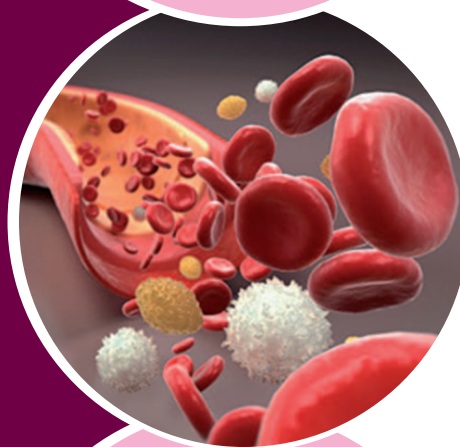


Hypertenze &

kardiovaskulární
prevence



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

02
2020

www.hypertension.cz

Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi Česká společnost pro aterosklerózu
Pracovní skupina: 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. doc. MUDr. David Karásek, Ph.D. doc. MUDr. Pavel Kraml, CSc. doc. MUDr. Jan Piřha, CSc. prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
Poradní sbor redakční rady:	doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D. prof. MUDr. Aleř Linhart, DrSc. prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc. prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc. 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:	9.
Číslo:	2
Rok:	2020
ISSN:	1805-4129
Copyright:	TARGET-MD s.r.o.

Žádná část z obsahu tohoto časopisu, reprintu, suplementa nesmí být kopírována a rozmnořována za účelem dalšího šíření v jakékoli formě či jakým-koli způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, bez písemného souhlasu společnosti

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

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Editorial

- J. Widimský 58

Komentáře ke klinickým studiím

- Studie ISCHEMIA
R. Holaj 59
- EMPEROR-Reduced – empagliflozin u nemocných
se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí
J. Špinar, L. Špinarová, J. Vítovec 62
- Ticagrelor nebo Prasugrel u akutního koronárního syndromu
Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes
(ISAR-REACT 5 Trial)
J. Vítovec, M. Rezek 67
- Studie COLCOT
L. Špinarová 68
- Co je studie VESALIUS-CV a jaký má význam
pro kardiovaskulárně rizikové pacienty s hypercholesterolemií
V. Blaha, M. Vrablík 71

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Blokátory systému renin-angiotenzin a COVID-19:
není důvod k jejich vysazování
J. Widimský 73
- Nové metody měření krevního tlaku
J. Mlíková Seidlerová 76
- Diagnostika a léčba hypertenze u mladých lidí
T. Seeman 81
- Primární aldosteronismus:
Stručný přehled současných názorů na prevalenci
a skrinink vycházející ze stanoviska pracovní skupiny ESH
J. Widimský 84
- Feochromocytom a paragangliom – konsensus pracovní skupiny
endokrinní hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi
T. Zelinka 86
- Nejčastější metabolické příčiny chronického srdečního selhání
H. Rosolová 88
- Adherence k doporučené léčbě u stabilizované ischemické
choroby srdeční a nakolik mohou pomoci fixní kombinace?
O. Mayer jr. 93
- Pioglitazon a kardiovaskulární riziko
D. Karásek 98

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH)
za nejlepší publikovanou originální práci 2019/2020
J. Widimský 102
- XXVII. kongres České internistické společnosti ČLS JEP
Výstaviště Brno 103
- 24. kongres o ateroskleróze České společnosti pro aterosklerózu
Hotel International Brno 104

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

po krátkém období zdánlivého uvolnění během letních měsíců pokračuje bohužel pandemie koronaviru, která zasahuje do nejrůznějších oblastí našeho života. Liknavost a neochota rychle jednat některých našich státních institucí se ve vztahu k této epidemii bohužel negativně projevuje v naší každodenní klinické praxi. V době, kdy v předstihu píši tyto řádky, není jasné, zda se nám podaří zorganizovat konferenci České společnosti pro hypertenzi a asociací Preventivní kardiologie a Srdečního selhání ČKS v Českém Krumlově v obvyklém skutečném formátu a nikoliv jen virtuálně. Lze jen doufat, že se v Českém Krumlově setkáme a že si budete moci vyzvednout náš časopis přímo na stánku ČSH v místě konání celé akce.

Nadále se v souvislosti se současnou pandemií způsobenou koronavirovou infekcí (COVID-19) v médiích objevují spekulace a dohady o zvýšeném riziku antihypertenzní léčby (zejména RAS blokátory) ve vztahu ke koronavirové infekci. Tyto spekulace a mýty vyvracíme ve stručném přehledu současné evidence. Na základě rozsáhlých velkých analýz a studií je nepochybné, že léčba RAS blokátory (či jinými třídami antihypertenziv) není riziková pro vznik této infekce či zhoršený průběh. Podle menších studií může dokonce léčba RAS blokátory v tomto kontextu přinášet i klinický benefit. Nadále se tedy řídíme současnými doporučeními a není vhodné RAS blokátory či jiná antihypertenziva vysazovat, pokud k tomu není jiný důvod (intolerance apod.). Věnujeme se ale i dalším problematikám. Měření krevního tlaku je jedna z nejdynamičtěji se rozvíjejících oblastí výzkumu hypertenze. Přinášíme proto stručný přehled současných i nových přístupů k neinvazivnímu měření krevního tlaku. Žádná z těchto nových metod nemá však validační studii u hypertoniků či u jiné skupiny nemocných, a proto je v současné době nelze doporučit pro domácí měření hypertoniků či pro diagnostiku hypertenze.

Stručně též představujeme stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi (pracovní skupina pro Endokrinní hypertenzi) týkající se primárního aldosteronismu a feochromocytomu, které v brzké době vyjde v časopise *Journal of Hypertension* a na kterém aktivně participovali jako spo-

lautoři dva členové naší společnosti (Widimský, Zelinka). Přinášíme též stručný přehled přístupů k vyšetřování a léčbě mladších osob.

Diabetes mellitus představuje významný rizikový faktor pro vznik budoucího srdečního selhání. Proto představujeme rozbor této problematiky i s uvedením dalších metabolických příčin chronického srdečního selhání.

