
20. SNORGAARD, Ole, Grith POULSEN, Henning ANDERSEN et al. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017, 5(1), 000354. ISSN 2052-4897.
21. HUNTRISS, Rosemary, Malcolm CAMPBELL a Carol BEDWELL. The interpretation and effect of a low-carbohydrate diet in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018, 72(3), 311-325. ISSN 0954-3007.
22. KORSMO-HAUGEN, Henny-Kristine, Kjetil BRURBERG, Jim MANN et al. Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2019, 21(1), 15-27. ISSN 1462-8902.
23. SAINSBURY, Emma, Nathalie KIZIRIAN, Stephanie PARTRIDGE et al. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018, 139, 239-252. ISSN 0168-8227.
24. VAN ZUUREN, Esther, Zbys FEDOROWICZ, Ton KUIJPERS et al. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments: a systematic review including GRADE assessments. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, 108(2), 300-331. ISSN 0002-9165.
25. GOLDENBERG, Joshua, Andrew DAY, Grant BRINKWORTH et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ* [online]. [cit. 2022-03-28]. ISSN 1756-1833.
26. LI, Shunhua, Lu DING, Xinhua XIAO a Faustino PEREZ-LOPEZ. Comparing the Efficacy and Safety of Low-Carbohydrate Diets with Low-Fat Diets for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *International Journal of Endocrinology* [online]. 2021, 2021, 1-15 [cit. 2022-03-28]. ISSN 1687-8345.
27. TAY, Jeannie, Natalie LUSCOMBE-MARSH, Campbell THOMPSON et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015, 102(4), 780-90.
28. GANNON, Mary a Frank NUTTALL. Control of blood glucose in type 2 diabetes without weight loss by modification of diet composition. *Nutrition & metabolism*. 2006, 3, 16-16.
29. VAN WYK, H, R DAVIS a J DAVIES. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2016, 33(2), 148-57.
30. LUDWIG, David a Cara EBBELING. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity. *JAMA Internal Medicine* [online]. 2018, 178(8) [cit. 2022-03-23]. ISSN 2168-6106.
31. BANTING, William. Letter on corpulence: Addressed to public. 3rd edition. San Francisco: A. Roman & Co., 1865.
32. HALL, Kevin, Kong CHEN, Juen GUO et al. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 104(2), 324-333. ISSN 0002-9165.
33. EBBELING, Cara, Henry FELDMAN, Gloria KLEIN et al. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial: randomized trial. *BMJ*. 2018, 363, 4583. ISSN 0959-8138.
34. LUDWIG, David, Stephanie DICKINSON, Beate HENSCHL et al. Do Lower-Carbohydrate Diets Increase Total Energy Expenditure? An Updated and Reanalyzed Meta-Analysis of 29 Controlled-Feeding Studies. *The Journal of Nutrition* [online]. 2021, 151(3), 482-490 [cit. 2022-03-28]. ISSN 0022-3166.
35. WESTMAN, Eric, Richard FEINMAN, John MAVROPOULOS et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86(2), 276-284. ISSN 0002-9165.
36. JOHNSTONE, Alexandra, Graham HORGAN, Sandra MURISON et al. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87(1), 44-55. ISSN 0002-9165.
37. SUMITHRAN, P, L PRENDERGAST, E DELBRIDGE et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013, 67(7), 759-764. ISSN 0954-3007.
38. SAMAHA, Frederick, Nayyar IQBAL, Prakash SESHADRI et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *The New England journal of medicine*. 2003, 348(21), 2074-81.
39. GIBSON, A, R SEIMON, C LEE et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2015, 16(1), 64-76. ISSN 1467-7881.
40. PAOLI, A, A RUBINI, J VOLEK et al. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European journal of clinical nutrition*. 2013, 67(8), 789-96.
41. HU, T, L YAO, K REYNOLDS, et al. The effects of a low-carbohydrate diet on appetite: A randomized controlled trial: A randomized controlled trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016, 26(6), 476-488. ISSN 0939-4753.
42. SHEMIRANI, Farnoosh, Mahdieh GOLZARAND, Asma SALARI-MOGHADDAM et al. Effect of low-carbohydrate diet on adiponectin level in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [online]. 1-10 [cit. 2022-03-28]. ISSN 1040-8398.
43. SHAI, Iris, Dan SCHWARZFUCHS, Yaakov HENKIN et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *New England Journal of Medicine* [online]. 2008, 359(3), 229-241 [cit. 2022-03-26]. ISSN 0028-4793.
44. TOBIAS, Deirdre, Mu CHEN, JoAnn MANSON, et al. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2015, 3(12), 968-79.
45. BAZZANO, Lydia, Tian HU, Kristi REYNOLDS et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2014, 161(5), 309-18.

46. NOAKES, Timothy David. Low-carbohydrate and high-fat intake can manage obesity and associated conditions: occasional survey.: occasional survey. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2013, 103(11), 826-30.
47. VISSEREN, Frank, François MACH, Yvo SMULDERS et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* [online]. 2021, 42(34), 3227-3337 [cit. 2022-03-26]. ISSN 0195-668X.
48. BROWN, Joshua, Joanna BUSCEMI, Vanessa MILSOM et al. Effects on cardiovascular risk factors of weight losses limited to 5–10 %. *Translational Behavioral Medicine* [online]. 2016, 6(3), 339-346 [cit. 2022-04-02]. ISSN 1869-6716.
49. FOSTER, Gary D. Weight and Metabolic Outcomes After 2 Years on a Low-Carbohydrate Versus Low-Fat Diet. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2010, 153(3) [cit. 2022-03-26]. ISSN 0003-4819.
50. KLEMSDAL, T.O., I. HOLME, H. NERLAND, et al. Effects of a low glycemic load diet versus a low-fat diet in subjects with and without the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [online]. 2010, 20(3), 195-201 [cit. 2022-03-26]. ISSN 09394753.
51. FALKENHAIN, Kaja, Lauren ROACH, Sara MCCREARY et al. Effect of carbohydrate-restricted dietary interventions on LDL particle size and number in adults in the context of weight loss or weight maintenance: a systematic review and meta-analysis.: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2021, 114(4), 1455-1466.
52. NORWITZ, Nicholas, David FELDMAN, Adrian SOTO-MOTA et al. Elevated LDL Cholesterol with a Carbohydrate-Restricted Diet: Evidence for a "Lean Mass Hyper-Responder" Phenotype: Evidence for a "Lean Mass Hyper-Responder" Phenotype. *Current Developments in Nutrition*. 2022, 6(1), 144. ISSN 2475-2991.
53. NAKAMURA, Nobutaka, Takanori MATSUI, Yuji ISHIBASHI et al. Insulin stimulates SGLT2-mediated tubular glucose absorption via oxidative stress generation. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [online]. 2015, 7(1) [cit. 2022-04-02]. ISSN 1758-5996.
54. DE ALBUQUERQUE ROCHA, Natalia, Ian NEELAND, Peter MCCULLOUGH, et al. Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on the kidney. *Diabetes and Vascular Disease Research* [online]. 2018, 15(5), 375-386 [cit. 2022-04-02]. ISSN 1479-1641.
55. ATHINARAYANAN, Shaminie, Rebecca ADAMS, Sarah HALLBERG et al. Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2019, 10 [cit. 2022-03-27]. ISSN 1664-2392.
56. UNWIN, David, Ali KHALID, Jen UNWIN, et al. Insights from a general practice service evaluation supporting a lower carbohydrate diet in patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: a secondary analysis of routine clinic data including HbA1c, weight and prescribing over 6 years. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* [online]. 2021, 3(2), 285-294 [cit. 2022-03-27]. ISSN 2516-5542.
57. UNWIN, David, Simon TOBIN, Scott MURRAY, et al. Substantial and Sustained Improvements in Blood Pressure, Weight and Lipid Profiles from a Carbohydrate Restricted Diet: An Observational Study of Insulin Resistant Patients in Primary Care. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2019, 16(15) [cit. 2022-04-02]. ISSN 1660-4601.

COVID-19, kardiovaskulární příhody a 153 760 amerických veteránů

prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.

Klinika kardiologie, Centrum experimentální medicíny IKEM Praha

Souhrn

Kardiovaskulární onemocnění stále zůstávají hlavní příčinou úmrtí a invalidizace. I případně odeznělá pandemie onemocnění COVID-19 tyto statistiky nejspíše zhorší. Akutní kardiovaskulární komplikace onemocnění COVID-19 jsou již poměrně dobře popsány, ale jaké komplikace můžeme čekat s větším časovým odstupem po proděláním COVID-19, spolehlivě známo není. Tuto mezeru v našich znalostech zúžila retrospektivní studie 153 760 amerických veteránů, kteří prodělali COVID-19, doplněná daty dvou kohort s 5 637 647 současnými a 5 859 411 historickými kontrolami. Autoři hodnotili kardiovaskulární příhody rok po proděláním COVID-19. Veteráni, kteří prodělali COVID-19, byli následující rok vystaveni zvýšenému riziku kardiovaskulárních onemocnění zahrnujících řadu kategorií včetně mozkových příhod, manifestace ischemické choroby srdeční, perikarditid, myokarditid, srdečního selhání, arytmií a tromboembolických příhod. Zvýšené riziko bylo přítomno i u jedinců, kteří v akutní fázi infekce hospitalizováni nebyli; nutnost hospitalizace a pobyt na jednotce intenzivní péče ale riziko dále zhoršovaly. I když se jednalo převážně o mužskou, bílou, nepročkovanou populaci a nebyly analyzovány všechny kardiovaskulární rizikové faktory, je zřejmé, že jednoroční riziko kardiovaskulárních komplikací je po onemocnění COVID-19 výrazné. Proto je i kromě vakcinace důležité mít kardiovaskulární systém a kardiovaskulární rizikové faktory v dobrém stavu již před pandemií.

Klíčová slova: COVID-19 – kardiovaskulární onemocnění – pozdní následky – rizikové faktory

Summary

Cardiovascular disease remains the leading cause of death and disability. Even the eventual disappearance of the COVID-19 pandemic is likely to worsen these statistics. Acute cardiovascular complications of COVID-19 are already relatively well described, but which complications are to be expected in a longer time interval after COVID-19 is not known. This gap in our knowledge was partly filled by a retrospective study of 153,760 U.S. veterans who underwent COVID-19 supplemented with data from 5,637,647 current and 5,859,411 historical controls. The authors evaluated cardiovascular events one year after COVID-19. Veterans who survived COVID-19 were at increased risk during the following year for cardiovascular events, including number of categories as stroke, ischemic heart disease, pericarditis, myocarditis, heart failure, arrhythmias and thromboembolic events. Increased risk was also present in individuals who were not hospitalized in the acute phase of the infection; but the need for hospitalization and staying in an intensive care unit further exacerbated the risk. Although it was predominantly a male white unvaccinated population and not all cardiovascular risk factors were analyzed, it is clear that the one-year cardiovascular burden after acute COVID-19 disease could be significant. Therefore, in addition to vaccination, it is good to have the cardiovascular system and cardiovascular risk factors in good shape already before the pandemic.

Key words: COVID-19 – cardiovascular disease – long term consequences – risk factors

Úvod

Nacismus, fašismus, komunismus a dalších metly lidstva se vyznačují tím, že to nejhorší často přijde až po nich. Podobně lze mluvit i o onemocnění COVID-19 a kardiovaskulárním postižení. Po (snad) odeznělé hlavní vlně pandemie tohoto onemocnění by kardiologové mohli překvapit výrazný vzestup kardiovaskulárních komplikací, a to i s delším časovým odstupem po této infekci. Příliš optimismu nevzbuzují ani poslední epidemiologická data naznačující vzhůru se obracející trendy původního poklesu kardiovaskulárních úmrtí a onemocnění zkracujících i omezujících život, které se objevily již před pandemií (1). Jednoduše řečeno, kardiovaskulární zátěž na úrovni populací začíná stoupat již od roku 2019. Zvláště v nepříliš zdravě stárnoucí populaci by COVID-19 mohl tento nedobrý trend dále akcelarovat.

Česká republika mezi ty nezdravě stárnoucí bohužel patří (2, 3). I když byl význam kardiovaskulárních onemocnění a jejich rizikových faktorů v době pandemie COVID-19 mediálně potlačen, stále zůstávají hlavní příčinou úmrtnosti. Navíc se ukazuje, že virus SARS-CoV-2 působící onemocnění COVID-19, opustí-li dýchací cesty, první oblast, kde začne významně škodit, je kardiovaskulární systém. Parafrází klasika z jiného oboru: „SARS-CoV-2 dýchací cesty olizuje, do tepen a do srdce se zakusuje“. Již od počátku pandemie bylo jasné, že SARS-CoV-2 může poškodit srdečně cévní systém u akutně nemocných osob. U velké části pacientů zřejmě způsobil tromboembolickou chorobu srdeční, aterotrombotické komplikace zahrnující i akutní koronární syndromy, myokarditidy, arytmiie, srdeční sel-

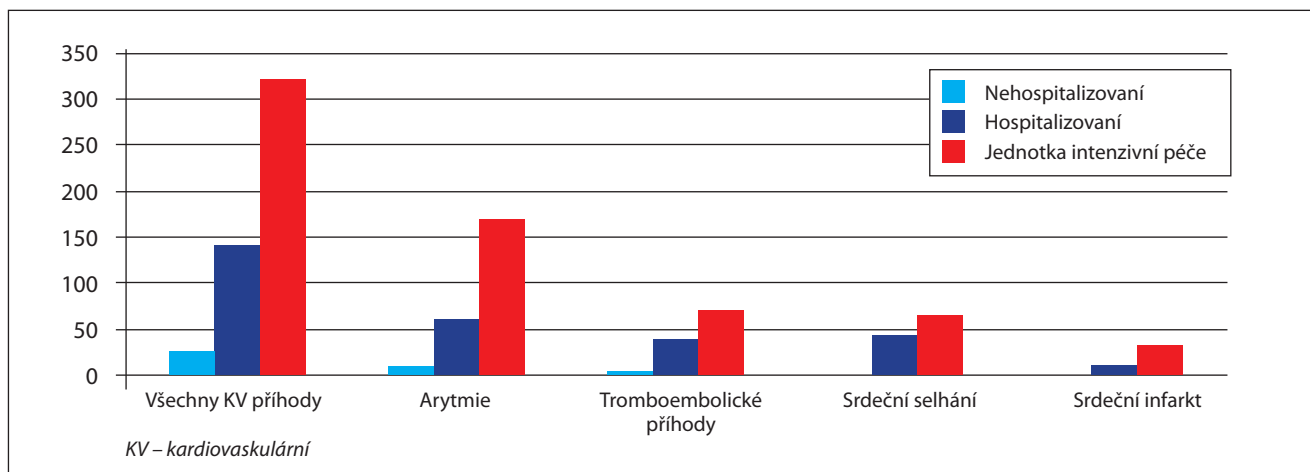
hání a další kardiovaskulární poruchy. Kardiovaskulární komplikace akutního onemocnění COVID-19 jsou tedy poměrně dobře popsány, nejsou ale známy jeho pozdější kardiovaskulární projevy – zda existují a jak vypadají. Z hlediska biologických znalostí lze pozdější komplikace skutečně očekávat – infekční a zánětlivá etiologie kardiovaskulárních onemocnění je uznávána a z hlediska subklinického zánětu jsou již i známá data o možnostech jeho účinného a příznivého ovlivnění (4–6). Hlavním protivníkem našich cév a srdečního svalu určitě zůstávají LDL částice, kouření, hypertenze a diabetes mellitus. Nicméně významným, ale také ovlivnitelným prostředníkem působení těchto faktorů na srdečně-cévní systém, je právě zánět. Proto by i onemocnění COVID-19 mohlo být dalším akcelerátorem kardiovaskulárních chorob. To, jak konkrétně virus způsobuje dlouhodobé poškození srdce a krevních cév, zůstává předmětem výzkumu; pouze víme, že to skutečně dělá (7). Jedním z možných mechanismů je zánět endoteliálních buněk; nelze ani vyloučit přímou virovou „invazi“ do srdečního svalu a dalších částí cévní stěny. Významnou roli v dlouhodobější perspektivě může infekce SARS-CoV-2 hrát i nepřímou prostřednictvím zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů a/nebo dlouhodobější perzistencí viru na místech, kde si s ním imunitní systém neporadí. Pokud něčemu úplně nerozumíme, často se schováme za termín komplexní problematiky. Nicméně první náznaky „komplexních“ patofyziologických vztahů u COVID-19 byly již naznačeny a nabízejí membranózní transportéry a iontové kanály jako hlavní cíle působení viru (8). Z hlediska klinicko-epidemiologického již několik studií zkoumalo kardiovaskulární postižení v postakutní fázi COVID-19; většina však byla omezena na hospitalizované jedince (kteří představují menšinu postižených COVID-19), jednalo se také o krátkodobé sledování a poměrně úzký výběr kardiovaskulárních příhod. Komplexní hodnocení dlouhodobějších následků COVID-19 na kardiovaskulární systém dosud k dispozici nebylo, včetně absence hodnocení mírnějších forem COVID-19. Nedávno publikovaná studie ze Spojených států amerických však naznačila v retrospektivní studii více než 150 000 veteránů, co na kardiologu a jejich pacienty po pandemii COVID-19 možná čeká.

Popis studie (9)

Kohorta 153 760 jedinců, kteří prodělali COVID-19 a také dva soubory kontrolních kohort s 5 637 647 (současné kon-

troly) a 5 859 411 (historické kontroly) neinfikovaných veteránů byly vybrány z národní zdravotnické databáze amerického ministerstva pro záležitosti veteránů k určení rizika vzniku předem definovaných (20) kardiovaskulárních příhod. Průměrný věk veteránů byl 60 let. Byla analyzována data od veteránů, kteří prodělali onemocnění COVID-19 mezi březnem 2020 a lednem 2021 a přežili alespoň 30 dní poté, co se nakazili. Kontrolní skupiny byly tvořeny jednak veterány, kteří vyhledali zdravotní péči během pandemie, ale nebyli diagnostikováni s COVID-19; druhou kontrolní skupinu tvořili veteráni, kteří vyhledali péči v roce 2017. Autoři zjistili, že sledovaná kardiovaskulární onemocnění byla častější u osob, které přečkaly COVID-19, než u osob, které tuto nemoc neprodělaly. Konkrétně muži, kteří se zotavili z COVID-19, vykazovali během roku po infekci prudký nárůst v oblasti 20 sledovaných kardiovaskulárních poruch. Například u nich byla o 52 % vyšší pravděpodobnost mrtvice než u současné kontrolní skupiny, což znamená, že na každých 1 000 účastníků studie bylo ve skupině COVID-19 o 4 více, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, než v kontrolní skupině. Riziko srdečního selhání se zvýšilo o 72 %, tedy přibližně o 12 více ve skupině COVID-19 na 1 000 studovaných. Celkem u vybraných 20 typů kardiovaskulárních onemocnění bylo zaznamenáno 45 více postižených osob na 1 000 v infikované skupině než v kontrolních skupinách. Pokud byla nutná hospitalizace či dokonce pobyt na jednotce intenzivní péče, zvýšila se pravděpodobnost budoucích kardiovaskulárních komplikací ještě více. Nicméně i ti, kteří hospitalizováni být nemuseli, byli stále vyššímu riziku vystaveni. Určitým překvapením bylo, že kardiovaskulární komplikace po COVID-19 mohou trvat tak dlouho. Překvapením bylo i to, že i mírný průběh COVID-19 zvýšil riziko kardiovaskulárních problémů po dobu nejméně jednoho roku. Navíc bylo kardiovaskulární riziko zvýšené i u těch, kteří byli mladší 65 let a postrádali rizikové faktory, jako je obezita nebo cukrovka, ale i kouření. Vybrané hlavní výsledky studie jsou na Obr. 1.