Analyzujeme metabolické účinky pioglitazonu, které jsou zřejmě zodpovědné za pozitivní ovlivnění výskytu hlavních kardiovaskulárních příhod v klinických studiích.

Nedostatečná adherence k farmakologické léčbě je obecným problémem, který se týká nejen hypertenze, ale i dalších chronických onemocnění. Přinášíme v tomto kontextu stručný přehled problematiky u nemocných se stabilizovanou ICHS i s uvedením některých konkrétních možností řešení.

Představujeme rovněž některé nedávné významné klinické studie jako je ISCHEMIA, COLCOT, EMPEROR-Reduced, VESALIUS-CV či ISAR-REACT 5 Trial.

Standardní součástí našeho časopisu jsou zprávy a aktuality ze života našich společností. Přinášíme výsledky soutěže ČSH o nejlepší publikace či pozvání na další odborné akce.

Na závěr mi dovolu poděkovat všem přispívajícím autorům za velmi dobrou spolupráci a agentuře TARGET-MD za spolupráci s flexibilním zpracováním textů.

Jménem redakční rady přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na nadcházející výroční konferenci ČSH v Českém Krumlově (8.–10. října 2020) či konferenci ČSAT v Brně (3.–5. prosince 2020).

Děkuji rovněž všem zdravotníkům za nelehkou práci v tomto rizikovém období a přeji nám všem i našim blízkým pevné zdraví.

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

III. interní klinika, Centrum pro hypertenzi VFN

a 1. LF UK Praha

předseda České společnosti pro hypertenzi

šéfredaktor časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence

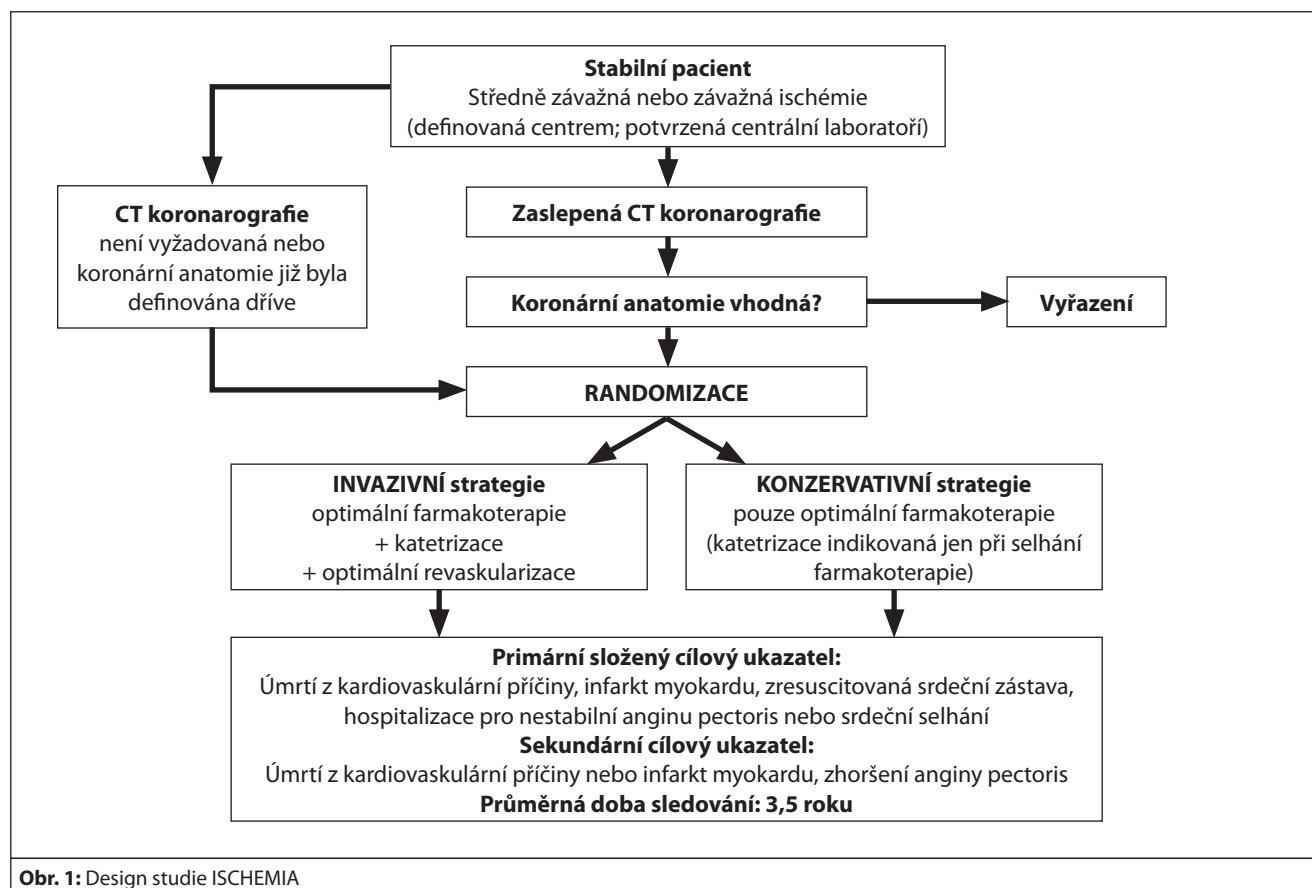
Studie ISCHEMIA

doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA

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

Současný přístup k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční označované jako chronický koronární syndrom není stále dobře definovaný. Běžně se používají dvě strategie. Konzervativní strategie, založená na farmakologické léčbě, zahrnující antianginózní léky stejně jako látky modifikující onemocnění, jako jsou hypolipidemika, antitrombotika a léky blokuující systém renin-angiotensin-aldosteron a invazivní strategie představující kromě doporučené farmakologické léčby také vyšetření věnčitých tepen, tedy koronarografii následovanou buď perkutánní koronární intervencí, nebo kardiochirurgickým zákrokem, nejčastěji koronárním bypassem. U obou strategií došlo k významnému pokroku vedoucímu k vyrovnanosti těchto přístupů a je otázkou, který z nich je vhodnější pro pacienty se stabilní ischemickou chorobou srdeční. V letošním čísle časopisu *New England Journal of Medicine* byla publikována mezinárodní multicentrická randomizovaná studie *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches* pod akronymem ISCHEMIA, která si dala za cíl zjistit, zda u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční a středně těžkou nebo těžkou ischemií myokardu povede počáteční in-