Tato studie má několik silných stránek, kam patří zejména využití rozsáhlé a standardně vedené zdravotnické databáze. Předem byly podrobně specifikovány kardiovaskulární příhody. Byly použity dvě ohromné, 5milionové kontrolní skupiny, a to jak současné, tak historické. Byly vyloučeny osoby s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním. Proto studijní kohorta zahrnovala s velkou pravděpodobností skutečnou incidenci kardiovaskulárních onemocnění



Obr. 1: Přírůstek kardiovaskulárních příhod na 1 000 pacientů infikovaných COVID-19 (roční sledování) – upraveno dle (9)

v postakutní fázi COVID-19. Tento přístup s použitím sofistikovaných statistických metod umožnil s velkou pravděpodobností prokázat, že souvislost mezi COVID-19 a rizikem kardiovaskulárních poruch nesouvisí výrazně s rozdíly mezi předpandemickým a pandemickým obdobím, ale s onemocněním COVID-19.

Studie má však i některá omezení. Například lidé v současné kontrolní skupině nebyli testováni na COVID-19, takže je možné, že někteří z nich prodělali mírné infekce. Výsledky nemusí být platné pro všechny populace. Ve studii převládali starší, bílí muži. Ve všech třech skupinách bylo asi 90 % pacientů muži a v 71–76 % byli bílí. Téměř tedy chyběly veteránky, ač právě pohlavní rozdíly v oblasti kardiovaskulárního systému jsou stále intenzivněji diskutovány (10). Totéž platí pro různé etnické skupiny. I když byly použity statistické nástroje, aby toto bylo korigováno, stále není jisté, zda jsou výsledky relevantní i pro tyto skupiny. Optimální by také bylo znát stav cévního systému (preklinické známky cévního poškození) již před infekcí, a zda mohl například i celkový stav tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů toto ovlivnit. Analyzovaná data také neobsahují přesné informace o příčinách úmrtí. Konečně, jak se pandemie dynamicky vyvíjí, včetně mutací viru a vývojem vakcín, je možné, že epidemiologie kardiovaskulárních projevů COVID-19 se může časem také změnit. Například vstup do studie skončil dříve, než byly vakcíny široce dostupné, takže 99,7 % infikovaných veteránů bylo neočkovaných, což může také dramaticky ovlivnit budoucí vývoj v této oblasti. Nová analýza zabývající se touto problematikou byla dle autorů nyní submitována. Výsledky této studie budou proto muset být ověřeny nezávislou studií; nejlépe prospektivní, včetně vyhodnocení, zda lze kardiovaskulární poruchy zahrnout například mezi symptomy souhrnně známé jako „Long COVID“ (zahrnují mozkové poruchy, únavu, slabost a ztrátu čichu) a zda mohou mít společné kořeny. Dle některých autorů zní odpověď ano (8).

Přes všechna „ale“ se však jedná o první velkou studii, která hodnotila kardiovaskulární příhody 1 rok po infekci SARS-CoV-2 a prokázala, že dopad viru na kardiovasku-

- Nekuřačka/nekuřák
- 30 minut denně přiměřená fyzická aktivita
- Body mass index méně než 26 kg/m²
- Obvod pasu méně než 102 cm u mužů, 88 cm u žen
Optimálně méně než 94 cm u mužů a 80 cm u žen
- Krevní tlak 130–140/80–90* mm Hg
- Lačná glykémie méně než 5,6 mmol/l
- LDL cholesterol méně než 1,8 (1,4 ... 1,0 ...)* mmol/l
- Triglyceridy méně než 1,7 mmol/l

* dle kardiovaskulárního rizika konkrétního pacienta

Obr. 2: Optimální stav kardiovaskulárních rizikových faktorů

lární systém může být trvalejší. Mimo jiné z ní vyplynulo, že sledování osob, které přežily akutní epizodu COVID-19, a to s lehčím průběhem, by mělo zahrnovat i sledování kardiovaskulárního systému.

Závěr

Protože závažné onemocnění COVID-19 zvyšuje riziko komplikací mnohem více než mírné onemocnění, je jisté důležité, aby ti, kteří nejsou očkovaní, dostali vakcínu okamžitě. I když analýza kontroly kardiovaskulárních rizikových faktorů zahrnující například aterogenní lipidy a hypertenzi v diskutované studii publikována nebyla, je dobré, bez ohledu na diskutované vědecké poznatky, mít kromě očkování krevní tlak, lipidový a glycidový metabolismus v pořádku a koronární tepny i myokard alespoň v relativně dobrém stavu. Po prodělání COVID-19 by péče o tyto oblasti měla být ještě intenzivnější, a to i při mírné formě tohoto virového onemocnění. Poskytovatelé zdravotní péče by právě nyní měli být připraveni řešit nárůst kardiovaskulárních onemocnění. I proto opakujeme: rozhodně není na škodu mít všechny kardiovaskulární rizikové faktory pod kontrolou v jakémkoli věku a bez ohledu na pandemii (Obr. 2).

*Podpořeno z programového projektu
Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-A-125.
Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví
jsou vyhrazena.*

LITERATURA

1. Roth GA, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–1858.
3. Vrabcová et al. *Demografie*, 2017, 59: 315–331.
4. Ridker PM, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–1131.
5. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhoads D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497–2505.
6. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838–1847.
7. Costanzo L, Failla G, Antignani PL, Fareed J, Gu Y, Pitha J, Aluigi L, Karplus T, Mansilha A. The vascular side of COVID-19 disease. Position paper of the International Union of Angiology. *Int Angiol.* 2020;39(6):445–451.
8. Cavezzi A, Menicagli R, Troiani E, Corrao S. COVID-19, Cation Dysmetabolism, Sialic Acid, CD147, ACE2, Viroporins, Hepcidin and Ferroptosis: A Possible Unifying Hypothesis. *F1000Res.* 2022;11:102.
9. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):583–590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3. Epub 2022 Feb 7.
10. Mensah GA, Fuster V. Sex and Gender Differences in Cardiovascular Health, JACC Focus Seminar, *J Am Coll Cardiol.* 2022, 79 (14) 1385–1387.

Hypertenze a zvýšená tepová frekvence jako prediktor kardiovaskulárních příhod

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika, FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Zvýšený krevní tlak (TK) je jednou z hlavních příčin vedoucích k předčasnému úmrtí. Od roku 1990 došlo ke zvýšení úmrtnosti v důsledku hypertenze o 40 %, a to i přes současné pokroky v oblasti diagnostiky a léčby. Zvýšená tepová frekvence je velmi častým jevem u pacientů s hypertenzí (HT), více jak 30 % pacientů s hypertenzí má klidovou tepovou frekvenci (TF) 80 tepů/min anebo více (1). Proto se zdá být rozumné snížit jak hodnotu krevního tlaku, tak srdeční frekvenci. Jednoduché měření klidové srdeční frekvence může poskytnout užitečné prognostické informace. Pro farmakologické ovlivnění hypertenze a srdeční frekvence jsou nejčastěji používány beta-blokátory. V současné době máme k dispozici pro léčbu hypertenzí se zvýšenou srdeční frekvencí jedinou fixní kombinaci beta-blokátoru (bisoprolol) a inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) (perindopril) COSYREL.

Klíčová slova: hypertenze, tepová frekvence, bisoprolol, perindopril, fixní kombinace, kardiovaskulární morbidita, mortalita

Již Framinghamská studie (2) se zaměřila na 2037 mužů a 2493 žen, u kterých při vyšetření přesahoval krevní tlak 140/90 mm Hg. Za 36 let sledování zemřelo 565 mužů a 367 žen z kardiovaskulárních (KV) příčin. Vyšší TK koreloval se srdeční frekvencí. Každé zvýšení TF o 10 tepů/min. bylo spojeno s 20% zvýšením celkové mortality a 14% zvýšením KV mortality u obou pohlaví. Koronární mortalita se zvýšila o 16 % u mužů a 12 % u žen.

Studie CASTEL („The Cardiovascular Study in the Elderly“) zkoumala, zda je vysoká srdeční frekvence spojena s mortalitou starších mužů a žen (3). Do studie bylo zařazeno 763 mužů a 1175 žen ve věku 65 let a více. Sledování probíhalo déle než 12 let. Studie prokázala, že vyšší srdeční frekvence je silným prediktorem KV úmrtnosti starších mužů. Autoři navrhuji, že srdeční frekvence nad 80 tepů/min. by měla být u starších mužů považována již za nebezpečnou (Obr. 1).

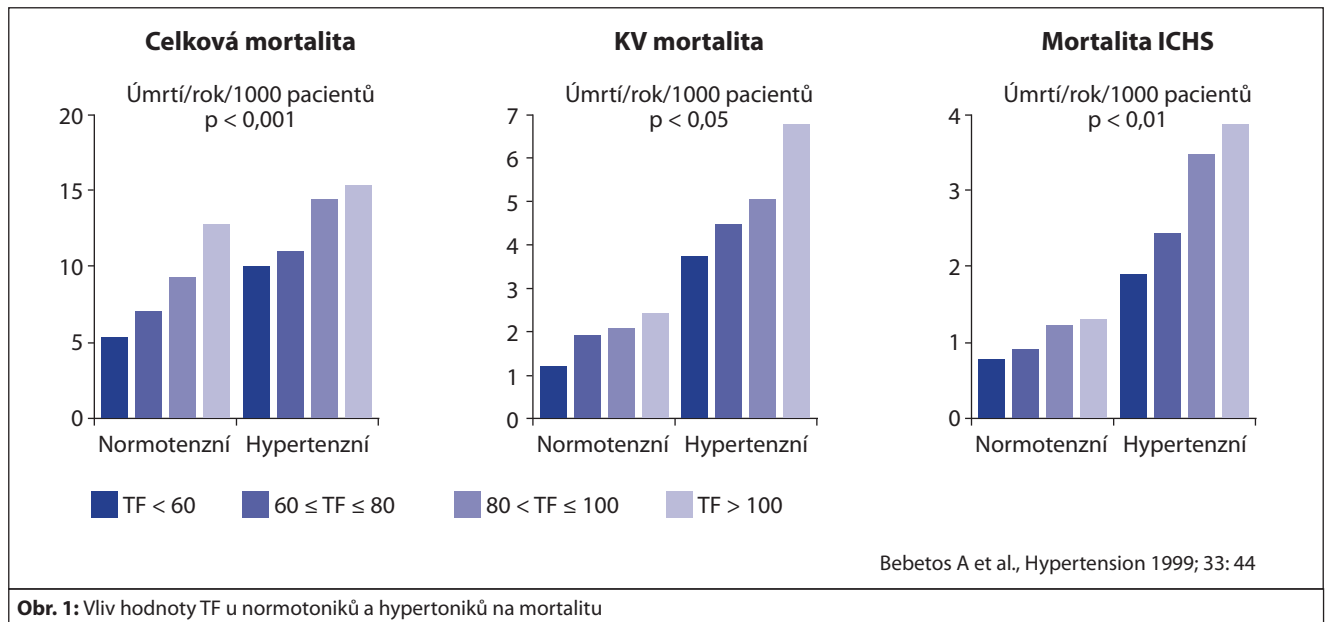
Velmi zajímavá byla studie GISSI-2, která hodnotila u 10 000 pacientů s akutním infarktem myokardu (IM) různé nezávislé rizikové faktory ve vztahu k hospitalizační a pľiroční mortalitě. Jako prognostický faktor s nejlepší výpovědní hodnotou se ukázala hodnota TF při přijetí pacienta k hospitalizaci. Nejhorší prognózu měli pacienti s TF při přijetí nad 100/min. Avšak i pacienti s hodnotou TF 80–100/min. měli vyšší riziko než pacienti při přijetí s dysfunkcí levé komory, recidivou infarktu myokardu, známkami srdečního selhání, věkem nad 70 let, komorovou ektopií či hypertenzí. Vyjádřeno v absolutních číslech byla úmrtnost na akutní infarkt myokardu (IM) v pľiročním horizontu po příhodě ve skupině pacientů se TF při přijetí do 80/min. 7,1 %, ve skupině se TF při přijetí 81–100/min. již 13,6 % a ve skupině se TF při přijetí nad 100/min. dokonce 23,4 % (4).

Na základě mnoha epidemiologických studií se dá shrnout, že u jedinců, kteří byli zjevně zdraví při vstupu do studie, je klidová srdeční frekvence senzitivním, nezávislým markerem KV chorob. V některých studiích je tento vztah více vyjádřen u mužů než u žen, u kterých může být prevalence KV chorob nižší. U mužů bylo prokázáno, že zejména klidová tachykardie je silným, nezávislým prediktorem KV úmrtí až do staršího věku. Vysoká TF je úzce spjata s rozvojem hypertenze. Rovněž je významným prediktorem mortality mužů a žen po akutním IM v důsledku srdečního selhání a jiných komplikací IM. TF je snadno měřitelná, nenákladná a poněkud opomíjená metoda.

Máme dostatečné klinické důkazy podporující souvislost mezi zvýšenou tepovou frekvencí a nepříznivou KV prognózou. Jsou to data týkající se běžné populace, pacientů s HT, s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a dále u vysoce rizikových hypertenzí a hypertenzí s hypertrofií levé komory.

Patofyziologie

Není zcela jasné, proč právě srdeční frekvence tak významně předpovídá mortalitu. Podle všech důkazů je tachykardie spojena se zvýšenou sympatickou aktivitou. Studie na zvířatech prokazují, že vysoká TF podporuje atherogenezi, a že tento proces může být zpomalen snížením srdeční frekvence. Existuje rovněž vztah mezi průměrnou TF a vznikem předčasných ventrikulárních kontrakcí, který je charakterizován zvýšením počtu tachyarytmií. Navíc může zvýšená sympatická aktivita a nízký tonus vagu snížit práh ventrikulární fibrilace. Rychlá srdeční frekvence je také spojena s disrupcí plaku koronárních cév (5). Nedávno bylo také prokázáno, že vyšší srdeční frekvence (a snížená varia-



bilita srdeční frekvence) je u zdravých jedinců středního věku spojena se zvýšením koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) a počtu bílých krvinek (6). Tento subklinický zánět ve spojení s autonomní dysbalancí může být těsně spojen s disrupcí aterosklerotického plaku a zvýšeným rizikem mortality.

Zvýšená aktivita sympatického nervového systému a vyšší TF jsou spojeny se vznikem endoteliální dysfunkce, zánětu, výskytem hypertenze a diabetu, hypertrofie levé komory srdeční (LK), cévní remodelace a IM. Hypertrofie LK a IM jsou spojeny s rizikem náhlé srdeční smrti. Zvýšená aktivita sympatického nervového systému a vyšší TF se podílí také na vzniku systolické dysfunkce, která obvykle následuje po IM, a následně progresi směrem k srdečnímu selhání (SS). SS podstatně zvyšuje mortalitu a riziko náhlé smrti.

Co je to normální srdeční frekvence?

U savců existuje inverzní vztah mezi srdeční frekvencí a očekávanou délkou života, to znamená, že čím rychlejší je srdeční frekvence, tím kratší je délka života (7). Například obrovská želva se srdeční frekvencí 6 tepů za minutu se dožívají až 177 let, zatímco myš, jejíž srdce bije více než 500krát za minutu, má pravděpodobnou očekávanou délku života jeden rok. O lidech, kteří dosahují běžné věku 80 let, se tvrdí, že mají posunuté biologické hranice. Co je však normální srdeční frekvence? Obecně se předpokládá, že normální sinusový rytmus kolísá mezi 60 až 100 tepů/min. a je obvykle mezi 70 až 80 tepů/min. (8). Epidemiologické studie ukazují, že vysoká klidová srdeční frekvence je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje hypertenze, ICHS a náhlé smrti (9). Doporučené postupy ESC/ESH z roku 2018 nestanovují doporučení pro specifickou hodnotu TF. Klidová TF nad 80 tepů/min. je však považována za KV rizikový faktor u pacientů s hypertenzí (1).

Jak měřit tepovou frekvenci?

- Tepová frekvence by měla být měřena spolu s TK (1)

Konsenzus panelu expertů z roku 2015 (10)

- U pacientů s HT by měla být TF měřena vždy v rámci celkového vyšetření

- Ambulantní monitorování TF je klinicky významnější než měření TF v ordinaci
- Hodnoty nočního měření TF predikují prognózu

Doporučení pro měření klidové tepové frekvence

- Před měřením by neměl pacient cvičit, kouřit, konzumovat alkohol a kávu
- Pacient by měl minimálně 5 minut před měřením odpočívat
- V případě potřeby by měla být délka odpočinku delší
- Při měření by měl být v místnosti klid, neměl by být slyšet hluk ani mluvení z okolí
- Teplota v místnosti by měla být přiměřená
- Preferováno je měření vsedě, pacient by měl sedět pohodlně, bez překřížení nohou
- Při využití palpační metody k měření TF odměřujte počet tepů po dobu nejméně 30 vteřin
- K měření je možné využít EKG, ale není doporučováno
- TF by měla být měřena s každým měřením TK
- Měla by být provedena alespoň dvě měření a výsledná hodnota by měla být jejich průměrem
- Jednotlivé výsledky se mohou lišit

Nedostatečná kontrola TK zůstává i nadále zásadním problémem

Faktory související s nedostatečnou kontrolou TK jsou terapeutická inercie, kdy mnoho pacientů zůstává na monoterapii a/nebo užívá suboptimální dávky, a to i přes nedostatečnou kontrolu TK. Dalším neméně významným faktorem je nízká adherence k léčbě. Adherence je mnohem důležitějším faktorem, než se dříve předpokládalo. Testy z krve a moči pomohou ke zjištění přítomnosti nebo absence medikace.

Opakované předepisování je využíváno v méně než 50 % léčby u poloviny pacientů, a podle výsledků různých studií je nízká adherence spojena se zvýšením KV rizika a zhoršením prognózy.

Nové cílové hodnoty TK podle doporučených postupů ESC/ESH z roku 2018 je TK měřený v ordinaci pod 140/90 mm Hg (1).

V případě, že je léčba dobře tolerovaná, měla by být hodnota

TK snížena pod 130/80 mm Hg, a to zejména z důvodu snížení rizika CMP.

U pacientů mladších 65 let užívajících léky na snížení TK, by měl být sTK 120–129 mm Hg a u pacientů starších 65 let užívajících léky na snížení TK by měl být sTK 130–139 mm Hg. Zároveň by mělo být dosaženo cílové hodnoty dTK 70–79 mm Hg u všech pacientů s hypertenzí bez ohledu na míru rizika a komorbiditu.

V doporučených postupech ESC/ESH z roku 2018 je klidová hodnota TF nad 80 tepů/min. označována u pacientů s HT jako nezávislý KV rizikový faktor. Nejsou dostupná žádná data, která by podporovala specifickou cílovou hodnotu TF u pacientů s HT. Nicméně u pacientů s ICHS doporučené postupy ESC pro diagnostiku a léčbu chronických koronárních syndromů z roku 2019 uvádějí doporučenou TF mezi 55–60 tepů/min, a beta-blokátor titrovat až do dosažení této hodnoty (16). Pokud má pacient i přes léčbu beta-blokátorem tepovou frekvenci vyšší než 75,5 tepů/min., lze předpokládat, že pacient neužívá předepsanou léčbu (12).

Doporučené postupy ESC/ESH z roku 2018 pro léčbu hypertenze (1) podporují užití fixní kombinace již v první linii.

Navíc, využití fixní kombinace u hypertoniků snižuje riziko non-adherence o 24 % ve srovnání s kombinací podávanou ve více tabletách.

Jaká je tedy doporučená strategie léčby pro hypertenzi (11)? Zahájení léčby hypertenze dvojkombinací, a to nejlépe fixní kombinací. Výjimkou jsou staří pacienti a pacienti v nízkém riziku a s hypertenzí 1. stupně (především pokud je hodnota sTK pod 150 mm Hg). Doporučené postupy ESC/ESH z roku 2018 (1) uvádějí, že betablokátory by v kombinaci měly být používány pro kontrolu TK, zejména pak v případech se specifickou indikací pro jejich užití, jako je

- Angína pectoris
- Nutnost kontroly tepové frekvence
- Po infarktu myokardu
- Chronické srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí
- Alternativa k ACE inhibitorům nebo ARB u mladších žen s hypertenzí, které plánují otěhotnět nebo jsou v reprodukčním věku
- U pacientů s fibrilací síní

Fixní kombinace bisoprolol + perindopril COSYREL je jedinou fixní kombinací beta-blokátoru a ACEi, která je využívána v indikaci: hypertenze, stabilní ischemická choroba srdeční (pacienti po IM, s revaskularizací v anamnéze), stabilní chronické srdeční selhání (se sníženou systolickou funkcí levé komory) (14). Bisoprolol má prokázanou 24hodinovou účinnost na kontrolu TK a umožňuje kontrolu TF po celých 24 hodin (12). Bisoprolol je vysoce selektivní a je metabolicky neutrální. Perindopril zasahuje také příznivě do metabolismu a blokuje přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II, což má za následek vazodilataci v periférii a snížení krevního tlaku. Perindopril účinně snižuje TK v průběhu celých 24 hodin. Kromě toho má příznivý kardioprotektivní a renoprotektivní efekt. Kombinace beta-blokátoru s perindoprilem má významné kardioprotektivní účinky a snižuje relativní riziko výskytu primárního cílového ukazatele – KV mortalita, nefatální IM a cévní mozková příhoda u populace hypertoniků o 23 % (13). Podávání fixní kombinace bisoprolol + perindopril je výhodné také u hypertoniků, u kterých potřebujeme snížit TF. Účinnost byla ověřena v řadě studií. Nejnovější zkoumala pokles TK a TF u pacientů nekontrolovaných na předchozí léčbě bisoprololem a. Po 4 týdnech podávání fixní kombinace bisoprolol 5 mg a perindopril 5 mg došlo k poklesu sTK o 26 mm Hg, dTK o 14 mm Hg a TF o 16 tepů/min. (15).

Závěr

Více jak 30 % pacientů s hypertenzí má zvýšenou tepovou frekvenci. Klidová TF nad 80 tepů/min. je rizikovým KV faktorem u pacientů s hypertenzí. Hlavní příčinou nedostatečné kontroly TK je nízká adherence k léčbě. Použití fixní kombinace zlepšuje adherenci k léčbě. Beta-blokátory (v kombinaci) jsou doporučovány pro zlepšení kontroly TK ve specifických případech, a to včetně případů kontroly tepové frekvence. Přípravek COSYREL je první a jedinou fixní kombinací beta-blokátoru (bisoprolol) a ACE inhibitoru (perindopril). Efektivně snižuje TK i TF v průběhu 24 hodin a pomáhá tak lépe chránit pacienty před výskytem KV příhod.

LITERATURA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104.
2. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J*. 1993; 125: 1148–1154.
3. Benetos A, Rudnichi A, Tomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. Role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*. 1999; 33: 44–52.
4. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J*. 1998; 19 (Suppl F): F19–F26.
5. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001; 104:1477–1482.
6. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V et al. Increased heart rate and reduced heart rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J*. 2004; 25: 363–370.
7. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Cardiol*. 1997; 30: 1104–1106.
8. Schamroth L. An Introduction to Electrocardiography. 7th ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications; 1990, 480 s.
9. Palatini P. Need for revision of the normal limits of resting heart rate. *Hypertension*. 1999; 33: 622–625.
10. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate. Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2016; 34 (5): 813–821.
11. Widimský J jr, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék*. 2018; 64 (7-8): 771–796.
12. Kociánová E, Václavík J, Tomková J et al. Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. *Blood Pressure* 2017; 311–318.
13. Brugs JJ, Bertrand M, Remme W et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(4): 391–400.
14. COSYREL. Souhrn údajů o přípravku. Datum poslední revize textu 03.01.2022. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209912&tab=texts>.
15. Lutai MI, Golikova IP. *Ukr J Cardiol*. 2019;26(1):13–24.
16. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. William W et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 407477.

Kininová kaskáda a její role v KV ochraně hypertenzních pacientů

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika, FN u sv. Anny v Brně

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a selektivní blokátory receptoru pro angiotenzin II typu 1 (AT₁-blokátory) jsou široce používány při léčbě arteriální hypertenze, srdečního selhání, infarktu myokardu a onemocnění ledvin. AT₁-blokátory jsou využívány v léčbě vysokého krevního tlaku (TK) a stále častěji u diabetu 2. typu. Pokud jde o hodnocení kardiovaskulární (KV) prevence těmito léky, výsledky studií morbidita a mortality, které hodnotily kardiální přínos AT₁-blokátorů, byly často negativní, na rozdíl od studií věnovaných hodnocení ACEI. O přímém srovnání těchto dvou terapeutických tříd však existuje jen málo údajů. Z těchto důvodů stále přetrvává nejistota ohledně rovnocennosti účinnosti. ACEI a AT₁-blokátory mají podobný příznivý účinek na snížení krevního tlaku, ale v několika klinických studiích a metaanalýzách byla zaznamenána vyšší kardiovaskulární mortalita a nižší ochrana před infarktem myokardu u AT₁-blokátorů ve srovnání s ACEI.

Evropská kardiologická společnost (ESC) považuje pro léčbu pacientů s hypertenzí ACEI za rovnocenné s AT₁-blokátory (1) na základě:

- prokázané schopnosti snižovat TK
- důkazů s placebem kontrolovaných studií
- snížení KV příhod
- důkazů o široké rovnocennosti na KV ochranu pacientů s hypertenzí
- prospěchu z jejich užívání, které plyne převážně ze snížení TK
- nedávných metaanalýz

Tento závěr je v souladu s nejnovějšími pokyny ACC/AHA pro prevenci, detekci, hodnocení a léčbu vysokého TK u dospělých (2). Podobně i nejnovější aktualizace pokynů ACC/AHA pro srdeční selhání z roku 2021 uvádí ACEI nebo AT₁-blokátory jako rovnocenné léky první volby u nově diagnostikovaného srdečního selhání stadia C se sníženou ejekční frakcí (3).

Avšak v doporučeních ESC/ESH pro diabetes, prediabetes a KV onemocnění, která byla vypracována ve spolupráci s Evropskou asociací pro studium diabetu, se přednostně doporučují ACEI: důkazy silně podporují zařazení ACEI nebo AT₁-blokátorů u pacientů, kteří netolerují ACEI.

Kromě toho se na základě systematického přehledu RCT doporučuje léčba ACEI k prevenci závažných KV příhod a srdečního selhání u všech pacientů s chronickými koronárními syndromy nebo akutními koronárními syndromy a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční. U pacientů, kteří netolerují ACEI, by měl být podáván AT₁-blokátor (4). Stejná doporučení byla publikována i pro pacienty s chronickými koronárními syndromy (5).

Proč tedy vznikají doporučení, která se mohou lišit v preferenci léčby buď ACEI nebo AT₁-blokátory? Na to se snaží odpovědět článek, který v loňském roce publikovali Bernard I. Lévy a Jean Jacques Mourad v časopisu *American Journal of Hypertension* (6).

Prvně se zaměřili na biochemický a farmakologický rozdíl mezi ACEI a AT₁-blokátory.

Angiotenzin I (Ang I) vzniká enzymatickým štěpením svého prekursoru, angiotenzinogenu, reninem; angiotenzin II (Ang II) je oktapeptid vznikající štěpením neaktivního Ang I angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE), zinkovou metaloproteázou vázanou především na buněčnou membránu. Několik proteáz, jako jsou chymázy a katepsiny, také štěpí Ang I na Ang II. Ang II, hlavní součást RAS, má přímý vliv na vazomotorický tonus a na homeostázu sodíku v ledvinách. Ang II tak hraje významnou roli v kontrole krevního tlaku a v kardiovaskulární homeostáze, a to přímo prostřednictvím aktivace sekrece aldosteronu. Ang II má také silné mitogenní, prozánětlivé a profibrózní účinky, které se uplatňují prostřednictvím jeho různých receptorů (7, 8).

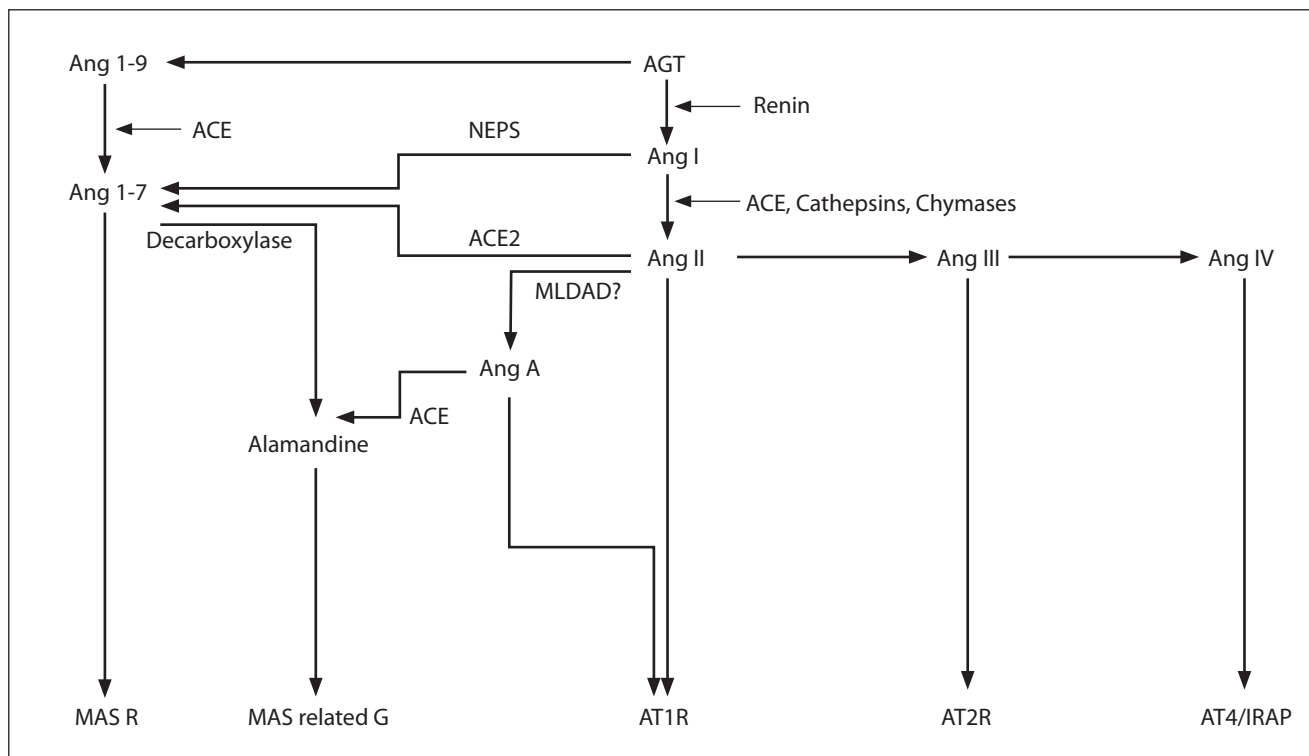
Vlastní schéma je mnohem složitější, než se původně myslelo. Receptor Ang II typu 1 (AT₁R) je pouze jedním z mnoha efektorů Ang II a dalších produktů RAS. Bylo identifikováno několik peptidů, jako jsou Ang III, Ang IV, Ang A, Ang (1-9) a almandin, a jejich příslušné vazebné receptory, většinou na buněčných a experimentálních modelech (9).

Kininový systém i efekt samotného bradykininu může hrát zásadní roli.

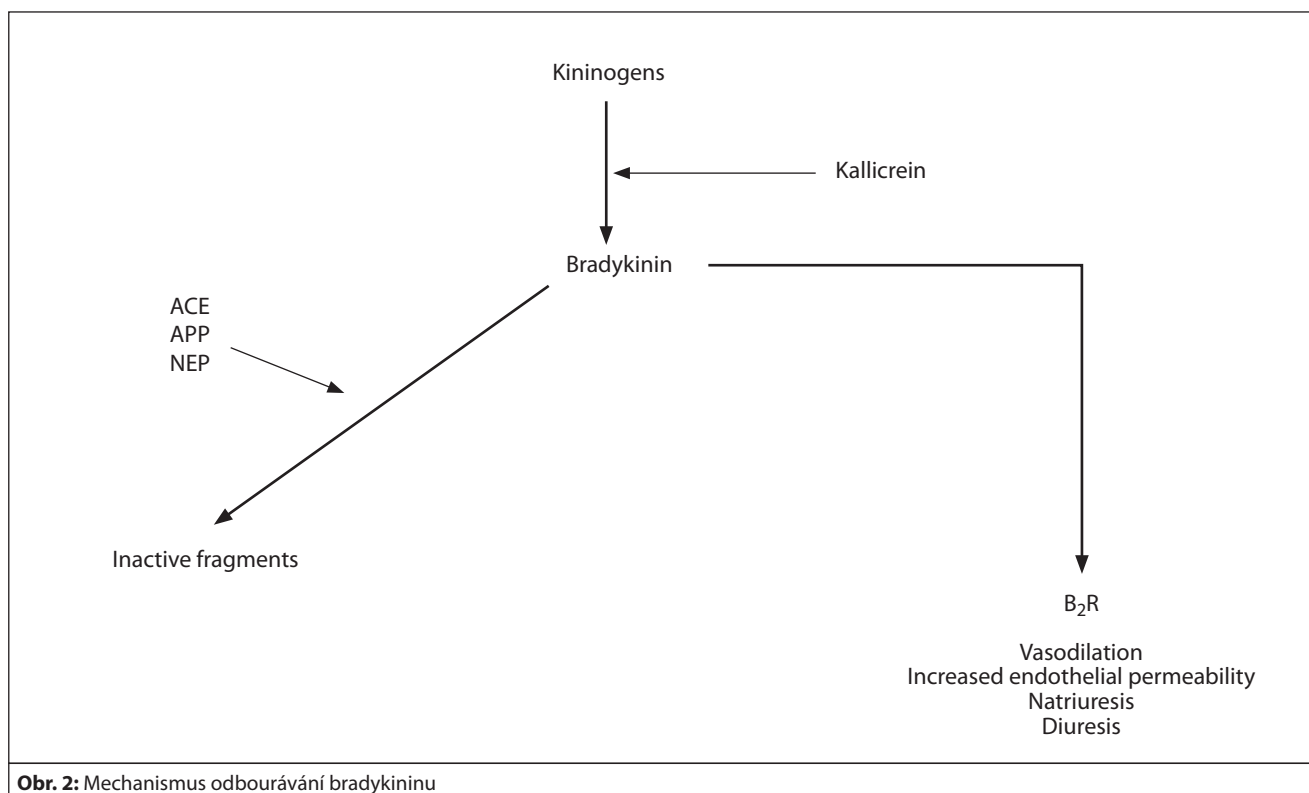
Bradykinin vyvolává vazodilataci, produkci prostaglandinů a extravazaci tekutin v důsledku cévní permeability. Receptor pro bradykinin 2 (B₂R) je přítomen ve většině tkání a je zvláště hojně zastoupen v endoteliálních buňkách cév; zprostředkovává vazodilatační účinky bradykininu. B₁R je ve zdravé tkáni exprimován minimálně, ale je indukován poraněním tkáně a hraje roli při chronické bolesti a zánětu. Bradykinin je štěpen na neaktivní fragmenty pomocí ACE a několika dalších peptidáz: aminopeptidázy P (APP), neutrální endopeptidázy (NEP), endotelin konvertujícího enzymu (ECE)-1, ACE2, karboxypeptidázy N a dipeptidylpeptidázy IV (10).

Jak rozdílné jsou účinky ACEI a AT₁-inhibitorů na bradykininový a angiotenzinový systém?

AT₁-blokátory přímo neinhibují účinky ACE/NEP/APP, a proto nemají žádný vliv na kininovou kaskádu. Na druhé straně je ACE hlavním enzymem metabolizujícím bradykinin v lidské plazmě (11). Léčba pomocí ACEI proto vede k podstatnému zvýšení hladin bradykininu, což zesiluje jejich vazodilatační a antihypertenzní účinky.



Obr. 1: Mechanismus účinku RAAS inhibitorů



Obr. 2: Mechanismus odbourávání bradykininu

Ceconi a kol. (13) uvádějí účinek jednorroční léčby ACEI u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (studie PERTINENT). Na počátku léčby výskyt kardiovaskulárních příhod významně koreloval s von Willebrandovým faktorem ($p = 0,013$), jehož koncentrace se po roce léčby významně snížila. Byla také testována souvislost mezi hladinami bradykininu v plazmě a kardiovaskulárními příhodami. Bylo pozorováno významné zvýšení koncentrace bradykininu o 17 % a významný vliv na biomarkery aterosklerotických komplikací a prozánětlivé cytokiny.

Je pozoruhodné, že chronická léčba AT₁-blokátory vede k významnému zvýšení plazmatické koncentrace Ang II u zvířat i u lidí (14). Zvýšení plazmatické koncentrace Ang II při léčbě AT₁-blokátory vede k aktivaci drah Ang III-Ang IV, což vede k nadměrné aktivaci receptorů AT₂ (AT₂R) a AT₄ (AT₄R) (viz Obr. 1).

Aktivace AT₄R při léčbě AT₁-blokátory by mohla přispívat k zánětu cévní stěny, který je klíčovou událostí při rozvoji aterosklerózy.

Esteban a kol. (15) zkoumali, zda Ang IV působením na

svůj receptor AT₄R může regulovat prozánětlivé faktory v kultivovaných hladkých svalových buňkách cév. Zjistil, že Ang IV prostřednictvím receptoru AT₄ zvyšoval expresi pro-zánětlivých faktorů, jako monocytární chemoatraktantový protein 1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-6) TNF, mezibuněčná adhezivní molekula -1 (ICAM-1) a PAI-1, které byly blokovány antagonisty AT₄.

Higashi a kol. (16) porovnávali účinek blokátoru kalciového kanálu, ACEI, beta-blokátoru a diuretik na endoteliální funkci pacientů s hypertenzí. Z nich pouze ACEI zvyšovaly u těchto pacientů s esenciální hypertenzí cévní odpověď předloktí na reaktivní hyperémii zvýšením produkce NO. Zvýšená plazmatická koncentrace Ang II při chronické léčbě AT₁ vede také k nadměrné aktivaci AT₂R.

Podívejme se na paradoxní možné role stimulace receptoru AT₂ (AT₂R) v kardiovaskulárním systému. U člověka je AT₂R přítomen především během vývoje plodu a hraje významnou roli ve vývoji cév. Hustota AT₂R po narození ve většině tkání klesá, u dospělých je však AT₂R detekovatelný ve slinivce břišní, srdci, nadledvinách, mozku, ledvinách a cévách (20). Expresce a funkce AT₂R jsou navíc zvýšeny za patologických stavů v cévním řečišti, při diabetu, srdečním selhání a v diabetických či obézních ledvinách (21).

AT₂R se podílí na několika fyziologických procesech, jako je vývoj a remodelace tkání, regulace krevního tlaku, natriuréza a neuronální aktivita (22). Obecně se připouští, že za fyziologických podmínek AT₂R vyrovnávají účinky AT₁R. Přesněji řečeno, receptor AT₂ podporuje vazodilataci, apoptózu a inhibici buněčného růstu. Někteří autoři však zdůrazňují, že AT₂R může být zodpovědný za srdeční fibrózu a hypertrofii. AT₂R je pravděpodobně nadměrně expimován při remodelaci, případně zánětu tkání a při patologických stavech, včetně poškození ledvin, aterosklerózy (23, 24). Výsledky spojené se zvýšením plazmatického Ang II, a tedy s nadměrnou aktivací AT₂R u pacientů užívajících AT₁-blokátory, nás vede k obavám z možných důsledků AT₁-blokátorů na kardiovaskulární hypertrofii a fibrózu (25). Jiné studie in vivo však prohypertrofický účinek AT₂R nezasazovaly (26).