vazivní strategie k nižšímu výskytu cílových ukazatelů než konzervativní strategie (1). Do studie bylo randomizováno 5 179 pacientů ve 320 centrech ve 37 zemích. Studie používala přístup zaměřený na potíže pacienta zahrnující sofistikované analýzy kvality života ovlivněného anginou pectoris. Tato studie měla řadu důležitých pozitivních rysů. Na rozdíl od předchozích pokusů o řešení tohoto problému bylo do této studie randomizováno více pacientů. Pacienti dosahovali vesměs vynikajících hodnot LDL-cholesterolu a systolického krevního tlaku stejně jako diabetici příznivých hodnot glykovaného hemoglobinu. Přítomnost středně závažné nebo závažné ischemie byla u většiny z nich prokázána zátěžovou zobrazovací technikou. Většina pacientů také při screeningu podstoupila CT koronarografii k potvrzení přítomnosti významné koronární nemoci a k vyloučení postižení kmene levé věnčité tepny. Výsledky zobrazovacích metod byly potvrzeny zaslepeným přezkoumáním v centrální laboratoři. Na rozdíl od předchozích studií byla randomizace ke konzervativní nebo invazivní strategii v této studii provedena před koronarografií, čímž se snížila míra možné zaujatosti (Obr. 1) (2).



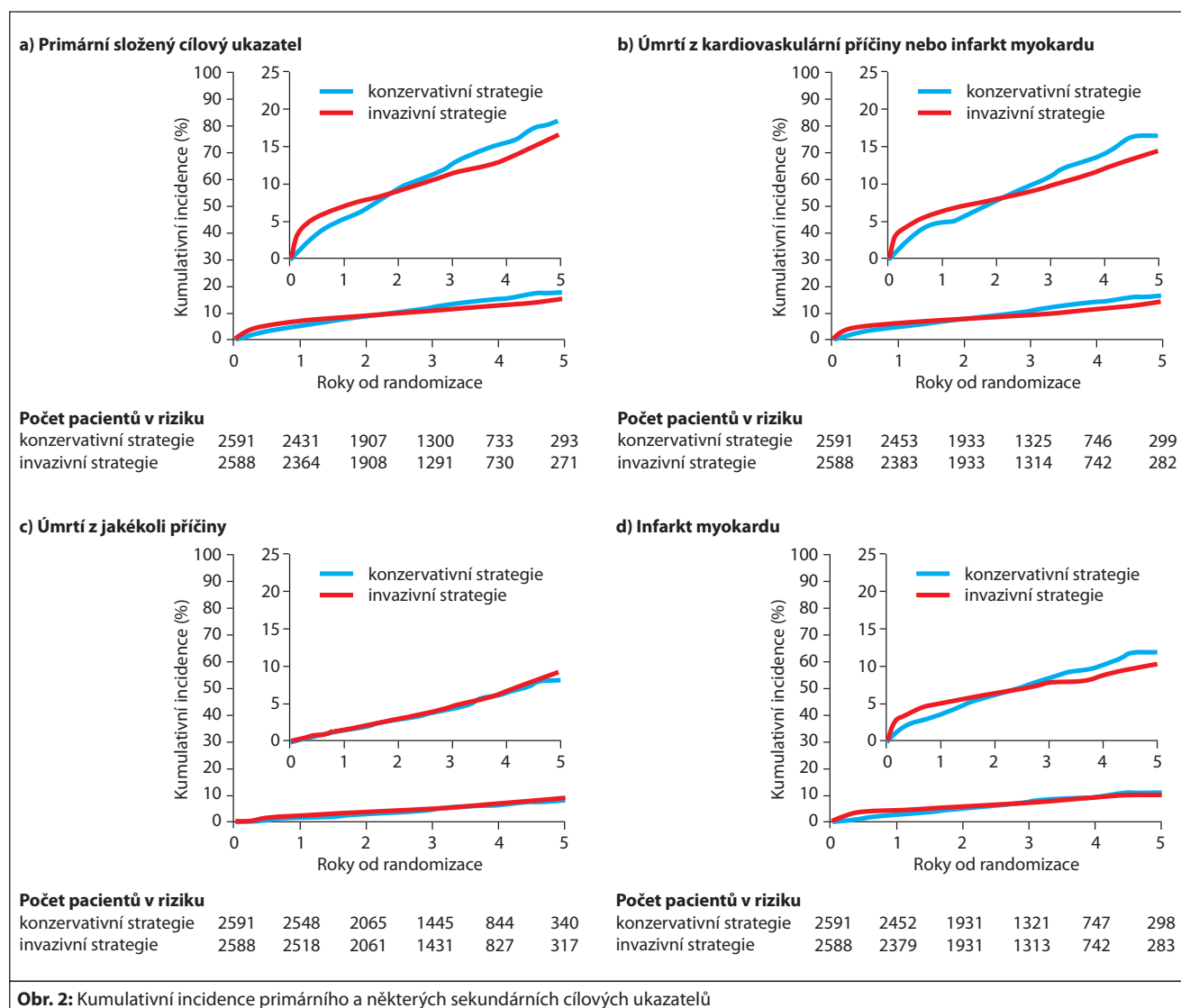
Koronarografiu podstoupilo 96 % pacientů ve skupině randomizované k invazivní strategii, zatímco pouze 26% pacientů ve skupině randomizované ke konzervativní strategii z důvodu ischemické příhody nebo nedostatečné kontroly symptomů. Mezi oběma strategiemi nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl v počtu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, počtu infarktů myokardu nebo počtu hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris, srdeční selhání nebo zresuscitovanou srdeční zástavu. Počet úmrtí z jakékoli příčiny byl poměrně nízký, přibližně 6,4 % za 4 roky sledování v obou skupinách (Obr. 2c).