RAS a zejména Ang II, se podílí na rozvoji aterosklerózy prostřednictvím regulace dvou klíčových procesů, zánětu a fibrózy. Koitka a kol. prokázaly u myši, že stimulace AT₂R hraje roli v rozvoji aterosklerózy spojené s diabetem.

AT₂R a angiogeneze

Mikrovaskulární funkční abnormality vedoucí ke zhoršené perfuzi představují generalizovaný stav, který u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory postihuje více tkání a orgánů. U pacientů s bolestí na hrudi a angiograficky normálními tepnami je koronární průtoková rezerva pod 3 spojena s šestinásobným zvýšením rizika úmrtí ze všech příčin ve srovnání s rezervou na 3 během 8,5 let sledování (30). Snížení tkáňové perfuze a hypoxie tak mohou být společným faktorem spojujícím mnoho forem progresivního onemocnění ledvin (31). V této souvislosti má zvláštní význam udržení normálního a funkčního mikrocirkulačního řečiště a korekce případné hypoperfuze v dané tkáni v důsledku zvýšené hypoxií indukované angiogeneze. Angiogeneze zahrnuje proliferaci endoteliálních buněk ze stávajících kapilár, migraci směrem k hypoxickým buňkám a angiogenním stimulům, proliferaci a tvorbu nových endoteliálních trubic. Angiogenní vlastnosti Ang II mohou

být způsobeny zvýšením exprese VEGF zprostředkovaným AT₁R (32). AT₂R má antiangiogenní účinky spojené s aktivací apoptózy (33).

Nejdůležitější informace o ochraně srdce ze studií morbidity a mortality s AT₁-blokátory

Několik metaanalýz ukázalo, že snižování krevního tlaku (TK) všemi třídami antihypertenziv je doprovázeno významným snížením výskytu cévní mozkové příhody a závažných kardiovaskulárních příhod, což naznačuje, že snížení těchto příhod je způsobeno snížením TK jako takovým než specifickými vlastnostmi léků. Důkazy o snížení rizika dalších příhod a zejména úmrtí však byly nalezeny pouze u některých skupin léčiv.

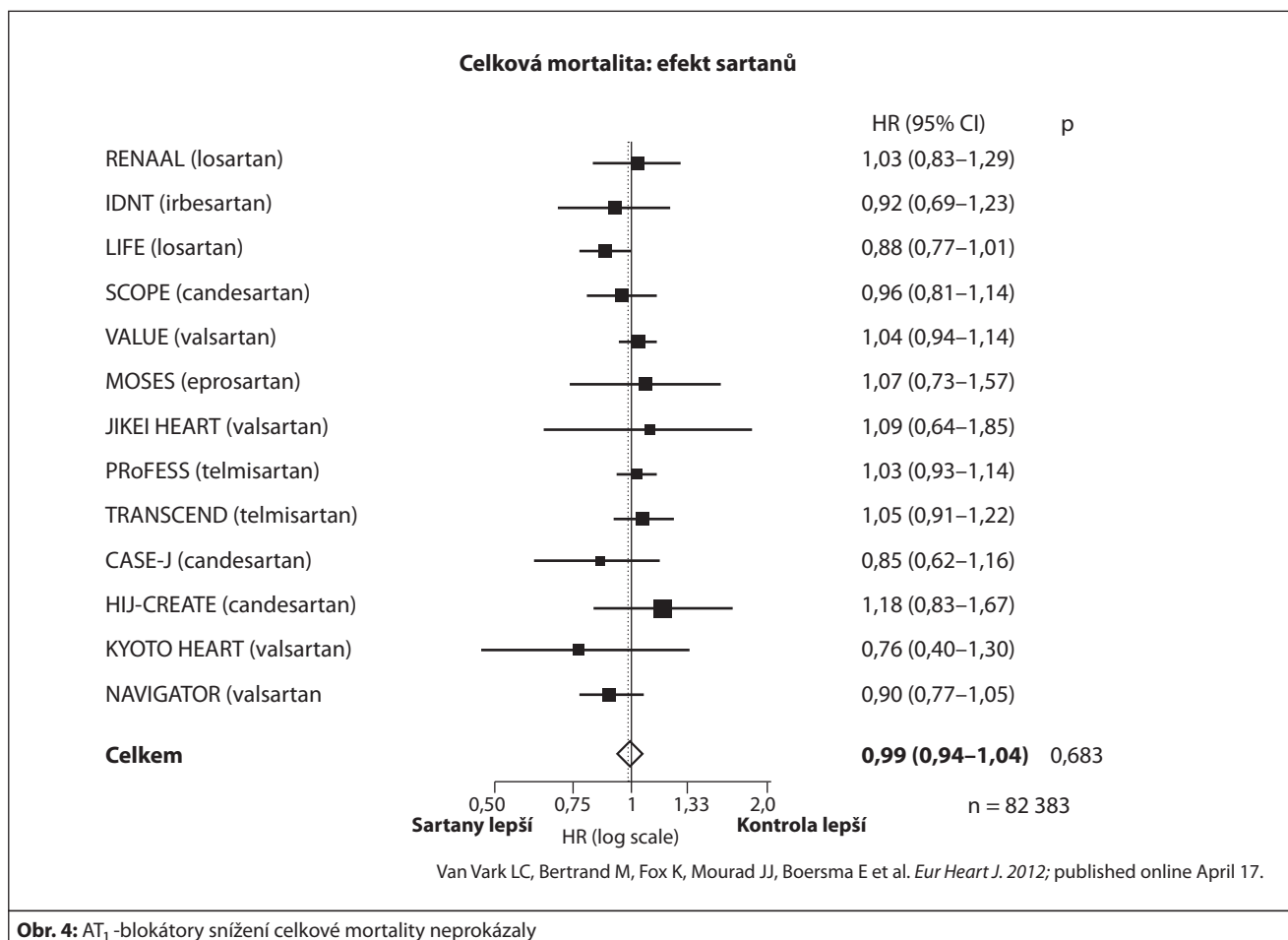
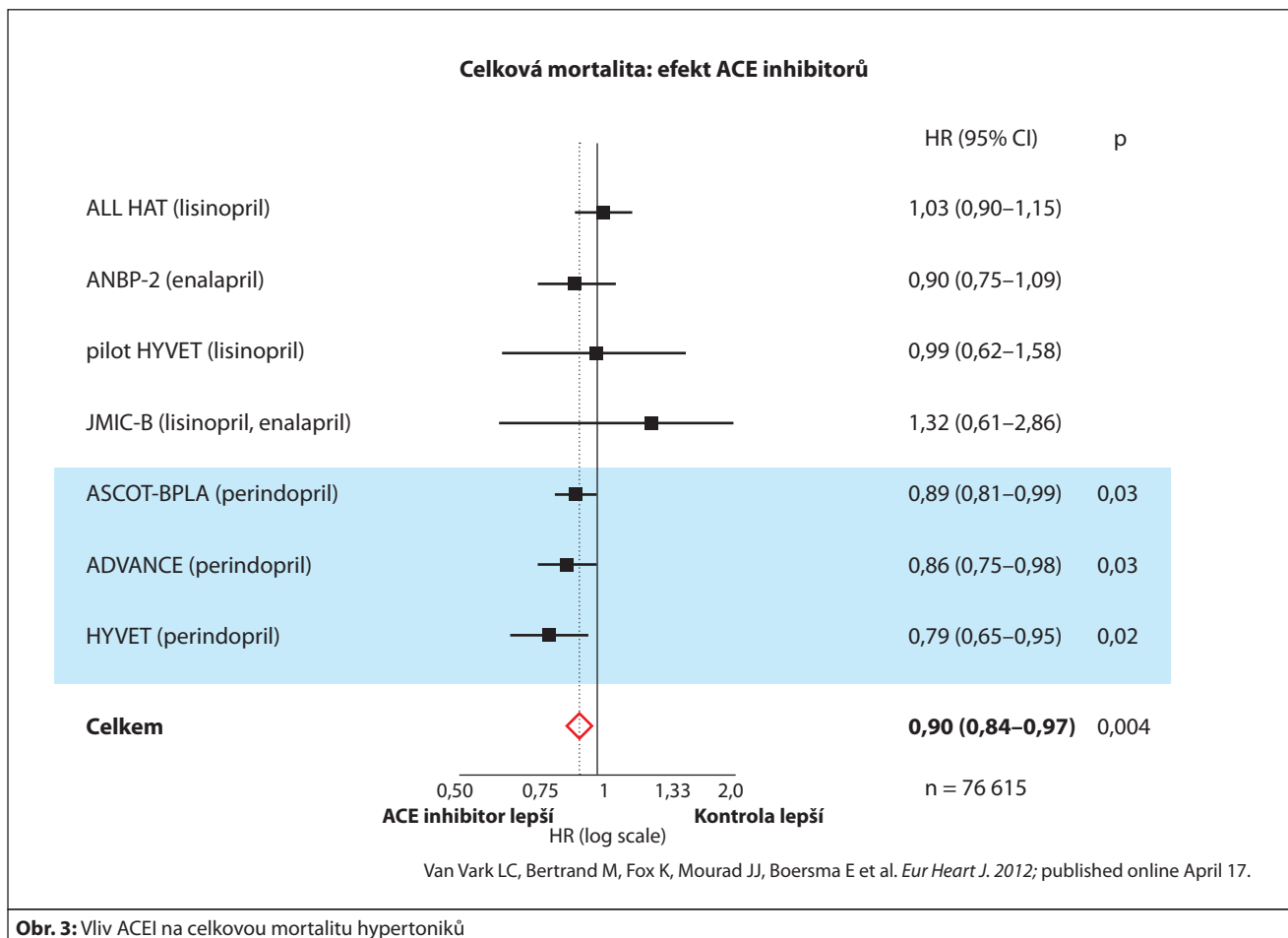
Několik studií testovalo účinky AT₁-blokátorů oproti placebu nebo aktivní léčbě na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, a to jak v primární, tak sekundární prevenci včetně normotenzních osob. Ve studiích s AT₁-inhibitory oproti placebu byla hlavní hypotéza, že příčinou pozorovaného přínosu je kromě snížení TK také blokování systému renin-angiotenzin pomocí AT₁-blokátorů. Analýza výsledků jednoznačně nepotvrdila účinnost AT₁-blokátorů v prevenci koronárních ischemických příhod, které jsou hlavní příčinou morbidity a mortality u pacientů s hypertenzí nebo diabetem v primární prevenci.

Ve studii RENAAL (34), které se účastnilo 1513 pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií, nebyl zjištěn významný rozdíl mezi skupinou s losartanem a placebem ve složeném cílovém ukazateli kardiovaskulární morbidity a mortality. U třetiny (32,9 %) pacientů došlo k fatální nebo nefatální KV příhodě (snížení relativního rizika: 10 %; $p = 0,26$). Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních ukazatelů, pouze hospitalizace se srdečním selháním, kde se riziko snížilo o 32 % ve skupině s losartanem ($p = 0,005$).

Ve studii IRMA (35) bylo zařazeno 1715 pacientů s hypertenzí a nefropatií náhodně zařazeno do léčby irbesartanem, amlodipinem nebo placebem. Po 2,6 roku nebyl zjištěn příznivý účinek irbesartanu na kombinovaný parametr kardiovaskulárních příhod ve srovnání s amlodipinem ani s placebem.

Studie VALUE (37) rovněž nepotvrdila, že by blokáda systému renin-angiotenzin (RAS) pomocí AT₁-blokátorů byla účinná v prevenci výskytu srdečních příhod u pacientů s hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Dvojitě zaslepené srovnání léčby valsartanem nebo amlodipinem se zúčastnilo 15 245 pacientů s léčenou nebo neléčenou hypertenzí s vysokým rizikem srdečních příhod. Na konci studie byl výskyt kardiovaskulárních příhod srovnatelný, s výjimkou IM, který byl významně častější ($p = 0,02$) ve skupině s valsartanem.

Studie TRANSCEND (38) otestovala účinnost telmisartanu oproti placebu u osob s kardiovaskulárním onemocněním netolerující ACEI. Do studie bylo zařazeno 6000 pacientů sledovaných po dobu 5,5 roku. Pokud se telmisartan podával jako doplněk k základní léčbě jinými antihypertenzivy, nebylo na konci studie podávání telmisartanu v dávce 80 mg/d v porovnání s placebem významně účinnější v prevenci cílového ukazatele; kardiovaskulární úmrtí, IM, CMP nebo hospitalizace pro srdeční selhání u vysoce rizikových jedinců s anamnézou ischemické choroby srdeční, onemocnění periferních tepen, cerebrovaskulární onemocnění



ní nebo diabetes, kteří dříve netolerovali léčbu inhibitory ACE. Bylo to navzdory mírnému poklesu TK v aktivním rameni.

Nejdůležitější informace o ochraně srdce ze studií morbidity a mortality s ACEi

Důležité poznatky o ochraně srdce ACE inhibitory nám přinesla metaanalýza prof. Bertranda a kolektivu holandských autorů (42). Jednalo se o největší metaanalýzu na poli hypertenze, do které bylo zařazeno 20 morbiditně-mortalitních studií s inhibitory RAAS s 158 998 pacienty (7 studií s ACEi a 13 studií s AT₁-blokátory). Průměrná doba sledování byla 4,3 roků. Zavzaty byly všechny studie s inhibitory RAAS provedeny v letech 2000–2011, kde alespoň u 2/3 pacientů byla stanovena diagnóza hypertenze a celková mortalita musela být předem definovaným sledovaným parametrem. Vyřazeny byly studie se srdečním selháním, akutními koronárními syndromy, hemodialýzou, fibrilací síní a studie, v nichž byly inhibitory RAAS podávány současně v obou větvích (důvod vyřazení studií INVEST, ACCOMPLISH a ONTARGET). Cílem metaanalýzy bylo zhodnotit vliv inhibitorů RAAS na další snížení celkové mortality v jejich hlavní indikaci hypertenze. Studie byly vybrány tak, aby zařazení pacienti s hypertenzí byli léčeni moderní terapií včetně statinů a protidestičkových preparátů a tvořili tak reprezentativní vzorek pacientů, s kterými se setkáváme v běžné praxi.

Základní otázkou studie bylo, zda je snížení celkové mortality závislé na typu léčby a která antihypertenziva blokující RAAS se jeví z tohoto pohledu jako nejvýhodnější. V souhrnné analýze všech 20 studií byla inhibice RAAS spojena s 5% snížením celkové mortality a se 7% snížením kardiovaskulární mortality. I když obě lékové skupiny blokují angiotensin II, kvůli odlišnostem v mechanismu účinku inhibitorů ACEi byly ACEi a AT₁-blokátory hodnoceny odděleně (*Obr. 3 a 4*).

V následné analýze 7 studií z tohoto souboru, ve kterých byl v aktivním ramenu použit inhibitor ACE, ALLHAT, ANBP-2, pilot HYVET, JMIC-B, ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET (v pěti ze sedmi z nich tvořili hypertenici 100 % souboru), byl zjištěn rozdílný účinek jednotlivých ACE inhibitorů na snížení celkové mortality, přičemž pouze léčba obsahující ACEi perindopril byla spojena se statisticky významným poklesem celkové mortality (RRR: 13 %; $p < 0,001$). Inhibitory ACE souhrnně snížily celkovou mortalitu o 10 %, z čehož je patrné, že benefit celé skupiny ACEi byl dán výsledky studií s perindopilem. AT₁-blokátory snížení celkové mortality neprokázaly. Rozdíl mezi ACEi a AT₁-blokátory byl statisticky významný.

Signifikantní rozdíl mezi léčebnými rameny byl zaznamenán pouze ve třech studiích, a sice ASCOT-BPLA, HYVET a ADVANCE v nichž došlo ke snížení celkové mortality o 11–21 % (v průměru o 13 %).

První studie představuje významný mezník v hodnocení různých typů léčby. Zahrnuje více než 19 000 starších pacientů se třemi a více rizikovými faktory. Porovnávala v randomizované studii léčbu, opírající se o dihydropyridinový blokátor kalciových kanálů amlodipin, kombinovaný podle potřeby s inhibitorem ACE perindopilem s léčbou, opírající se o atenolol, kombinovaný podle potřeby s diuretikem bendroflumethiazidem. Studie byla předčasně ukončena pro významný rozdíl v celkové mortalitě (11 %) ve prospěch no-

vějších léků (amlodipin s perindopilem) oproti starším lékům atenolol s bendroflumethiazidem. Většina nemocných byla léčena kombinací léčbou. Kombinace amlodipinem s perindopilem významně snížila rovněž kardiovaskulární mortalitu o 24 %, fatální a nefatální cévní mozkové příhody o 23 %, výskyt nestabilní angíny pectoris o 32 % a onemocnění periferních tepen o 35 %. Kombinace amlodipin s perindopilem se ukázala vhodnější než kombinace s betablokátořem a diuretikem i v ovlivnění nově vzniklého diabetes mellitus (36). Studie HYVET představuje první prospektivní, dvojité zaslepenou studii hodnotící účinnost antihypertenzní léčby ve věkové skupině 80 let a více. Bylo randomizováno 3 845 pacientů v průměrném věku 83,6 let na aktivně léčenou skupinu a na placebovou skupinu. Aktivní léčbu tvořil retardovaný indapamid v dávce 1,5 mg. K aktivní léčbě mohl být přidán perindopril v dávce 2 mg nebo 4 mg, pokud nebylo dosaženo cílových hodnot krevního tlaku (TK) pod 150/80 mm Hg. Po dvou letech trvání studie byl průměrný TK vsedě v aktivně léčené skupině o 15,0/6,1 mm Hg nižší oproti placebové skupině. Cílových hodnot TK bylo dosaženo téměř u 50 % pacientů. Studie byla předčasně ukončena pro významný rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny. Celková mortalita byla snížena o 21 % ($p = 0,02$), výskyt fatálních cévních mozkových příhod o 39 % ($p = 0,045$) a incidence srdečního selhání o 64 % ($p < 0,001$). Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze u velmi starých osob, která je založena na indapamidu, ke kterému byl u více než 70 % pacientů přidán perindopril, přináší výrazně příznivý účinek těmto nemocným a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a snížení incidence srdečního selhání (43). Studie ADVANCE byla koncipována jako randomizovaná, prospektivní, multicentrická a placebem kontrolovaná. Do studie byli zařazení pacienti s diabetem 2. typu starší 55 let. Pro zařazení museli mít nejméně jeden rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárních komplikací, nebo musela u nich být přítomna nejméně jedna mikrovaskulární či makrovaskulární komplikace diabetes mellitus. Kombinace indapamidu s perindopilem snížila kardiovaskulární mortalitu o 18 %, celkovou mortalitu o 14 %, snížila relativní riziko koronárních příhod o 14 % (44). Ve všech těchto studiích, které prokázaly snížení celkové mortality, byl použit perindopril.

Přímé porovnání efektu na KV protekci u ACEi a AT₁-blokátorů

Studie ONTARGET (40) byla jedinou studií, která poskytla skutečné přímé srovnání mezi ACEi a AT₁-blokátory. Cílem studie bylo zjistit, zda telmisartan je stejně účinný jako ramipril při snižování výskytu první příhody primárního cíle, kterým byl souhrn kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Studie prokázala non-inferioritu telmisartanu ve srovnání s ramipilem v primárním cíli. Celkem 16,5 % pacientů, kteří dostávali ramipril, oproti 16,7 %, kteří dostávali telmisartan, zaznamenal primární výsledek během mediánu sledování 56 měsíců. Tento závěr vedl k obecnému názoru, že AT₁-blokátory jsou z hlediska KV ochrany rovnocenné ACEi (RR 1,010, 94–1,09). Přestože pacienti užívající telmisartan měli významně nižší

systolický krevní tlak o 3,7 mm Hg, měřeno ambulantním monitorováním TK, byl zaznamenán nesignifikantní trend 7 % nárůstu výskytu IM v rameni s AT₁-blokátory ve srovnání s ramipilem. Na základě těchto výsledků dospěl Úřad pro kontrolu potravin a léčiv k závěru, že ačkoli výskyt příhod ve studii ONTARGET byl u telmisartanu a ramiprilu podobný, výsledky jednoznačně nevylučují, že telmisartan nemusí zachovat významnou část účinku ramiprilu při snižování KV příhod, a proto zamítl indikaci telmisartanu jako léčby první volby u vysoce rizikových pacientů.