Možnými důvody nedostatečného rozdílu v „tvrdých“ cílových ukazatelích byl relativně nízký počet klinických příhod u pacientů ve studii a potenciální účinek praktických postupů, které mohly vyloučit více symptomatické pacienty ze studie v zemích s nízkým prahem symptomů pro indikaci k revaskularizaci. Za zmínku stojí, že během prvních 6 měsíců vykazovaly studie Kaplan-Meierovy křivky trend pro vyšší počet infarktů myokardu (převážně procedurálních) ve skupině randomizované k invazivní strategii než ve skupině randomizované ke konzervativní strategii, ale jak studie pokračovala, tak se křivky překřížily a další infarkty myokardu (převážně spontánní) byly častější ve skupině randomizované ke konzervativní strategii (Obr. 2a, b, d). Po 4 letech sledování byl kumulativní počet úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo počet infarktů myokardu vyšší ve skupině založené na

konzervativní strategii než ve skupině založené na invazivní strategii (13,9 % vs. 11,7 %) – viz Tabulka 1.

Je možné, že studie skončila před tím, než by se vynořil podstatný rozdíl ve prospěch invazivní strategie. Jelikož je nepravděpodobné, že by se podobná studie jako ISCHEMIA někdy opakovala, bude velmi obzvláště důležité prodloužit sledování pacientů dříve, než s nimi bude ztracen veškerý kontakt. Další nahlášené ischemické příhody mohou pomoci lépe pochopit vliv trajektorie křivky ischemických příhod a zjistit možnou trvalou výhodu invazivní strategie při správné léčbě anginy pectoris.

Přestože existuje určitá nejistota ohledně interpretace výsledků studie ISCHEMIA vzhledem k tomu, že rozdíly ve výsledcích mezi oběma léčebnými strategiemi byly určované počty infarktů, které závisely na definici použité při analýze, tak během čtyřletého sledování se rozdíl mezi oběma strategiemi nezdál být klinicky významný. Toto zjištění podtrhuje výhody současné farmakoterapie ischemické choroby srdeční. Samozřejmě za předpokladu přísného dodržování doporučené farmakoterapie lze shrnout, že pacienty se stabilní ischemickou chorobou srdeční, kteří odpovídají profilu těm ze studie ISCHEMIA a nemají nepřijatelné symptomy anginy pectoris, lze zpočátku léčit konzervativně. Nicméně k invazivní strategii, která účinněji odlehčí od příznaků anginy pectoris, je rozumné přistoupit kdykoli.



Obr. 2: Kumulativní incidence primárního a některých sekundárních cílových ukazatelů

Tabulka 1: Rozdíly mezi jednotlivými léčebnými strategiemi v kumulativních procentech příhod

	Invazivní strategie n = 2588	Konzervativní strategie n = 2591	Poměr šancí (95% CI)
Primární složený cílový ukazatel			
Počet pacientů s příhodou	318	352	
<i>Kumulativní procento příhod</i>			
po 6 měsících	5,3	3,4	1,9 (0,8; 3,0)
po 1 roce	7,0	5,4	1,5 (0,2; 2,9)
po 2 letech	9,0	9,5	-0,5 (-2,1; 1,1)
po 3 letech	11,3	12,7	-1,3 (-3,2; 0,6)
po 4 letech	13,3	15,5	-2,2 (-4,4; 0)
po 5 letech	16,4	18,2	-1,8 (-4,7; 1,0)
Úmrtí z kardiovaskulární příčiny nebo infarkt myokardu			
Počet pacientů s příhodou	276	314	
<i>Kumulativní procento příhod</i>			
po 6 měsících	4,8	2,9	1,9 (0,9; 3,0)
po 1 roce	6,2	4,6	1,6 (0,4; 2,8)
po 2 letech	7,9	8,2	-0,3 (-1,8; 1,2)
po 3 letech	9,7	11,0	-1,3 (-3,1; 0,5)
po 4 letech	11,7	13,9	-2,2 (-4,4; -0,1)
po 5 letech	14,2	16,5	-2,3 (-5,0; 0,4)
Úmrtí z jakékoliv příčiny			
Počet pacientů s příhodou	145	144	
<i>Kumulativní procento příhod</i>			
po 6 měsících	0,8	0,4	0,4 (0; 0,8)
po 1 roce	1,7	1,0	0,7 (0; 1,3)
po 2 letech	2,8	2,9	-0,1 (-1,0; 0,9)
po 3 letech	4,3	4,3	0 (-1,2; 1,2)
po 4 letech	6,5	6,4	0,1 (-1,5; 1,8)
po 5 letech	9,0	8,3	0,7 (-1,6; 3,1)
Infarkt myokardu			
Počet pacientů s příhodou	210	233	
<i>Kumulativní procento příhod</i>			
po 6 měsících	4,3	2,6	1,8 (0,8; 2,8)
po 1 roce	5,3	3,8	1,5 (0,3; 2,6)
po 2 letech	6,3	6,5	-0,1 (-1,5; 1,2)
po 3 letech	7,7	8,5	-0,7 (-2,3; 0,8)
po 4 letech	8,9	10,1	-1,2 (-3,0; 0,6)
po 5 letech	10,3	11,9	-1,6 (-3,9; 0,7)

LITERATURA

1. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. The New England journal of medicine 2020;382:1395-407.
2. Antman EM, Braunwald E. Managing Stable Ischemic Heart Disease. The New England journal of medicine 2020;382:1468-70.

EMPEROR-Reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí

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

Interní kardioangiologická klinika, FN USA a LF MU, Brno

Souhrn

Pozadí: U nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus inhibitory sodíko-glukozového kotransportéru 2 (SGLT-2) inhibitory snižují závažné příhody srdečního selhání. Jsou potřeba další důkazy pro SGLT-2 inhibitory pro nemocné se srdečním selháním, především u těch s významně sníženou ejekční frakcí a se zvýšenými natriuretickými peptidy.

Metodika: Jednalo se o studii fáze III, kdy bylo randomizováno 3 730 nemocných NYHA II, III a IV s ejekční frakcí pod 40 %, aby dostali empagliflozin 10 mg denně nebo placebo k jejich doporučené medikaci. Primární kombinovaný cíl byl kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. Dalším sekundárním cílem bylo ovlivnění renálních funkcí.

Výsledky: Průměrná doba sledování byla 16 měsíců a po tuto dobu byl primární cíl u 361 nemocných z 1 863 (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 z 1 867 nemocných (24,7 %) na placebo ($p < 0,001$). Efekt empagliflozinu na primární cíl byl stejný u nemocných s i bez diabetes mellitus a u nemocných léčených či neléčených sacubitril valsartanem. Především byl empagliflozinem snížen počet hospitalizací ($p < 0,001$). Snížení glomerulární filtrace bylo taktéž nižší na empagliflozinu než na placebo. Výskyt hypotenze, renální dysfunkce či hypoglykemie byl v obou skupinách stejný.

Závěr: Mezi širokým spektrem nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí empagliflozin snižuje riziko kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání, bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.

Klíčová slova: empagliflozin, srdeční selhání, diabetes mellitus

Summary

Background: In patients with heart failure with and without diabetes, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) reduce the risk of serious heart failure events. More evidence is needed regarding the effects of SGLT-2 inhibitors in patients across the broad spectrum of heart failure, including those with markedly reduced ejection fraction and higher natriuretic peptide levels.

Methods: In this phase III, placebo-controlled trial, we randomly assigned 3 730 patients with New York Heart Association class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40 % or less to receive either empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes and hospitalization for worsening heart failure. Another secondary endpoint was effect on renal functions.

Results: Over a median of 16 months, the primary outcome occurred in 361 of 1 863 patients (19,4 %) in the empagliflozin group and in 462 of 1 867 patients (24,7 %) in the placebo group (hazard ratio, 0,75; 95% confidence interval [CI], 0,65 to 0,86; $p < 0,001$). The effect of empagliflozin on the primary outcome was consistent in patients with and without diabetes and in those taking and not taking sacubitril/valsartan. The total number of hospitalizations for heart failure was lower in the empagliflozin group than in the placebo group (hazard ratio, 0,70; 95% CI, 0,58 to 0,85; $p < 0,001$). The rate of decline in eGFR was slower in the empagliflozin group than in the placebo group. The frequency of adverse events related to hypotension, renal dysfunction and hypoglycemia did not differ between treatment groups.

Conclusions: Among a broad spectrum of patients with heart failure and a reduced ejection fraction, empagliflozin reduced the risk of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure, regardless of the presence or absence of diabetes and background therapy for heart failure.

Key words: empagliflozin, heart failure, diabetes mellitus

Úvod

U nemocných s diabetes mellitus a kardiovaskulárním rizikem SGLT-2 inhibitory snižují riziko hospitalizací pro srdeční selhání a závažné nežádoucí renální příhody, což je efekt, který není pozorován u jiných perorálních antidiabe-

tik. Ve velkých klinických studiích snižovaly SGLT-2 inhibitory riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 30–35 %, a to především u nemocných s ejekční frakcí pod 30 % (1, 2). Kromě toho snižují riziko nežádoucích renálních příhod,

včetně renálních transplantací (1, 3). Tento účinek není vysvětlitelný snížením glykémie, protože jiná antidiabetika snižují glykémii dokonce více (4).

Metodika

EMPEROR-Reduced byla randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie.

Pacienti a sledování

Zařazování byli muži i ženy starší 18 let s chronickým srdečním selháním NYHA II, III a IV a s ejekční frakcí levé komory < 40 %. Pacienti měli mít maximální léčbu srdečního selhání, tedy diuretika, ACE inhibitory, sartany nebo sacubitril/valsartan, betablokátory, blokátory mineral kortikoidních receptorů, a pokud bylo indikováno, i přístrojovou léčbu (defibrilátory či kardiostimulátory). Cílem bylo zařadit maximální počet pacientů s ejekční frakcí < 30 %.

Screening trval 4–28 dní a pokud nemocní splňovali vstupní kritéria, byli randomizováni na placebo nebo empagliflozin 10 mg denně. Pacienti byli pravidelně sledováni s posouzením NYHA klasifikace, Kansaského dotazníku (KCCQ) a nežádoucích účinků. Kromě vitálních funkcí byly pravidelně sledovány některé biomarkery jako glykovaný hemoglobin, natriuretické peptidy a renální funkce. Glomerulární filtrace byla měřena i 30 dní po ukončení studie. Cílem studie byla doba k první příhodě definované jako kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Studie byla definována, že bude ukončena po dosažení 841 primárních cílů. Předpokládalo se 15% roční výskyt primárního cíle, proto protokol plánoval dobu sledování 18 měsíců při zařazení 2 800–4 000 nemocných.

Výsledky

Nemocní byli zařazováni od 25. 4. 2017 do 8. 11. 2019 v 565 centrech ve 20 zemích a bylo zařazeno 1 863 nemocných na léčbu empagliflozinem a 1 867 na placebo. Vstupní charakteristika nemocných se nelišila. Průměrný věk byl $67,2 \pm 10,8$ let ve skupině s empagliflozinem a $66,5 \pm 11,2$

let v placebové skupině. Většina nemocných (1 399 resp. 1 401) bylo klasifikováno jako NYHA II. Polovina nemocných měla anamnézu diabetes mellitus, 73 % mělo ejekční frakci ≤ 30 %, 79 % mělo NTproBNP ≥ 1000 pg/ml a 48 % mělo eGFR < 60 ml/min/1,73m² a téměř 20 % užívalo angiotenzin receptor neprilysin inhibitor, ACEI byly podávány u téměř 50 % nemocných a sartany u 25 % nemocných. Studie byla ukončena pro úmrtí, nežádoucí účinky, nebo na přání pacienta u 482 nemocných užívajících empagliflozin a 511 užívajících placebo. U 21 (0,6 %) nemocných nebyl znám jejich stav při ukončení studie. Průměrná doba sledování byla 16 měsíců.