Závěr

Několik metaanalýz poukázalo na to, že navzdory nezpochybnitelnému účinku na snížení krevního tlaku proti placebu u pacientů užívajících AT₁-blokátory nebyl zjištěn žádný příznivý účinek na výsledek infarktu myokardu nebo kardiovaskulární mortalitu. Jiný komplexní přehled autora Cochrane neprokázal rozdíl v celkové mortalitě nebo KV

výsledcích u AT₁-blokátorů ve srovnání s ACEI, zatímco AT₁-blokátory způsobily méně vysazení z důvodu nežádoucích účinků než ACEI. Metaanalýzy, které porovnávaly účinky ACEI a AT₁-blokátorů, téměř všechny dospěly k závěru, že zatímco ACEI zabraňují vzniku koronárních příhod se současným snížením sledovaných parametrů KV morbidit a mortality, AT₁-blokátory jsou, v nejlepším případě, účinné v prevenci cévních mozkových příhod. Největší význam perindoprilu v současné době tkví ve fixních kombinacích s indapamidem, amlodipinem, bisoprololem a/nebo atorvastatinem. Fixní kombinace je výhodná v podstatě u všech pacientů s KV postižením. Tyto fixní kombinace mají dokumentovaný 24hodinový účinek všech složek a mají teoretické předpoklady i jasné důkazy pro to, že jsou účinné nejen v léčbě hypertenze, ale i dalších KV onemocnění.

Je si třeba uvědomit, že ačkoliv metaanalýzy mohou poskytnout užitečné informace, jejich závěry jsou značně ovlivněny metodikou.

LITERATURA

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow W 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 Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19): e127-e248.
- Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 772-810.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. Scientific Document Group 2019. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41: 255-323.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. Scientific document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2020; 41: 407-477.
- Levy BI, Mourad JJ. *Am J of Hypertension*.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol rev*. 2000; 52: 415-472.
- Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu.Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2010; 50: 439-465.
- Qaradakhli T, Apostolopoulos V, Zulli A. Angiotensin (1-7) and alamandine: Similarities and differences. *Pharmacol. Res*. 2016; 111: 820-826.
- Fryer RM, Segreti J, Banfor PN et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol*. 2008; 153: 947-955.
- Kuoppala A, Lindstedt KA, Saarinen J et al. Inactivation of bradykinin by angiotensin-converting enzyme by carboxypeptidase N in human plasma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278:1069-1074.
- Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 242-248.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res*. 2007; 73: 237-246.
- Levy BI, Benessiano J, Henrion D et al. Chronic blockade of AT₂-subtype receptors prevents the effect of angiotensin II on the rat vascular structure. *J Clin Invest*. 1996; 98: 148-425.
- Esteban V, Ruperez M, Sánchez-López et al. Angiotensin IV activates the nuclear transcription factor-kappa and related proinflammatory genes in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res*. 2005; 96: 965-973.
- Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: A multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2000; 35: 284-291.
- Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A et al. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 501-506.
- Lindpaintner K, Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system: A appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res*. 1991; 68: 905-921.
- Taguchi I, Toyoda S, Takano K et al. Irbesartan, an angiotensin receptor blocker, exhibits metabolic, anti-inflammatory and antioxidative effects in patients with high-risk hypertension. *Hypertens. Res*. 2013; 36:608-613.
- Cao Z, Bonnet F, Candido R et al. Angiotensin type 2 receptor antagonism confers renal protection in rat model of progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1773-1787.
- Fatima N, Patel SN, Hussain T et al. Angiotensin II Type 2 Receptor: A Target for Protection Against Hypertension, Metabolic Dysfunction, and Organ Remodeling. *Hypertension*. 2021; 77: 1845-1856.
- Kaschina E, Namsolleck P, Unger T. AT₂ receptors in cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Res*. 2017; 125: 39-47.
- Johansson ME, Fagerberg B, Bergstrom G et al. Angiotensin type 2 receptor is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2008; 9: 17-21.
- Sales VL, Sukhova GK, Lopez-Illasaca MA et al. Angiotensin type 2 receptor is expressed in murine atherosclerotic lesions and modulates lesion evolution. *Circulation* 2005; 112: 3328-3336.
- Levy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of renin-angiotensin system. *Circulation*. 2004; 109: 8-13.

26. Lange C, Sommerfeld M, Namsolleck P et al. AT(2)R (Angiotensin AT2 Receptor) Agonist, Compound 21, Prevents Abdominal Aortic Aneurysm Progression in the Rat. *Hypertension*. 2018; 72: e20-e29.
27. Koitka A, Cao Z, Koh P et al. Angiotensin II subtype 2 receptor blockade and deficiency attenuate the development of atherosclerosis in an apolipoprotein E-deficient mouse model of diabetes. *Diabetologia*. 2010; 53: 584-592.
28. Schmieder RE, Erdmann J, Delles C et al. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675G/A) on left ventricular structure in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 175-182.
29. Wenzel UO, Krebs C, Benndorf R et al. The angiotensin II type 2 receptor in renal disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010; 11: 37-41.
30. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM et al. Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 304-309.
31. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 17-25.
32. Tamarat R, Silvestre JS, Kubis N et al. Endothelial nitric oxide synthase lies downstream from angiotensin II-induced angiogenesis in ischemic hindlimb. *Hypertension* 200; 39: 830-835.
33. Silvestre JZ, Tamarat R, Senbonmatsu T et al. Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res*. 2002; 90: 1072-1079.
34. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 861-869.
35. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 345: 851-860.
36. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
37. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
38. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND). Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-1183.
39. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917.
40. Mancia G, Parati G, Bilo G et al. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril global Endpoint trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012; 60: 1400-1406.
41. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Aug 22; 2014(8): CD009096.
42. Van Vark L, Bertrand M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of RAAS inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2088-97.
43. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
44. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370, 829-840 (2007).

Fixní kombinace telmisartan/indapamid: pohled farmakologa

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha

Souhrn

Fixní kombinace léčiv hraje stále významnější roli v kontrole zejména rizikových faktorů aterosklerotických onemocnění, nejen v léčbě hypertenze, ale i dyslipidemie či diabetu. Nově zavedená fixní kombinace telmisartanu v dávce 80 mg a indapamidu v dávce 2,5 mg (YLPIO® 80/2,5 mg) je další významnou inovací v léčbě hypertenze. Hlavní předností spojení dvou nejvýhodnějších léků ve své skupině je velmi spolehlivý efekt po dobu celého dávkového intervalu 24 hodin. Dokonce, při vynechání jedné dávky, významný efekt přetrvává i další den. Jak telmisartan, tak indapamid mají nejen výhodné farmakologické vlastnosti, ale mají i nejvíce dokladů o klinickém efektu. Jejich tolerance a bezpečnost je jasně doložena. Jedna z předností, při vzájemné kombinaci, je absence negativního metabolického působení. Dostává se nám tak účinnější i bezpečnější fixní kombinace než dosud dostupná kombinace sartanů s hydrochlorothiazidem.

Klíčová slova: telmisartan, indapamid, fixní kombinace, arteriální hypertenze, farmakokinetika, farmakodynamika, účinnost, bezpečnost

Počátkem tohoto roku byla zavedena nová fixní kombinace telmisartanu a indapamidu (YLPIO® 80/2,5 mg, PRO.MED.CS). Je namístě shrnout farmakologické vlastnosti tohoto nového antihypertenziva.

Pro úspěšnou fixní kombinaci je třeba splnit několik podmínek. Prvou je porovnatelná délka působení umožňující podávat obě složky ve stejném dávkovacím schématu. Při eliminačním poločasu telmisartanu kolem 24 hodin a indapamidu kolem 18 hodin je tato podmínka splněna. Druhou je aditivní účinek, či ještě lépe potenciace efektu. Z této stránky je opět stav příznivý, telmisartan významně potencuje antihypertenzní účinek indapamidu tím že ruší dopad aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron navozený diuretikem. Z pohledu výskytu nežádoucích účinků přináší kombinace obou léčiv ještě příznivější efekt, telmisartan zcela eliminuje negativní metabolický efekt diuretik distálního tubulu, tedy i indapamidu. Poslední podmínkou pro úspěšné zavedení fixní kombinace je obliba a důvěra v obě složky léčiva. I z tohoto pohledu je kombinace výhodná, telmisartan je právem nejoblíbenějším blokátorem AT₁ receptoru a indapamid si v posledních letech rovněž získal respekt mezi diuretiky. Poslední vlastností, která „prodává“, je výstižný název kombinace. Nicméně i název YLPIO® se, díky absenci jiných stejných kombinací, jistě prosadí.

Farmakodynamické vlastnosti

Telmisartan

Mechanismus účinku telmisartanu je dán selektivní bloádou systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) na úrovni receptoru pro angiotensin II, subtypu 1 (AT₁-R). Klinický význam paralelní aktivace receptorů AT₂ a AT₄ či aktivace peroxisomálních receptorů gama (PPARγ),

nukleárních receptorů zprostředkujících obecnou reakci vedoucí k ukládání glycidů a lipidů, není zřejmý a je převážně na úrovni spekulace.

Pro antihypertenzní účinek je dominantní vazodilatace na úrovni rezistenčních arteriol (daný sníženou aktivací receptoru AT₁), natriuretický a diuretický efekt provázený retencí kalia (kombinací přímého účinku na blokádou receptorů AT₁ v distálních partiích nefronu a sníženou aktivací těchto receptorů v kůře nadledvin s inhibicí uvolňování aldosteronu). Paralelní nefroprotektivní účinek všech blokátorů receptoru AT₁ (sartanů) je dán specifickou dilatací vasa efferens v glomerulu, snížením filtračního tlaku, mírným poklesem glomerulární filtrace a významným snížením proteinurie. Metabolický účinek, tj. zlepšení utilizace glukózy je zřejmě komplexní, podílí se jak aktivace glukózového transportéru GLUT4, facilitujícího vstup glukózy do buněk zejména kosterního svalstva, tak retence kalia účastnící se na sekreci inzulinu. Specificky u telmisartanu se může podílet i aktivace PPARγ, tedy efekt obdobný inzulinovým senzibilizátorům, např. pioglitazonu. Každé dílčí působení pak má klinický korelát: pokles krevního tlaku, snížení retence tekutin, nefroprotektce (snížení proteinurie a zpomalení progresu zejm. diabetické nefropatie) či pozitivní ovlivnění metabolismu glycidů, konkrétně se snížením incidence diabetu 2. typu a snížením glykemie u diabetiků (1).

Indapamid

Indapamid je diuretikum distálního tubulu sulfonamido-vého typu. Blokuje funkci renálního tubulárního transportéru SLC12A3 (*Solute carrier family 12 member 3*) neboli Na/Cl ko-transportéru, mediátoru reabsorpce sodíku a chloridů v distálním tubulu. Negativně je ovlivněna reabsorpce draslíku a hořčíku s rizikem deplece kalia a magnezia (včetně klinických projevů, zejm. adynamie a poruch

srdečního rytmu). Jeho antihypertenzní účinek vyplývá z natriuretického a diuretického účinku (snížení objemu cirkulující tekutiny). Nižší obsah natria ve svalových buňkách rezistenčních arteriol vede k relaxaci (snížení periferní rezistence). Paralelně je popsán přímý vazodilatační efekt indapamidu v experimentu na izolovaných tepnách (2). Pokles koncentrace natria, osmotického tlaku i volumu stimuluje výdej reninu v juxtaglomerulárním aparátu a aktivuje RAAS. Zvýšená aktivace receptorů AT_1 v řadě tkání snižuje vlastní antihypertenzní efekt a v kosterním svalstvu redukuje nabídku transportéru GLUT4 a tím i utilizaci glukózy (klinickým korelátem je snížená odpověď k inzulinu).

Kombinace telmisartanu s indapamidem, resp. řečeno obecněji kombinace blokády RAAS s diuretikem distálního tubulu, je výhodná. Zcela je eliminován efekt diuretika na aktivaci RAAS, objeví se plná antihypertenzní odpověď, je zamezeno negativnímu metabolickému efektu, resp. obnoví se inzulinová odpověď. V neposlední řadě kalium-retenční efekt sartanu výrazně snižuje riziko deplece kalia navozené diuretikem, resp. diuretikum snižuje riziko hyperkalemie hrozící při případné kombinaci sartanu s blokátorem mineralokortikoidních receptorů (3). Shrňme-li, pak z farmakodynamického pohledu se fixní kombinace telmisartanu s indapamidem jeví jako velmi vhodná (Tabulka 1).

Farmakokinetické vlastnosti a lékové interakce

Telmisartan

Po perorální aplikaci je telmisartan dobře absorbován (biologická dostupnost se pohybuje mezi 40–60 %), dostupnost není ovlivněna potravou. Maximální koncentrace i maximální efekt nastupuje za 2–3 hodiny po podání. Eliminace ve formě mateřské substance biliární exkrecí. Poločas plazmatické eliminace se pohybuje mezi 20 až 30 hodinami s průměrem 24 hodin. Dlouhý eliminační poločas zajišťuje velmi dobrý T/P index, pohybující se kolem 80–90 %. Telmisartan není substrátem izoenzymů CYP ani transmembránových transportérů, včetně P-gp (3).

Z pohledu lékových interakcí je významné, že telmisartan je středně silným inhibitorem eliminačního transportéru P-gp. Klinický význam má zvýšení vrcholové koncentrace digoxinu o 50 %, což je při úzkém terapeutickém okně již klinicky významné a je nutné upravit dávku dle zjištěné koncentrace digoxinu. Méně významná je inhibice oxidázy CYP 2C19 telmisartanem. Snížení bioaktivity klopogrelu

(inhibicí CYP 2C19) je částečně kompenzováno zvýšením jeho dostupnosti při inhibici P-gp (4). Vedle interakcí na farmakokinetickém podkladě je významná jen jedna na podkladě farmakodynamického: kombinace s blokátory mineralokortikoidních receptorů (např. spironolaktonem) významně zvyšuje riziko hyperkalemie.

Indapamid

Biologická dostupnost indapamidu po perorálním podání je prakticky kompletní, není ovlivněna potravou či léky. Maximální koncentrace je obdobná, jako u telmisartanu, tj. 2–3 hodiny. Dominuje hepatální eliminace již neaktivního metabolitu, menší část je vyloučena renálně. Eliminační poločas se pohybuje mezi 14 až 30 hodinami (s průměrem 18 hodin), tedy je obdobný, jako u telmisartanu a umožňující podání v jedné denní dávce.

V biodegradaci hraje významnou úlohu izoenzym CYP 3A4, nicméně nejsou zprávy o riziku lékových interakcí na této úrovni. Indapamid neinhubuje funkci metabolických či transportních systémů, interakce na bázi farmakokinetiky tak nejsou známy. Z interakcí na bázi farmakodynamických vlastností je významné navození deplece kalia při kombinaci s diuretiky Henleho kličky, klinický dopad hypokalemie, konkrétně výskyt maligních arytmií, je významně větší při současném podávání antiarytmik, digoxinu či antipsychotik. Deplece magnesia, opět s rizikem arytmií, je výrazně častější při kombinaci s inhibitory protonové pumpy, které blokují transportér bivalentních kationtů.

Bezpečnost, tolerance a kontraindikace

Jak telmisartan, tak indapamid jsou dobře tolerovány. Obě léčiva mohou navodit alergickou reakci typu makulopapulózní vyrážky. Problémem může být i hypokalemie. I když telmisartan retinuje kalium, může převážit kaliuretický efekt indapaminu s výslednou deplecí draslíku provázenou adynamii, myalgiemi či poruchami srdečního rytmu. Kontroly koncentrace kalia jsou proto nutné. Riziko hypokalemie je srovnatelné s ostatními diuretiky distálního tubulu. Dalším nežádoucím účinkem, který je rovněž spojen s diuretickou složkou, je hyperurikemie. Zvyšuje se riziko dnové artritidy či urolithiasy. Není-li však vzestup enormní, pak u asymptomatického nemocného pouze urikemii sledujeme. Intervence ve smyslu aplikace inhibitorů xantin-oxidázy (např. alopurinolu) je ke zvážení pouze u osob s anamnézou dny či lithiasy.

Tabulka 1: Farmakodynamický efekt telmisartanu a indapamidu

Účinek telmisartanu
vazodilatace rezistenčních arteriol systémového řečiště (pokles periferní rezistence)
specifická dilatace vas efferens s poklesem intraglomerulárního tlaku (snížení filtračního tlaku, pokles proteinurie a zpomalení degenerativních procesů v nefronu)
natriuréza a diuréza (snížení retence tekutin a objemu cirkulující plazmy), retence kalia (zvýšenou reabsorpcí v dist. nefronu)
inhibice remodelace a fibrózní degenerace levé srdeční komory a tepenného řečiště
zlepšení utilizace glukózy (zejm. v kosterním svalstvu) aktivací glukózového transportéru GLUT4, potenciace efektu inzulinu
snížení sympatoadrenální aktivity
snížení výdeje aldosteronu s poklesem aktivity mineralokortikoidních receptorů
Účinek indapamidu
natriuréza, kaliuréza a diuréza
vazodilatace přímým (působením i snížením koncentrace natria ve svalovině cévní stěny)

Nutno zdůraznit, že telmisartan je kontraindikován v graviditě. Stejně jako ostatní léčiva inhibující RAAS, může vést k malformaci plodu. Riziko teratogenity se objevuje od 2. trimestru, kdy se vyvíjí urogenitální systém. U žen ve fertilním věku proto důrazně upozorňujeme na nutnost ukončit léčbu při případné graviditě, či není-li zajištěna dobrá spolupráce, raději se ACE-inhibitorům či sartanům vyhneme.

Srovnání s obdobně působícími fixními kombinacemi

V současné době je v ČR užívána řada fixních kombinací sartanu a diuretika. Nejčastější je kombinace telmisartanu s hydrochlorothiazidem, těch je nejméně 8 od různých výrobců. Další plejáda fixních kombinací zahrnuje valsartan, losartan, candesartan či olmesartan, opět v kombinaci s hydrochlorothiazidem. Předkládaná kombinace telmisartanu s indapamidem je však z pohledu farmakologického i klinického nejvýhodnější.

Telmisartan má ve skupině sartanů doložen jak nejdelší účinek, tak vysokou afinitou k receptoru AT₁. Efekt je zachován i na konci dávkového intervalu v nočních hodinách, rozdíl např. proti valsartanu byl významný (5). Jednorázové opomenutí dávky při léčbě telmisartanem nevedlo k oslabení efektu, ten byl zachován i následující den. Rovněž z pohledu doloženého efektu v jiných indikacích má telmisartan výjimečné postavení. To platí nejen pro léčbu hypertenze, ale i v sekundární prevenci aterosklerotických příhod u normotoniců. Z těchto důvodů je možno telmisartan pokládat za favorita ve skupině.

Jak je to s druhou složkou, s indapamidem? Jak bude doložováno v přehledu klinických předností této fixní kombinace, indapamid má ve skupině diuretik distálního tubulu (u nás též chlorthalidonu a hydrochlorothiazidu) pevné postavení. Proti hydrochlorothiazidu je předností zejména delší doba působení. Při vzájemném srovnání indapamidu s hydrochlorothiazidem (ve standardním dávkování 2,5 mg indapamidu versus 25–50 mg hydrochlorothiazidu) byl při monitorování TK dle Holtera pokles systolického TK v průměru o 5 mm Hg výraznější při léčbě indapamidem (6). Rozdíl byl nejvýraznější v kritických ranních hodinách, kdy u indapamidu byla doložena plná noční protekce vzestupu tlaku. Při výraznějším antihypertenzním efektu nebyla léčba indapamidem provázena vyšším výskytem nežádoucích účinků, neprohloubil se účinek na ztráty draslíku ani nepříznivý metabolický efekt na zhoršení tolerance glycidů či na

lipidogram. Proti chlorthalidonu i hydrochlorothiazidu je u indapamidu lépe doložen efekt na pokles vaskulárních příhod i mortality. Nejen v obecné populaci, ale též u seniorů. Jako významnou výhodu indapamidu je udávána absence negativního metabolického účinku. Jdeme-li však do hloubi problému, pak přesvědčivý průkaz absence diabetogenního vlivu je doložen pouze pro kombinaci indapamidu s léčivými blokujícími RAAS. V tomto případě, tj. při kombinaci se sartanem, je možno potvrdit, že metabolický efekt této fixní kombinace přítomen není.

Poslední předností je možnost užití indapamidu u nemocných v různých stupních renální insuficience, dokonce terminálního renálního selhání (7). Antihypertenzní účinek a snášenlivost i bezpečnost léčby byla zachována. Nedocházelo ke kumulaci a výhodou byla i minimální dialyzovatelnost indapamidu, tedy zachování efektu i při hemodialyzační léčbě.

Jak dopadá srovnání dané fixní kombinace? Již léta je zavedena fixní kombinace indapamidu s ACE inhibitorem, perindopilem. Není jiná obdobná kombinace dokládající tak pozitivní efekt na snížení vaskulárních příhod či dokonce celkové mortality. Indapamid v kombinaci s léčivými blokujícími RAAS je možno preferovat. Samotná fixní kombinace indapamidu s telmisartanem je nová a studie dokládající zlepšení prognózy zatím chybějí. Nicméně, per analogiam, se jedná o fixní kombinaci velmi výhodnou. Stran dávkování je nutno uvést, že je k dispozici jedna síla s obsahem 80 mg telmisartanu a 2,5 mg indapamidu, díky dělitelné tabletě s půlicí rýhou je možno aplikovat i dávku nižší, tj. 40 mg telmisartanu a 1,24 mg indapamidu. Jiné síly se prakticky neužívají.

Shrme-li pak z pohledu jednotlivých složek, tak z pohledu fixní kombinace se nám dostává velmi výhodné léčivo ze skupiny antihypertenziv. To nejen z pohledu farmakologického, ale i z pohledu klinického. Jeho místo lze vidět zejména u hypertoniců netolerujících inhibitory ACE, kteří vyžadují dvojkombinaci. Výhodou je zejména spolehlivý účinek po dobu celého dávkového intervalu, přetrvávající efekt i při případném vynechání dávky a absence negativního metabolického účinku na glycidový či lipidový metabolismus. Bonusem je i zachování efektu a bezpečnosti kombinace při renální insuficienci, byť užití u renálního selhání není SPC doporučena. Můžeme tak konstatovat, že se k nám dostává jak účinnější, tak i bezpečnější fixní kombinace než dosud dostupná kombinace telmisartanu, resp. i ostatních sartanů s hydrochlorothiazidem.

LITERATURA

- Peng J, Zhao Y, Zhang H et al. Prevention of metabolic disorders with telmisartan and indapamide in a Chinese population with high-normal blood pressure. *Hypertension Research* (2015) 38, 123–131.
- Choi S, Whi HW, Lee MJ et al. Direct Vascular Actions of Indapamide in Aorta from Renal Hypertensive Rats, *Korean Journal of Nephrology* 2011; 30: 459–467.
- <https://go.drugbank.com/drugs/DB00966>.
- Weiss J, Sauer A, Divac N et al. Interaction of angiotensin receptor type 1 blockers with ATP-binding cassette transporters. *Biopharm Drug Dispos.* 2010 Mar;31(2-3):150–61. doi: 10.1002/bdd.699.
- White WB, Lacourciere Y, Davidai G, Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: Impact on the early morning period, *Am. J. Hypertension*, 17, 4, 2004, 347–353, <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.016>.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65:1041–1046. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021.
- Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J.* 1983 Jul;106(1 Pt 2):237–44. doi: 10.1016/0002-8703(83)90123-0. PMID: 6346847.

Fixní kombinace telmisartan/indapamid: klinické zkušenosti

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 compliance ve srovnání s volnými kombinacemi. Text stručně představuje novou fixní kombinaci telmisartan/indapamid, která je od ledna dostupná v ČR pod názvem YLPPIO®.

Obě komponenty této fixní kombinace mají velké množství příznivých klinických dat, která jsou v textu stručně sumarizována.

Klíčová slova: hypertenze, terapie, fixní kombinace, telmisartan/indapamid

Úvod

Arteriální hypertenze představuje nejčastější kardiovaskulární onemocnění a současně významný rizikový faktor aterosklerózy. Díky koexistenci řady rizikových faktorů s nutností jejich intervence u osob s hypertenzí a častějšímu výskytu středně těžké a těžké formy hypertenze s nutností kombinační léčby je podávání velkého počtu léků nezbytností. Je všeobecně známo a prokázáno, že se zvyšujícím se počtem léků klesá compliance k terapii s následnými potenciálně závažnými klinickými komplikacemi. Nedostatečná compliance k farmakologické léčbě je jednou z nejvýznamnějších příčin nedostatečné kontroly vysokého krevního tlaku (1, 2).

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 % (3). Autoři stejné metaanalýzy dospěli současně k závěrům, že použití fixních kombinací oproti volným kombinacím zvyšuje dlouhodobou perzistenci užívání farmakologické léčby o plných 54 % (3).

Fixní kombinace dvou antihypertenziv

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, nebo kombinací dvou léků v nízké dávce či fixní kombinací (4). Ve většině případů dosahujeme normalizace TK jen kombinací dvou i více antihypertenziv. Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižších dávkách anebo fixní kombinací upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby pokud iniciační hodnoty TK jsou ≥ 160 a/nebo ≥ 100 mm Hg a více anebo pokud jsou cílové hodnoty TK kolem 130/80 mm Hg. Podle současných guidelines jsou při použití kombinací (fixních) dvou látek doporučovány zejména RAS blokátory (ACE-inhibitory či AT₁-blo-

kátory) s blokátory kalciových kanálů (BKK), nebo RAS blokátory s diuretiky. V následujících řádcích se stručně zaměříme na klinické zkušenosti s novou fixní kombinací telmisartan/indapamid (YLPPIO®).

Fixní kombinace telmisartan/indapamid

Jedná se o kombinaci AT₁-blokátoru telmisartanu a diuretika indapamidu, kde obě složky mají silný antihypertenzní účinek. Jde o novou fixní kombinaci, a proto nemáme ještě k dispozici žádná klinická data. Farmakologický profil této kombinace je uveden v jiné části tohoto čísla časopisu *Hypertenze & KV prevence*. V následujících řádcích stručně sumarizujeme hlavní studie s oběma komponentami.

Telmisartan

Telmisartan má ze všech AT₁ blokátorů nejvíce klinických dat a proto se v následujících řádcích soustředíme jen na hlavní studie. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci všech hlavních tříd antihypertenziv (5). Antihypertenzní účinek 80 mg telmisartanu je srovnatelný s amlodipinem a významně vyšší oproti ramiprilu (6). 24hod. monitorování krevního tlaku prokázalo díky delšímu trvání účinku významnější antihypertenzní účinky telmisartanu (40–80 mg) oproti valsartanu (80–160 mg) v posledních 6 hod. (7). V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

Výsledky klinické studie ONTARGET jsou dostatečně známy (8), a proto se zmíním o této studii jen stručně. Studie KV prevence (cca 50 % hyperteniků) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus

2. typu s prokázaným orgánovým postižením. Pacienti byli náhodně zařazeni do jedné ze 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a následně sledování po dobu průměrně 4,5 roku. Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie – snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7 %) a ramipril (16,5 %) byl podobný. Celková mortalita byla obdobná (8). Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující ACE inhibitory, jinak byla vstupní kritéria stejná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg (n = 2954) nebo placebo (n = 2972), obojí nad rámec standardní péče (9). Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) (9). Kombinace telmisartanu s ramipilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramipilem nebo samotným telmisartanem.

Monoterapie telmisartanem vede rovněž k významné regresi hypertrofie LKS s následným zlepšením diastolického plnění (10). Zajímavé jsou i výsledky italské randomizované studie, ve které byl srovnáván účinek telmisartanu, ramiprilu a amlodipinu na rekurenci fibrilace síní u osob s hypertenzí a metabolickým syndromem (11). Podávání telmisartanu vedlo v průběhu jednorozhodného sledování oproti ramiprilu i amlodipinu k významnému snížení rizika recidiv fibrilace síní (11).

Indapamid

Indapamid je déle působícím thiazidovým analogem, kterému (spolu s chlortalidonem) dáváme přednost díky většímu antihypertenznímu účinku a vlivu na snížení KV rizika ve srovnání s hydrochlorothiazidem (12).

Existuje meta-analytický přístup, který porovnal antihypertenzní účinnost indapamidu, HCTZ, amlodipinu, lercainidu, atenololu, enalaprilu, ramiprilu, candesartanu a valsartanu u 9094 pacientů sledovaných vesměs krátkodobě v 72 studiích (13). Z této analýzy vyplývá, že indapamid z uvedených antihypertenziv nejvíce snižoval systolický tlak.

Ve studii X-CELLENT (14) byl porovnáván účinek indapamidu SR 1,5 mg, candesartanu 8 mg, amlodipinu 5 mg s placebem na systolický a diastolický TK. Hypertonici byli sledováni po dobu 12 týdnů. Všechna tři antihypertenziva snížila ve srovnání s placebem významně TK. Ve skupině s izolovanou systolickou hypertenzí (n = 388), věkem nad 60 let, byl účinek indapamidu na systolický tlak větší než na tlak diastolický, který zůstal v normě, tj. pulzní tlak se proti placebu významně snížil, na rozdíl od candesartanu. Při terapii indapamidem byla zjištěna hypokalémie pouze v 3,6 %, nebyly zaznamenány změny v metabolismu glukózy a lipidů. Ze studie vyplynulo, že předností indapamidu je diference ve snížení systolického tlaku a proto je vhodný u izolované systolické hypertenze starších osob. Další předností indapamidu je skutečnost, že postrádá prodiabetogenní účinek. To bylo patrné i v prospektivní studii ADVANCE u diabetiků (v kombinaci s ACEI) (15).

Indapamid má také doklady o cerebroprotektivě v kombinaci s ACE-inhibitorem (16).

Indapamid (v kombinaci s ACE-inhibitorem perindopilem) se rovněž osvědčil v léčbě velmi starých osob (nad 80 let) ve studii HYVET (17).

Indapamid je možné podávat i u hypertoniků s různým stupněm renální dysfunkce (CKD-I-IV) (18).

Závěr

Nová fixní kombinace telmisartan/indapamid má významný 24hod. antihypertenzní účinek při dávkování 1x denně. Pro obě komponenty této kombinace máme velké množství pozitivních klinických dat. Výhodný je i příznivý metabolický účinek u osob s diabetes mellitus.

Vhodné indikace jsou sumarizovány v *Tabulce 1*.

Tabulka 1: Vhodné indikace fixní kombinace telmisartan/indapamid

Hypertenze všech stupňů
Hypertenze starších osob
Hypertenze a hypertrofie LKS
Hypertenze a diabetes mellitus
Hypertenze a metabolický syndrom
Hypertenze a po CMP
Hypertenze a intolerance ACEI
Hypertenze u srdečního selhání se zachovalou EF
<i>Fixní kombinace telmisartan /indapamid díky svému příznivému klinickému profilu může přispět ke zlepšení kontroly hypertenze a jejich komorbidit v ČR.</i>

LITERATURA

- Ceral J, Habrdová V, Voříšek V, Bima M, Pelouch R, Solaf 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.
- 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.
- 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.
- 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, supplementum*, 2018, 1-19.
- Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66(1): 51–83. Erratum in: *Drugs* 2006; 66(15): 1987.

6. L.Poirier et al: A comparison of the efficacy and duration of action of telmisartan, amlodipine and ramipril in patients with confirmed ambulatory hypertension *Blood Press.monit.*2004 Oct;9(5):231-6.
7. Yves Lacourcière , Jean-Marie Krzesinski, William B White, Giora Davidai, Helmut Schumacher: Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press. Monit.* 2004 Aug;9(4):203-10.
8. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine.* 2008;358(15): 1547-59.
9. S Yusuf, K Teo, C Anderson, J Pogue, L Dyal, Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, Sep 27;372(9644):1174-83.
10. A V Mattioli¹, M Zennaro, S Bonatti, L Bonetti, G Mattioli. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *Int.J.Cardiol.* 2004 Dec;97(3):383-8.
11. Roberto Fogari , Amedeo Mugellini, Annalisa Zoppi, Paola Preti, Maurizio Destro, Pierangelo Lazzari, Giuseppe Derosa. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012 Mar;17(1):34-43.
12. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension.* 2015;65(5):1041-6.
13. Baguet J-P, Robitail S, Boyer L et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 5: 131-140.
14. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT study. *Am J Hypertens* 2006 ; 19 : 113-121.
15. Patel A, Group AC, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-40.
16. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet.* 2001;358(9287):1033-41.
17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine.* 2008;358(18): 1887-98.
18. S R Acchiardo, V A Skoutakis Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am.Heart J* 1983 Jul;106(1 Pt 2):237-44.

Chlortalidon v léčbě arteriální hypertenze u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí: studie CLICK

MUDr. Thi Minh Phuong Nikrýnová Nguyen

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Abstrakt

Tato dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie hodnotila efekt chlortalidonu na arteriální hypertenzi u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí.

Metody: Celkem 160 pacientům s chronickou renální insuficiencí stadia CKD G4 a nedostatečně kontrolovanou arteriální hypertenzí dle 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku byl náhodně předepsán chlortalidon či placebo. Primárním cílem studie bylo zhodnotit změny 24hodinového systolického krevního tlaku po 12 týdnech terapie. Sekundárním cílem pak bylo posoudit změny poměru albumin/kreatinin v moči, plazmatické hladiny NT-proBNP, reninu, aldosteronu a celkového tělesného objemu.

Výsledky: V chlortalidonové větvi došlo po 12 týdnech terapie ke změně 24hodinového sTK průměrně o -11,0 mm Hg (95% CI, -13,9 až -8,1), zatímco ve skupině s placebem o -0,5 mm Hg (95% CI, -3,5 až 2,5). Rozdíl mezi skupinami tedy činí -10,5 mm Hg ($p < 0,001$). Signifikantní byl také pokles poměru albumin/kreatinin v moči v chlortalidonové větvi, a to o 50 % (95% CI, 37 až 60). Nežádoucí účinky (hypokalémie, přechodná elevace sérového kreatininu, hyperglykémie, hyperurikémie a nevolnost) byly častější v chlortalidonové větvi.

Závěr: Chlortalidon zlepšil kontrolu krevního tlaku u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a špatně kontrolovanou arteriální hypertenzí oproti placebu.

Úvod

Arteriální hypertenze, rizikový faktor pro kardiovaskulární onemocnění i chronickou renální insuficiencí, je často špatně kontrolovaná, zvláště u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí (1). Thiazidová a thiazidům podobná diuretika jsou důležitou součástí kombinované terapie esenciální hypertenze (2). Chlortalidon, thiazidům podobné diuretikum, snižuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu (3–5). Jeho účinek a bezpečnost užití u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí však nejsou zcela objasněny (6). Na základě existujících dat o efektu thiazidových diuretik na arteriální hypertenzi u pacientů s chronickou renální insuficiencí (7–9) předpokládá studie CLICK efekt chlortalidonu na snížení 24hodinového systolického krevního tlaku (sTK), a dále na snížení albuminurie, což by značilo jeho renoprotektivní účinek.

Metody

Studie CLICK byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která zahrnovala celkem 160 pacientů. Vstupními kritérii byly chronická renální insuficience stadia CKD G4 (eGFR 15–30 ml/min/1,73 m²) a špatná kontrola arteriální hypertenze (po 14 dnech standardizované medikace) dle 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (AMTK) (sTK $\geq$ 130 mm Hg, resp. dTK $\geq$ 80 mm Hg). Všichni pacienti měli užívat aspoň jedno antihypertenzivum ze skupiny inhibitorů angiotenzin kon-

vertujícího enzymu (ACEI), blokátorů receptorů pro angiotenzin 2 (ARB) nebo betablokátorů (BB). Pacienti s sTK $\geq$ 160 mm Hg, resp. dTK $\geq$ 100 mm Hg dle AMTK, s anamnézou cévní mozkové příhody, akutního infarktu myokardu, hospitalizace pro akutní srdeční selhání v posledních 12 týdnech a pacienti užívající vysoké dávky kličkových diuretik (> 200 mg furosemidu denně) nebyli zahrnuti.

Pacienti byli následně randomizováni do dvou skupin v poměru 1:1 k terapii chlortalidonem nebo placebem. Iničiální denní dávka chlortalidonu činila 12,5 mg, pokud hodnoty domácího TK po 4 týdnech terapie nedosáhly hodnot sTK < 135 mm Hg, resp. dTK < 85 mm Hg, byla dávka zdvojnásobena na 25 mg denně, a pokud za další 4 týdny nedošlo k dosažení cílových hodnot TK, byla dávka opět zdvojnásobena na 50 mg denně (maximální denní dávka).

Po 12 týdnech terapie bylo primárním cílem studie zhodnotit efekt chlortalidonu na 24hodinový sTK. Sekundárním cílem bylo zhodnotit změny v hodnotách poměru albumin/kreatinin v moči, plazmatických hladinách NT-proBNP, reninu, aldosteronu a celkového tělesného objemu.

Výsledky

Ze 160 pacientů (81 v chlortalidonové větvi, 79 v placebové větvi), dokončilo 12týdenní sledování 140 pacientů (88 %). Základní charakteristiky pacientů se v obou skupinách výrazně nelišily. Průměrný věk byl 66,2, resp. 66,7 let.

Zastoupení mužů bylo 77, resp. 78 %. Etiologie chronické renální insuficience byly: diabetes mellitus (52 %), arteriální hypertenze (33 %), glomerulonefritida (5 %), obstrukční uropatie (4 %), polycystická choroba ledvin (1 %) a jiné. V době randomizace užívali pacienti v průměru $3,4 \pm 1,4$ antihypertenziv, přičemž všichni až na 2 (1 %) užívali ACEI, ARB nebo BB. 96 pacientů (60 %) užívalo kličková diuretika. Průměrná eGFR činila $23,2 \pm 4,2$ ml/min/1,73 m².

V chlortalidonové větvi byla průměrná denní dávka chlortalidonu 11,5 mg po 4 týdnech, 18,3 mg po 8 týdnech a 23,1 mg po 12 týdnech.

Vývoj klinického sTK vsedě během studie ukazuje Obr. 1.

Výsledky 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku shrnuje Tabulka 1. Po 12 týdnech terapie došlo ke změně 24hodinového sTK průměrně o -11,0 mm Hg v chlortalidonové větvi a o -0,5 mm Hg v placebové větvi. Průměrný rozdíl mezi skupinami tedy činí -10,5 mm Hg (95% CI, -14,6 až -6,4) ($p < 0,001$). Nebyl zaznamenán významný vliv předchozí terapie kličkovými diuretiky na změnu TK. Došlo k poklesu albuminurie o -52 % v chlortalidonové větvi proti -4 % v placebové větvi (Obr. 2).

Změny plazmatických hladin NT-proBNP, reninu a aldosteronu v chlortalidonové větvi byly konzistentní se změnami, resp. redukcí celkového tělesného objemu, což odpovídá diuretickému účinku chlortalidonu.

V chlortalidonové větvi se vyskytly častěji nežádoucí účinky

vyplývající z užívání chlortalidonu: elevace sérového kreatininu, hypokalémie, hypomagnesémie, hyponatrémie, hyperglykémie, hyperurikémie a nevolnost. Kvůli významným nežádoucím účinkům byla studie ukončena u 5 pacientů (z toho 1 v placebové větvi).