Výsledky

Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání byla u 361 nemocných (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 nemocných (24,7 %) na placebo ($p \leq 0,001$) (Obr. 1).

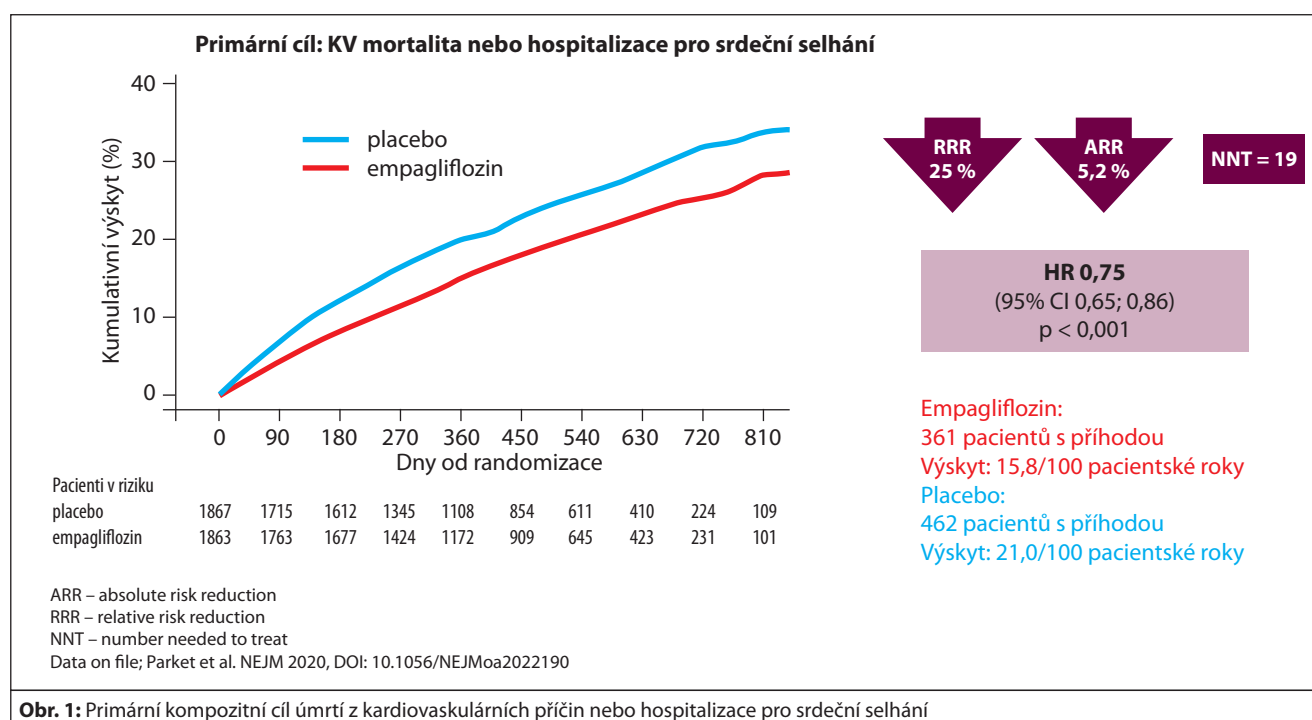
Počet pacientů léčených empagliflozinem potřebných na zabránění jedné příhody z primárního cíle byl 19.

Účinek empagliflozinu byl podobný ve všech předdefinovaných podskupinách, včetně nemocných s i bez diabetes mellitus. Lehce vyšší byl u nemocných s ejekční frakcí 30 % a méně. Nebyl rozdíl mezi nemocnými léčenými a neléčenými sacubitril valsartanem.

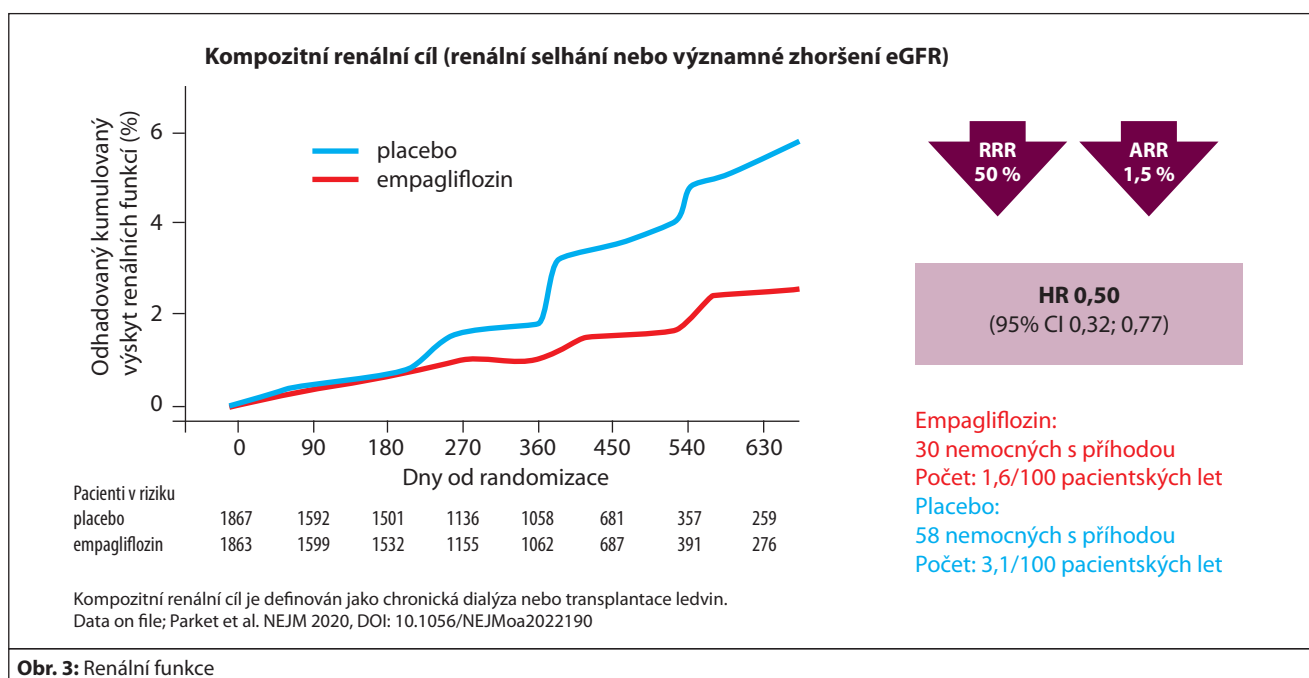
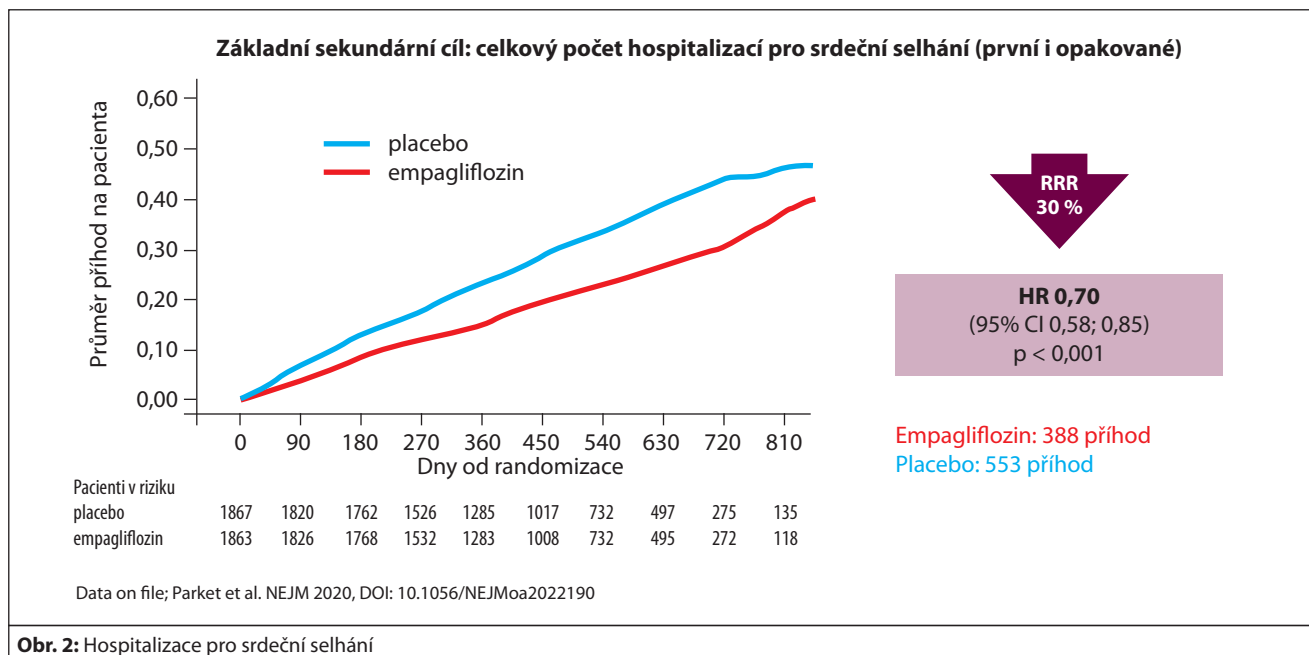
Empagliflozin byl účinný i ve dvou předdefinovaných sekundárních cílech. Počet hospitalizací pro srdeční selhání byl statisticky významně nižší ($p \leq 0,001$) (Obr. 2) a pokles glomerulární filtrace byl menší po empagliflozinu ($p < 0,001$) (Obr. 3). Pozitivní účinek byl pozorován i na kvalitu života a na celkový počet hospitalizací. Nebyl rozdíl ve výskytu nového diabetes mellitus. Celkem 249 (13,4 %) nemocných ve skupině empagliflozinu a 266 (14,2 %) v placebové skupině zemřelo (NS).

Diskuse

Léčba empagliflozinem snížila primární cíl o 25 %, což bylo dáno především snížením hospitalizací pro srdeční selhání



Obr. 1: Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání



ní, které byly sníženy o 31 %. Toto bylo pozorováno u nemocných s i bez léčby sacubitril valsartanem a u nemocných s i bez diabetes mellitus. Kromě toho empagliflozin snížil celkový počet hospitalizací a měl účinek na zpomalení zhoršování renálních funkcí. Tyto výsledky jsou plně srovnatelné s podobnou studií s dapagliflozinem publikované před rokem – studie DAPA-HF (5). Studie EMPEROR-Reduced zavazala ale těžší pacienty než studie DAPA HF, především s významně nižší ejekční frakcí levé komory, čemuž odpovídá i to, že primární cíl byl o 40 % vyšší ve studii s empagliflozinem. Tato studie ukazuje i na to, že nemocní s výrazně nižší ejekční frakcí budou mít pravděpodobně větší prospěch z léčby SGLT-2 inhibitory. Prospěch z léčby je především ve snížení hospitalizací pro srdeční selhání. Snížení celkové na mortality ve studii s empagliflozinem bylo 8 %, ve studii s dapagliflozinem 18 %.

Důležitá je i informace, že empagliflozin snížil počet nemocných se zhoršením renálních funkcí. V subanalýze

snížení renálních funkcí bylo pozorováno jen u placebové skupiny a ne u empagliflozinové. Toto odpovídá efektu SGLT-2 inhibitorů u nemocných s diabetes mellitus ale bez srdečního selhání. Tento pozitivní efekt nebyl snížen nežádoucími účinky, i když uroinfekce byly mírně častější v empagliflozinové skupině. Nelišil se výskyt hypoglykemií, amputací dolních končetin ani zlomenin nohou. Nebyl pozorován pokles krevního tlaku, bylo pozorováno mírné snížení natriuretických peptidů a hmotnosti.

Závěr

Empagliflozin významně snížil kombinovaný primární cíl hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu. Dále zabránil zhoršení renálních funkcí u pacientů se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí. Tyto výsledky podporují zavedení SGLT-2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných s srdečním selháním.