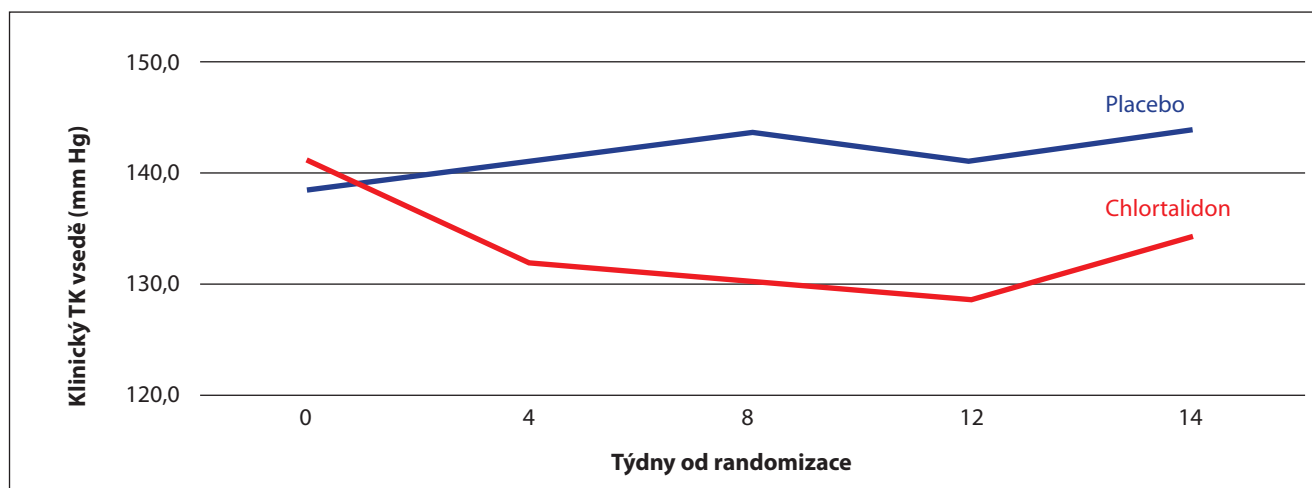
Změna eGFR činila -2,7 ml/min/1,73 m² v chlortalidonové větvi proti -0,5 ml/min/1,73 m² v placebové větvi (Obr. 3).

Zvýšení sérového kreatininu o více než 25 % bylo zaznamenáno u 45 % pacientů v chlortalidonové větvi, resp. 13 % pacientů v placebové větvi. Na vzestup hladiny kreatininu mělo vliv současné užívání kličkového diuretika, kdy ke zvýšení došlo u 59 % pacientů (oproti 21 % pacientů, kteří kličkové diuretikum neužívali).

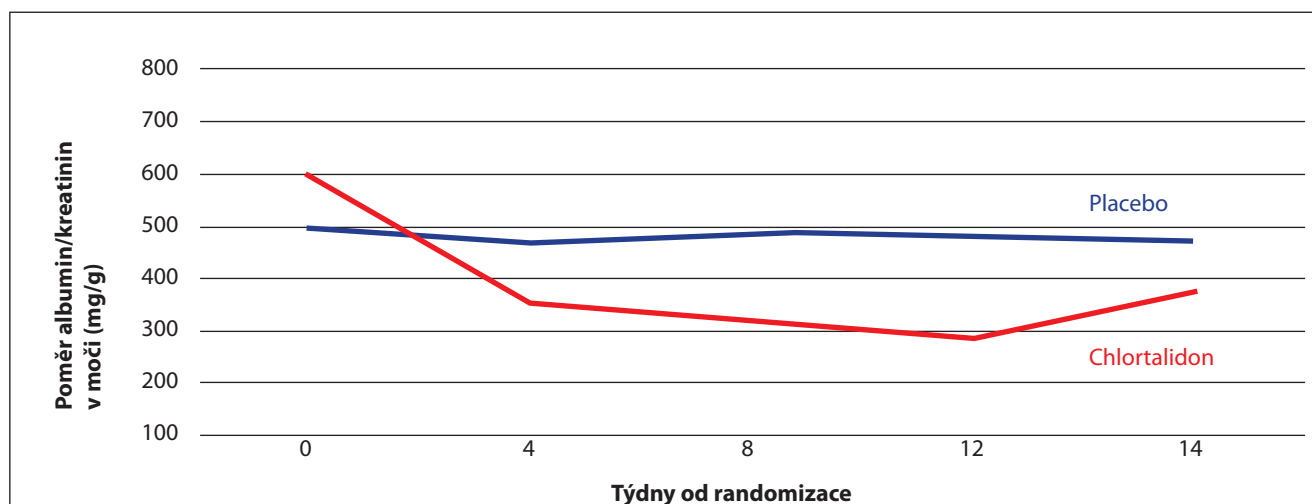
Během dalšího sledování pacientů po dobu 3 let od ukončení studie došlo u 49 pacientů (29 placebová větev, 20 chlortalidonová větev) k poklesu eGFR < 10 ml/min/1,73 m², nutnosti chronické dialýzy nebo smrti. Poměr rizik (HR) chlortalidonu vs. placebo pro pokles eGFR < 10 ml/min/1,73 m², nutnosti chronické dialýzy nebo smrt byl 0,63.

Diskuse

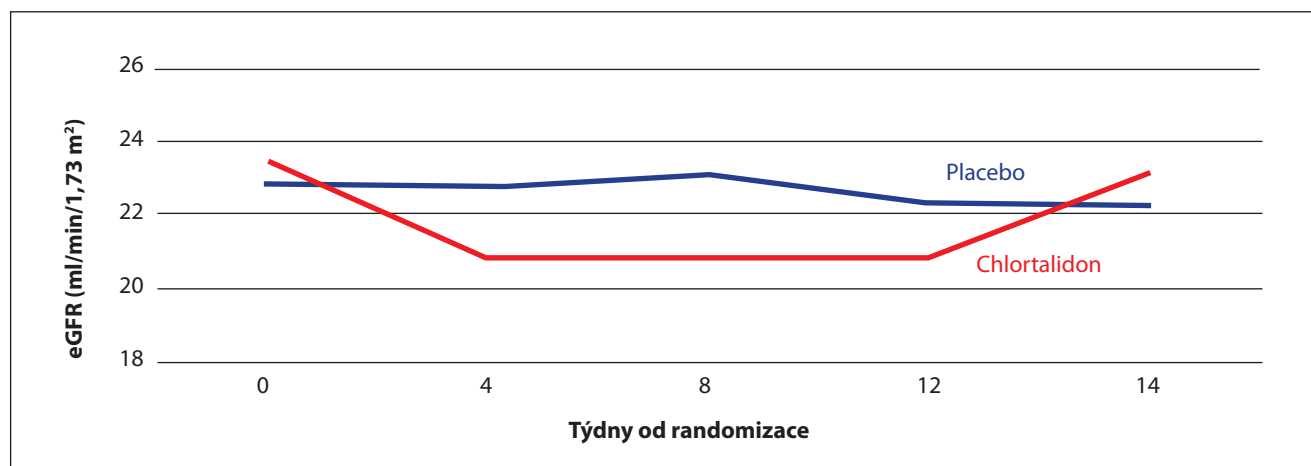
Rozdíl mezi chlortalidonovou a placebovou větvi ve snížení hodnoty 24hodinového sTK činil -10,5 mm Hg, resp. -3,9 mm Hg 24hodinového dTK, a to ve prospěch chlortalidonu. Největší pokles TK byl zaznamenán během prvních 4 týdnů po zahájení terapie s iniciální denní dávkou



Obr. 1: Vývoj klinického systolického krevního tlaku (sTK) vsedě. Terapie chlortalidonem byla ukončena ve 12. týdnu.



Obr. 2: Vývoj poměru albumin/kreatinin v moči. Terapie chlortalidonem byla ukončena ve 12. týdnu.



Obr. 3: Vývoj odhadované glomerulární filtrace (eGFR). Terapie chlortalidonem byla ukončena ve 12. týdnu.

Tabulka 1: Změny 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku

	Chlortalidon (n = 81)	Placebo (n = 79)	Efekt terapie (95% CI)
systolický TK			
24h TK (mm Hg)			
před randomizací	142,6 ± 8,1	140,1 ± 8,1	
po 12 týdnech (95% CI)	-11,0 (-13,9 až -8,1)	-0,5 (-3,5 až 2,5)	-10,5 (-14,6 až -6,4)
Denní TK (mm Hg)			
před randomizací	145,2 ± 8,8	142,7 ± 8,8	
po 12 týdnech (95% CI)	-11,3 (-14,4 až -8,3)	-0,7 (-3,9 až 2,5)	-10,6 (-15,0 až -6,3)
Noční TK (mm Hg)			
před randomizací	138,0 ± 10,0	135,4 ± 10,2	
po 12 týdnech (95% CI)	-10,5 (-15,2 až -5,8)	0,6 (-3,0 až 4,2)	-11,1 (-16,6 až -5,6)
diastolický TK			
24h TK (mm Hg)			
před randomizací	74,6 ± 10,1	72,8 ± 9,3	
po 12 týdnech (95% CI)	-4,9 (-6,6 až -3,2)	-1,0 (-2,8 až 0,7)	-3,9 (-6,3 až -1,5)
Denní TK (mm Hg)			
před randomizací	77,0 ± 10,6	75,1 ± 9,5	
po 12 týdnech (95% CI)	-5,4 (-7,3 až -3,6)	-1,3 (-3,1 až 0,6)	-4,2 (-6,8 až -1,6)
Noční TK (mm Hg)			
před randomizací	70,4 ± 10,5	68,9 ± 10,2	
po 12 týdnech (95% CI)	-4,7 (-7,5 až -2,0)	-0,6 (-2,8 až 1,6)	-4,1 (-7,4 až -0,9)

12,5 mg chlortalidonu (11). Snížení tělesné váhy, tělesného objemu a hladiny NT-proBNP a zvýšení hladin plazmatického reninu a aldosteronu během prvních 4 týdnů naznačuje, že mechanismus snížení TK spočívá ve snížení efektivního objemu arteriální krve.

Dva týdny po ukončení terapie chlortalidonem trvalo snížení klinického sTK vsedě v míře 44 % maximálního dosaženého snížení TK. Dokumentovaný poločas chlortalidonu je 45 až 60 hodin, délka jeho účinku pak 48 až 72 hodin (12). Přetrvávající efekt chlortalidonu na TK odpovídá jeho dlouhému účinku a modifikujícímu efektu na renální insuficienci. Významnou redukci TK můžeme pravděpodobně připsat faktu, že chlortalidon má třikrát silnější antihypertenzní účinek než hydrochlorothiazid (13).

Reverzibilní změny eGFR u pacientů v chlortalidonové

větví je možné vysvětlit lepší kontrolou TK, což bylo zaznamenáno v jiných studiích (14). Dva týdny po ukončení terapie trvala redukce TK, ale hodnoty eGFR se vrátily k výchozím hodnotám, což naznačuje roli tubuloglomerulární zpětné vazby (15). V dlouhodobé studii ALLHAT nedocházelo k renálnímu selhání častěji u pacientů léčených chlortalidonem proti amlodipinu či lisinoprilu (16). Následné sledování pacientů ALLHAT neprokázalo klinicky významné zvýšené riziko závažného snížení renálních funkcí, chronické dialýzy či smrti. Jiné nežádoucí účinky chlortalidonu v této studii se nelišily od nežádoucích účinků dokumentovaných u pacientů bez chronické renální insuficience (17, 18).

Snížení albuminurie lze vysvětlit efektem chlortalidonu na hemodynamiku či potenciací léků blokujičích RAAS systém,

které mají antialbuminurický efekt (19). Chlortalidon tak může mít renoprotektivní účinek u pacientů s chronickou renální insuficiencí (20). Existují již důkazy o roli chlortalidonu ve snížení kardiovaskulárních komplikací u pacientů bez chronické renální insuficience (21).

Zvýšená pozornost by měla být při nasazování chlortalidonu u pacientů již užívajících kličkové diuretikum kvůli riziku elevace kreatininu. Nejbezpečnější se jeví nejnižší dávka, která měla zároveň největší efekt na sní-

žení TK. Vhodné je také zvážit redukci dávky kličkového diuretika.

Závěr

Chlortalidon zlepšil kontrolu krevního tlaku u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a špatně kontrolovanou arteriální hypertenzí oproti placebu. Navíc existuje předpoklad renoprotektivního účinku chlortalidonu u pacientů s chronickou renální insuficiencí.

LITERATURA

- Alencar de Pinho N, Levin A, Fukagawa M, et al. Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019; 96:983-94.
- 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;71(6): e13-e115.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276: 1886-92.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255- 64.
- Sinha AD, Agarwal R. Thiazide diuretics in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:13.
- Sinha AD, Agarwal R. Thiazides in advanced chronic kidney disease: time for a randomized controlled trial. *Curr Opin Cardiol* 2015;30:366-72.
- Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA, Romano M, Lombardi C, Bilancio G. Parallelgroup 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function. *Hypertension* 2014;63:692-7.
- Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 2014;39:171-82.
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43:4-9.
- Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012; 59:1104-9.
- Bakris GL, Agarwal R. Creatinine bump following antihypertensive therapy. *Hypertension* 2018;72:1274-6.
- Vallon V. Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate. *News Physiol Sci* 2003;18:169-74.
- Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165:936-46.
- Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51.
- Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
- Morales E, Caro J, Gutierrez E, et al. Diverse diuretics regimens differentially enhance the antialbuminuric effect of renin-angiotensin blockers in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88:1434-41.
- Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:128-39.
- Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr, et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension* 2011;58:1001-7.
- Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689-94.

Dvacet let od „Joint ISH/ESH Meetingu“ v Praze 23.–27. června 2002

Všechno začalo v průběhu mého dlouhodobého pobytu na pracovišti v Montrealu (koncem osmdesátých let minulého století), kdy jsem měl možnost být velmi blízko přípravám kongresu *International Society of Hypertension (ISH)*, který organizoval můj mentor *Dr. Pavel Hamet* koncem června 1990 v Montrealu. Společně jsme probírali různé záležitosti spojené s organizací, což se později ukázalo být docela užitečné pro organizaci takového kongresu v Praze. V roce 1993 na slavnostní večeři kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) v Miláně jsme diskutovali možnost organizovat ISH kongres v roce 2002 v Praze, s čímž jsem předběžně souhlasil. Pepa Zicha však toto moje rozhodnutí považoval za následek opojení kvalitním italským vínem. Když jsem však po návratu do Prahy začal připravovat písemnou žádost pro výbor ISH o přidělení kongresu do Prahy, velmi rychle pochopil, že to myslím vážně a začal se intenzivně podílet na přípravě žádosti. Bylo jasné, že takový kongres nemohou organizovat dva nadšenci, a tak jsme oslovili několik členů České společnosti pro hypertenzi a ustanovili jsme lokální organizační výbor (Kuneš, Zicha, Cífková, Widimský jr., Horký, Jindra, Peleška). Zhruba za tři měsíce jsme připravili žádost v podobě publikace, ve které jsme představili Prahu jako důležitou kongresovou destinaci včetně doporučujících dopisů prezidenta republiky Václava Havla, předsedy vlády Václava Klause, pražského primátora a řady osobností vědecké obce. Vedle toho jsme vymysleli logo kongresu, podrobně představili kongresové

centrum jako místo konání kongresu, připravili jsme řadu zajímavých aktivit pro doprovodné osoby a několik postkongresových výletů po celé ČR. V roce 1994 jsem odvezl připravený materiál na zasedání výboru ISH, který se konal v průběhu ISH kongresu v Melbourne. Když jsem se po zasedání výboru dozvěděl, že Praha byla vybrána v konkurenci velmi významných destinací Osla, Lyonu, Jeruzaléma a dalších, pro organizaci ISH kongresu v roce 2002 v Praze, byl jsem překvapen a zároveň potěšen. Po návratu domů jsme se dali do práce a začali připravovat kongres včetně výběru spolupracujících agentur, propagačních materiálů apod. Renata Cífková (jako pokladník kongresu) se zaměřila na kontaktování farmaceutických firem s cílem získat jejich finanční podporu pražského kongresu, což bylo velmi důležité, neboť vedle kongresových poplatků od účastníků kongresu právě finanční podpora od farmaceutických firem nám pomohla zaplatit všechny finanční pohledávky. Jiří Widimský jr. byl pověřen zajišťováním satelitních symposií. Také ostatní členové organizačního výboru se aktivně zapojili do organizace. V průběhu se ukázalo, že to nebude tak jednoduché, jak jsem si původně myslel. Vyskytly se drobné i vážnější problémy. V roce 1995 jsme se museli dohodnout s výborem ESH, že budeme v Praze organizovat společný kongres ISH a ESH. Na setkání s členy ESH výboru v Itálii jsem byl vystaven tlaku, aby se organizace společného kongresu ujala zahraniční agentura, kterou nám vybere ESH. Po dlouhé diskusi jsme se dohodli na podmínkách, které



Organizační výbor ISH/ESH kongresu

jsem navrhl já, a od té doby vše probíhalo podle našeho plánu. Velmi správný krok byl výběr spolupracující agentury *Guarant*, která nám byla velmi nápomocná. V letech 1996 a 1998 se konaly ISH kongresy v Glasgow a Amsterdamu, kde jsme čerpali zkušenosti a získávali poznatky o co nejlepším uspořádání kongresu a jeho zázemí. Abychom si vyzkoušeli naše schopnosti při organizování mezinárodního sympozia, zorganizovali jsme v roce 1998 ve spolupráci s firmou *Guarant* v Praze dvě satelitní ISH sympozia „*Interaction of Genetic and Environmental Factors in Etiology of Hypertension*“ (organizace Kuneš, Zicha) a „*Renin-angiotensin-aldosterone system: where to block it*“ (organizace Cífková, Widimský jr.), která přilákala řadu světových odborníků v oblasti hypertenze. Od roku 1998 se schůzky lokálního organizačního výboru konaly pravidelně každé 1–2 měsíce.

Důležitým mezníkem byl rok 2000, dva roky před konáním kongresu v Praze, kdy se konal ISH kongres v Chicagu, který neskončil zvláštním úspěchem. Naštěstí, naše prezentace příprav pražského kongresu měla velký úspěch, a tak jsme odjížděli z Chicaga potěšeni a přesvědčení, že naše přípravy probíhají podle plánu a správně. Bohužel, newyorské události v roce 2001 poněkud zkomplikovaly situaci, protože řada amerických vědců se po těchto událostech bála cestovat na konferenci, a tudíž také přijet do Prahy. Rok 2001 byl také důležitý pro přípravu vědeckého programu. Velkou zásluhu na sestavení velmi zajímavého programu měli Pepa Zicha a Jirka Widimský, kteří oslovili řadu významných badatelů s cílem získat dobré pozvané přednášky, připravit snídaně s hodnotným vědeckým programem, organizovat odbornou diskusi u posterů a tím přispět k vysokému vědeckému standardu kongresu. Celkem šlo o 36 odborných sekcí se 40 pozvanými přednáškami a téměř 150 ústními sděleními. Mimo to se konalo 16 Breakfast Topical Workshops s dalšími 60 přednáškami a bylo prezentováno více než 1 400 posterů.

23. června 2002 se konalo zahájení našeho kongresu v Kongresovém centru Praha. Nebudu se rozepisovat o všem, co tomuto datu předcházelo, pouze uvedu, že poslední rok byl opravdu hektický. Velký dík za to, že se kongres podařil, patří firmě *Guarant*, jejíž pracovníci se ukázali jako dokonalí profesionálové. Podle evidence účastníků jsme překonali rekord, neboť bylo zaevidováno téměř 8 000 účastníků. Uvítací ceremoniál probíhal ve velkém kongresovém sále a byl zároveň přenášen on-line do dalších prostor Kongresového centra. Po uvítacích proslovích všech významných hostů byl promítnut zajímavý film o České republice a ná-



prof. Giuseppe Mancia a prof. J. C. van Zwieten

sledoval kulturní program, který byl završen uvítací recepcí. Každý den kongresu bylo organizováno několik přehledných přednášek, ve třech paralelních sekcích přednášky vybrané mezinárodním výborem a zhruba na 350 posterů denně, které byly organizovány formou „guided tours“. Kongres proběhl bez velkých problémů a po jeho skončení nám přišla řada děkovných dopisů ze všech koutů světa. Rád bych připomenul důležitou věc, kterou jsme jednomyslně na výboru schválili – založení *Ceny profesora Jiřího Widimského st.* pro tři účastníky z ekonomicky handicapovaných zemí. Cena ve výši 2000 USD jim měla pomoci účastnit se podobných kongresů, jako byl ten v Praze. Tato cena byla poskytována každé dva roky v průběhu konání ISH a ESH kongresů po dobu deseti let. Ještě jednu událost je potřeba zmínit, a tou byla ohromná povodeň, která se odehrála 6 týdnů po skončení kongresu. Nedovedeme si představit, co by to znamenalo, kdyby povodeň přišla v průběhu kongresu.

Po skončení kongresu došlo k finančnímu vypořádání všech pohledávek. Vedle vyplacení příspěvků ISH a ESH, které byly smluvně stanoveny před kongresem, muselo dojít k zaplacení celého kongresu. Velmi důležitou úlohu sehrála firma *Guarant*, která měla pod kontrolou všechny dodavatele. Naštěstí se ukázalo, že naše hospodaření bylo reálné a kongres neskončil v červených číslech. Z výtěžku kongresu jsme sponzorovali *Cenu profesora Jiřího Widimského st.* v průběhu následujících 10 let. Navíc jsme v roce 2008 uspořádali v Praze „13th International SHR Meeting“.

Jaroslav Kuneš

EMA schválila empagliflozin pro léčbu pacientů se srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci levé komory

Praha, 8. 3. 2022 – Stovky tisíc pacientů v Česku se mohou již brzy těšit na léčbu, která může příznivě ovlivnit další vývoj jejich onemocnění. Evropská léková agentura (EMA) totiž na začátku března schválila registraci přípravku Jardiance® (empagliflozin) k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí levé komory. Lék se tak stává prvním přípravkem, který mohou lékaři podat všem pacientům bez ohledu na stav ejekční frakce. Empagliflozin už dříve EMA schválila k léčbě pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a také pro léčbu dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem 2. typu. Přípravek vyvinula společnost Boehringer Ingelheim.

„Je potřeba říct, že srdeční selhání se zachovalou nebo mírně sníženou ejekční frakcí je oblast, ve které zatím žádný lék neuspěl v takové míře jako empagliflozin. Nejnovější studie je přelomová v tom, že je první studií, ve které lék skutečně prokázal významný účinek a naplnil cíl studie, tedy snížit počet pacientů, kteří byli se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí hospitalizováni nebo zemřeli,“ říká prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, předseda České asociace srdečního selhání České kardiologické společnosti. Registrace léku je založena na výsledcích randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované klinické studie EMPEROR-Preserved. Empagliflozin prokázal 21% snížení relativního rizika kombinovaného výsledku – kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace v důsledku srdečního selhání. A to nezávisle na tom, zda pacient trpí diabetem mellitus 2. typu, nebo diabetem nemá. Studie se zúčastnilo 5 988 pacientů s diagnózou chronického srdečního selhání. „Význam studie je tím větší, že se ukazuje, že pacienti s tímto typem srdečního selhání tvoří minimálně polovinu ze všech případů tohoto onemocnění a neustále přibývají. Dosud jsou běžně léčení přípravky určenými původně pro jiný typ srdečního selhání, nyní máme konečně nástroj, který je určen přímo na danou diagnózu. V Česku trpí srdečním selháním odhadem 300 tisíc pacientů, čili pro zhruba dalších 150 tisíc z nich to nyní znamená značný pokrok v léčbě,“ říká prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., předseda České kardiologické společnosti. „Tato registrace nastavuje nový standard péče o miliony lidí v celé Evropské unii, kteří žijí se srdečním selháním,“ říká Waheed Jamal, MD, viceprezident společnosti Boehringer Ingelheim. „Současně s nadějí očekáváme výsledky studie EMPA-KIDNEY, která zkoumá potenciál empagliflozinu při léčbě chronického onemocnění ledvin,“ dodává. Srdeční selhání je často spojeno s jinými kardio-renálně-metabolickými chorobami, jako je diabetes 2. typu a onemocnění ledvin. Kvůli propojení těchto systémů může zlepšení v jednom z nich vést k pozitivním účinkům i v ostatních. Pacienti se srdečním selháním často

pociťují dušnost a únavu, což významně ovlivňuje kvalitu jejich života. Postihuje více než 60 milionů lidí na celém světě, v Evropě je nejčastější příčinou hospitalizace. Počet prevalence případů meziročně narůstá v průměru o 9 %, odborníci očekávají, že se zvyšujícím se průměrným věkem populace bude pacientů nadále přibývat. Dle odhadu českých kardiologů může počet lidí se srdečním selháním do roku 2030 stoupnout až o 50 % na přibližně 450 000. Diabetes mellitus představuje významný rizikový faktor rozvoje srdečního selhání a u pacientů s již rozvinutým srdečním selháním se vyskytuje často. Empagliflozin je podle studií efektivní jak v prevenci srdečního selhání u pacientů s diabetem mellitus, tak v léčbě srdečního selhání bez ohledu na ejekční frakci levé komory u pacientů s diabetem i bez diabetu.

O společnosti Boehringer Ingelheim

Společnost Boehringer Ingelheim vyvíjí průlomové léčebné metody, které zlepšují zdraví lidí i zvířat. Jako jedna z nejvýznamnějších biofarmaceutických společností zaměřujících se na výzkum se soustředí zejména na vytváření hodnot prostřednictvím inovací v oblastech, v nichž doposud chyběly vhodné způsoby léčby. Od svého založení v roce 1885 zůstává Boehringer Ingelheim rodinnou firmou, která staví na kontinuitě a dlouhodobých zkušenostech. Přibližně 52 000 zaměstnanců společnosti působí na 130 trzích ve třech obchodních oblastech: humánních léčivých přípravcích, veterinární medicíně a biofarmaceutické smluvní výrobě. Více informací najdete na adrese www.boehringer-ingelheim.cz.

O empagliflozinu

Empagliflozin (prodáváný jako Jardiance®) je perorální, jednou denně podávaný, vysoce selektivní inhibitor kotransportéru sodíku a glukózy 2 (SGLT2) a první lék na diabetes 2. typu, který již v několika zemích poskytl data o snížení rizika kardiovaskulárních úmrtí.

Významné životní jubileum prof. MUDr. Václava Monharta, DrSc.



Dne 5. dubna 1942 se v Praze narodil výjimečný lékař, internista, nefrolog, člověk s velkým kulturním a uměleckým přehledem, milovník dobrých moravských vín, oblíbený examinátor a především učitel prof. MUDr. Václav Monhart, DrSc.

V roce 1965 ukončil studium na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy (LF UK) a na Vojenském

lékařském výzkumném a doškolovacím ústavu J. E. Purkyně v Hradci Králové. Dvouleté postgraduální školení absolvoval v Ústřední vojenské nemocnici v Praze (ÚVN). Od roku 1967 do roku 1973 pracoval jako hlavní lékař vojenských útvarů v posádkách Jince (1967–1968) a v Praze (1968–1973). V roce 1969 složil atestaci I. stupně z interního lékařství. V letech 1973–1981 pracoval jako starší asistent a ordinář III. interního oddělení ÚVN. V letech 1977–1979 byl osobním lékařem armádního generála Ludvíka Svobody. V roce 1976 složil atestaci II. stupně z interního lékařství a v roce 1981 obhájil kandidátskou disertační práci na téma „Možnosti použití pryskyřičných sorbentů při hemoperfuzi u intoxikací psychofarmaky“. V letech 1981–1985 pracoval jako zástupce primáře III. interního oddělení ÚVN. V období 1985–2003 byl primářem téhož oddělení. Docentem pro obor vnitřní lékařství byl jmenován v roce 1988. V roce 1991 obhájil habilitační práci „Léčebná a diagnostická hemoperfuze“. V roce 1994 byl jmenován profesorem pro obor vnitřní lékařství. Od roku 2004 až dosud pracuje na interní klinice 1. LF UK a ÚVN, a také v Synlab Czech s.r.o. Praha. Dosáhl vojenské hodnosti plukovníka a následujících více než 20 roků je plukovníkem v. v.

Vyznamenání: 1978 *Za službu vlasti*, 1983 *Za zásluhy o obranu vlasti*, 1981 *Afghánská medaile – 10 let dubnové revoluce*, 2008 *Pamětní medaile k 70. výročí založení ÚVN*. Vojenské rezortní vyznamenání: 2016 *Záslužný kříž III. stupně*. V roce 1988 se účastnil zdravotnického zajištění zahraniční mise Ministerstva obrany ČR v Sýrii, Jemenu a Tanzanii. V roce 1990 se spolupodílel na zajištění návratu do ČR 42 českých občanů neoprávněně zadržovaných v Iráku v předvečer války v Perském zálivu.

Další významná a celoživotní aktivita byla na poli vzdělávání. Jako vysokoškolský učitel se podílel na pregraduální a postgraduální výuce. Od roku 1986 do roku 2003 učil na 2. LF UK v Praze všeobecné lékařství a v letech 1999–2004 studenty stomatologického zaměření. V postgraduální výuce působil jako externí učitel a člen komise pro nefrologické atestace na subkatedře nefrologie Institutu pro další vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ) v Praze, a také

na Vojenské lékařské akademii J. E. Purkyně (VLA JEP) v Hradci Králové jako člen komise pro atestace I. stupně. Byl místopředsedou oborové rady pro postgraduální doktorské studium v oboru vnitřní lékařství na VLA JEP. Dále byl členem komise pro státní doktorské zkoušky a komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu vnitřní lékařství na LF UK v Hradci Králové. Aktivně byl zapojen do vědecko-výzkumné činnosti. V letech 1978–1985 spolupracoval s Ústavem makromolekulární chemie ČSAV v Praze při vývoji a ověřování hemoperfuzních sorbentů. Od roku 1981 do roku 1990 byl řešitelem výzkumných úkolů koaličního, státního a rezortního charakteru v problematice sorpční hemoperfúze. Ve spolupráci s Katedrou toxikologie VLA v Hradci Králové prováděl hemoperfúze u experimentálních intoxikací bojovými chemickými látkami – sarinem a VX látkou na na zvířecím modelu. V letech 1985–1990 řešil expertní úkol Ministerstva obrany ČR „*Diagnostika a léčba akutní glomerulonefritidy*“. Je spoluautorem 1 zahraničního a 2 českých patentů v oblasti hemoperfúze. Předsedal Vědecké radě ÚVN v letech 1990–1994 a 1997–2000. Členem Oborové rady klinických lékařských oborů VLA JEP byl v období 1996–2005.

VINAŘSKÁ AKADEMIE VALTICE	
Číslo osvědčení 385	
MUDr. Prof. Václav Monhart, CSc.	
Narozen/a dne 5. 4. 1942	Praha
ukončil/a kurz a získal/a	
Osvědčení o rekvalifikaci	
po úspěšném ukončení vzdělávacího programu rekvalifikačního kurzu podle vyhl. MŠMT č. 524/2004 Sb., o akreditaci zařízení k provádění rekvalifikace uchazečů o zaměstnání a zájemců o zaměstnání, pod názvem	
SOMMELIER	
Kurz proběhl v období 20. - 23. 9. 2005 a 23. - 27. 1. 2006 v déle 75 vyučovacích hodin, z toho vyčleněno - na teorii 39 vyučovacích hodin - na praxi 36 vyučovacích hodin	
Zařízení akreditováno MŠMT dne 2. 12. 2005 pod č.j.: 28 514/05-20/579	
Ve Valticích dne 27. 1. 2006	
 předseda zkušební komise	 L.S.
 Asociace sommelierů ČR	 Národní federace hotelů a restaurací ČR
 Vinařská akademie Valtice	
 Vinařská škola Valtice	
Obr. 1: Osvědčení o rekvalifikaci	



Obr. 2: Diplom

Funkci hlavního odborníka zdravotnické služby armády ČR pro obor vnitřní lékařství zastával od roku 1994 do roku 2001. V rámci expertní činnosti vypracoval řadu oponentských posudků pro Interní grantovou agenturu Ministerstva zdravotnictví ČR, Grantovou agenturu Univerzity Karlovy a také oponentské posudky dizertačních prací kandidátských, doktorandských, doktorských a habilitačních prací pro lékařské fakulty UK a Akademii věd ČR. Kromě zpracování oponentských posudků závěrečných zpráv výzkumných úkolů zastával funkci soudního znalce pro obor zdravotnictví v oblasti vnitřního lékařství. 1992 absolvoval zahraniční pobyty na Mezinárodní fakultě pro umělé orgány v Rakouské akademii věd v Kremsu – studium hemokompatibility v medicíně užívaných umělohmotných materiálů (*Intensive course on blood material interaction*) a ve Vojenské lékařské akademii v Petrohradě na katedře aferentní terapie – hemoeliminační metody.

Publikační činnost zahrnuje autorství ve 4 monografiích, spoluautorství ve 2 kapitolách v zahraničních monografiích, autorství a spoluautorství ve 20 českých monografiích. Uveřejnil více než 250 prací v odborných časopisech. Získal ocenění za publikační činnost – 2x cena České nefrologické společnosti (1984, 1994), 2x prémie Českého literárního fondu (1987, 1988). Obdržel cenu Jana Broda za publikaci v oboru nefrologie v roce 2005. Je členem České nefrologické společnosti, České společnosti pro hypertenzi a České internistické společnosti ČLS JEP. Je nositelem titulu *European Hypertension Specialist* (2001) a členem me-

zinárodních společností: *International Society of Nephrology*, *European Dialysis and Transplant Association* a *New York Academy of Sciences*. Působil v redakční radě časopisu „*Postgraduální medicína*“ jako předseda redakční rady. Měl aktivní účast na mnoha zahraničních kongresech a sympozii.

Díky manželce Magdaleně si našel z Prahy cestu na Jižní Moravu – a také k dobrému vínu z moravských vinic. Stejný systematický přístup, jako měl celý život v medicíně a vědecké činnosti, uplatnil také na tomto poli. Věnoval se zodpovědně přípravě a dosáhl titulu *Sommelier* (Obr. 1), ale nikdy nezanedbával také praktické zkušenosti (Obr. 2). Získané vědomosti a praktické zkušenosti se vždycky snažil předávat dál – a platí to i pro jeho lásku k vínu. A jak jinak než přednáškovou činností – mnoho z nás má stále v paměti jeho sdělení Pít či nepít (alkohol) – vědí lékaři více než Hamlet?

Vážený pane profesore, milý příteli. Nepíší se mi tyto řádky jednoduše, protože vybrat vše podstatné z Tvého plodného života a věnovat se všem Tvým odborným, morálním a lidským kvalitám není ani možné. Dovol mi, abych za všechny, kteří Tě obdivují a mají rádi, popřál do dalších let pevné zdraví, osobní pohodu, neutuchající elán a možnost se ještě dlouho setkávat a naslouchat, učit se a čerpat to moudré a krásné, co nám přinášíš. Těším se na Tvoji blízkost nad skleničkou lahodného pozdního sběru, které zrálo a dozrálo jako Tvůj celý život.

Za hypertenzní výbor
Mirek Souček

Významné životní jubileum prof. MUDr. Richarda Češky, CSc., FEFIM, FACP



K narozeninám si přejeme každoročně, u příležitosti těch významnějších se scházíme nejen v kruhu nejbližších a když jde o životní jubileum zvláště významné, přemýšlíme, čím je ozvláštnit. Když jde o výročí významné osobnosti, bývá obtížnější vymyslet, jak takovou událost připomenout vhodně, nenásilně, prostě tak, abychom osla-

venci místo zesílení radostných okamžiků nenavodili spíše podivný pocit, že se z její/jeho narozenin stává „státní svátek“. Já se o to teď pokusím a dovolím si navíc mírně osobní narozeninové přání.

Richarda Češku jsem poznal jako odborného asistenta a spolupracovníka prof. Josefa Šobry v době vysokoškolských studií před 30 lety. Asistent Češka nás všechny zaujal – dynamický a zapálený učitel, který se s námi dělil o nejnovější poznatky a evidentně ho to bavilo. Takové nebylo v té době běžné potkávat na všech pracovištích, jakkoli 3. interní klinika na Karlově náměstí měla v tomto smyslu již tehdy výjimečné postavení. A když v polovině 90. let – a byly to opravdu divoké devadesátky, kdy sehnat místo v Praze pro absolventa nebylo vůbec jednoduché – vypsál pan asistent Češka místo pro postgraduální studium, bylo rozhodnuto. Jen aby si nás vybral... Nakonec jsem měl to štěstí a stal jsem se jedním z prvních Richardových postgraduálních studentů.

Vždy se o své studenty dokonale staral. My jsme díky jeho (později opakovaně oceněné) výzkumné aktivitě nikdy neměli nouzi o grantové prostředky, a tak jsme mohli nerušeně postupovat v bádáních, navštívit domácí i zahraniční konference, navázat kontakty s kolegy od nás i z celého světa a reprezentovat naše pracoviště. Není překvapením, že kromě mne vychoval Richard Češka dalších 8 postgraduálních studentů, kteří se aktivně zapojili do klinické, výzkumné i pedagogické činnosti. Kromě výše zmíněných zásluh známe Richarda Češku jako úspěšného organizáto-

ra a, řečeno moderním jazykem, manažera. V rámci Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty vybudoval Centrum preventivní kardiologie, které pečuje o pacienty z celé České republiky. Jeho celoživotní zájem o poruchy metabolismu lipidů jej dovedl k založení České společnosti pro aterosklerózu i vytvoření celonárodní screeningové aktivity vyhledávající pacienty s familiární hypercholesterolemii (MedPed), díky níž je Česko na třetím místě v detekci tohoto geneticky podmíněného onemocnění. Přestože „svoje“ lipidy nikdy neopustil, zaměřil se v dalším období na oblast vnitřního lékařství, která se i díky jeho přínosu změnila v internu 21. století – obor, který neztratil, ale naopak definoval své místo v rámci stále více se specializující se medicíny.

Mnohočetné talenty Richarda Češky jsme si nemohli uchovat pro sebe. Richard byl jedním z prvních, kterým se podařilo proniknout mezi špičky evropských a světových odborných společností, kde se stal respektovanou osobností. Svědčí o tom nejen čestná členství nejen v Evropě a USA, ale také řada velmi úspěšných mezinárodních odborných akcí, které Richard zorganizoval. I v tomto aspektu ho určitě můžeme označit za průkopníka.

Mohli bychom ve výčtu profesních úspěchů ještě dlouho pokračovat. Ale dovoluji mi na závěr vrátit se k osobnosti Richarda Češky jako kolegy a lékaře. I přes všechny úspěchy (které stojí obrovské množství času a energie) pana prof. Češku najdete prakticky denně u svých studentů a pacientů. Snad je to jeho sportovním založením, že i dnes se ke studentům, mladým lékařům i všem kolegům chová velmi otevřeně, přátelsky a vlídně. Nikdy neodmítne pomoc a je vyhledávaným rádcem – také proto, že i když dostane banální otázku, s úsměvem vše vysvětlí a tazatel nemá pocit, že kromě odpovědi odchází také s ledovou sprchou.

Chápu, že po přečtení odstavců výše si řeknete, že to není typická laudace k životnímu jubileu. Spíše střípky postřehů o člověku, kterého si nesmírně vážím a mám ho rád.

A kterému bych rád popřál k narozeninám pevné zdraví, hodně štěstí a stále veselou mysl.

Michal Vrablík