LITERATURA

1. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, Rangaswami J. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med.* 2020;10:1-10.
2. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139:2528-2536.
3. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-854.
4. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care.* 2020 Mar;43(3):508-511.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

Ticagrelor nebo Prasugrel u akutního koronárního syndromu

Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes (ISAR-REACT 5 Trial)

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prim. MUDr. Michal Rezek

I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Metodika

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie, kde nemocní s akutním koronárním syndromem (STEMI i NSTEMI), kteří byli invazivně řešeni, dostávali randomizovaně ticagrelor v úvodní dávce 180 mg a dále 2x 90 mg a nebo prasugrel v úvodu 60 mg a poté 1x 10 mg. Primární cíl byl složený – úmrtí, srdeční infarkt, nebo mozková příhoda během jednoho roku sledování. Bezpečnostní cíl byl sekundární a to velké krvácení.

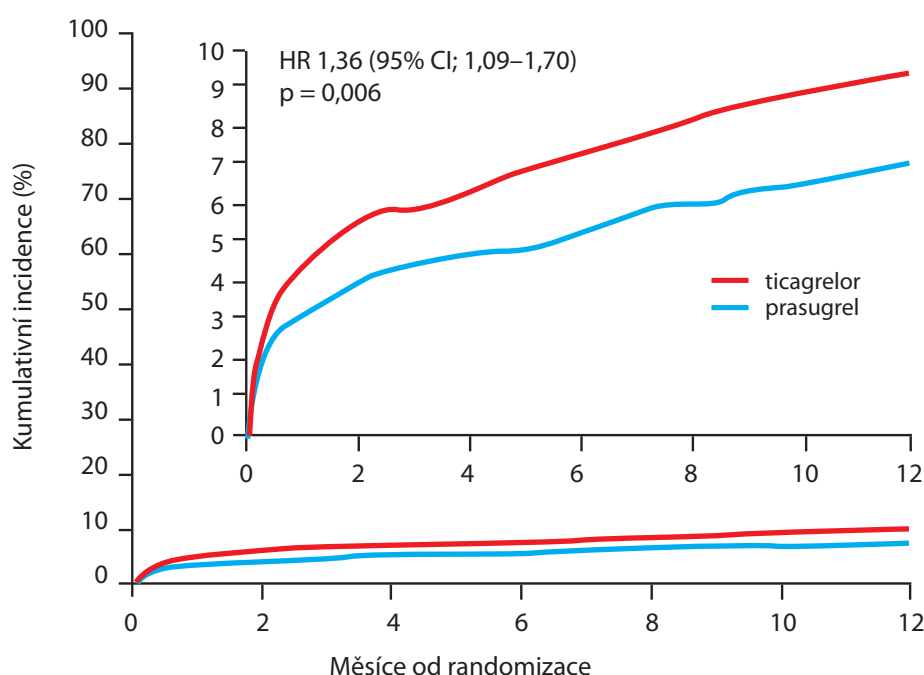
Výsledky

Celkem 4 018 pacientů podstoupilo randomizaci. Primární cíl (Obr. 1) byl dosažen u 184 z 1212 nemocných (9,3 %) ve skupině ticagreloru a u 137 z 2006 nemocných (6,9 %) ve skupině prasugrelu (HR 1,36; 95% CI; 1,09–1,70; $p = 0,006$). Velké krvácení (definované

the Bleeding Academic Research Consortium scale) bylo v 5,4 % u ticagreloru a v 4,8 % u prasugrelu (HR 1,12; 95% CI; 0,83–1,51; $p = 0,46$).

Závěry

U nemocných s akutním koronárním syndromem s i bez elevací ST úseků incidence úmrtí, srdečního infarktu nebo cévní mozkové příhody byly nižší při léčbě prasugrelem ve srovnání s ticagrelorem. Velké krvácení bylo v obou skupinách podobné. Jedno z možných vysvětlení je rozdílná farmakokinetika obou přípravků, zatímco prasugrel se váže ireversibilně na P2Y₁₂ ADP receptory a jeho účinnost přetrvává po celou dobu životnosti destiček, tak ticagrelor se na tyto receptory váže dočasně a opomenutí dávky může vysvětlit výsledek studie.



Obr. 1: Výskyt primárního cíle během 1 roku

Studie COLCOT

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

Interní kardioangiologická klinika, FN USA a LF MU, Brno

Souhrn

Studie COLCOT sledovala podávání colchicinu oproti placebu u pacientů po čerstvém srdečním infarktu. Primární kompozitní cíl byl: doba do kardiovaskulárního úmrtí, srdeční zástava, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo urgentní hospitalizace pro anginu pectoris, která byla ukončena revaskularizací. Pacienti, kteří byli léčeni, dosáhli tohoto cíle v 5,5 % oproti pacientům na placebo 7,1 % ($p < 0,02$). Výskyt nežádoucích účinků byl malý a srovnatelný s placebem, včetně výskytu průjmů. Byl pouze malý vzestup ve výskytu pneumonie.

Klíčová slova: infarkt myokardu, protizánětlivá léčba, aterosklerotické příhod

Klinická hypotéza, která byla podkladem pro uskutečnění studie, je myšlenka, že zánětlivé pochody mohou mít své místo v procesu aterogeneze a jejich komplikací.

Protizánětlivá léčba by tak mohla mít své místo v ovlivnění aterosklerotických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Colchicin patří k dlouhodobě užívaným lékům, má protizánětlivé účinky a je využíván na léčbu dny a perikarditidy. Nabídl se otázka, zda by colchicin nemohl u pacientů s ischemií s čerstvě prodělaným srdečním infarktem pozitivně ovlivnit další kardiovaskulární komplikace.

Studie COLCOT (COLchicin Cardiovascular Outcome Trial) byla prováděna u pacientů časně po infarktu myokardu a měla posoudit účinnost colchicinu na kardiovaskulární vývoj a jeho dlouhodobou bezpečnost a tolerabilitu.

Tato studie byla přednesena na sjezdu American Heart Association 2019 ve Philadelphii a výsledky byly následně publikovány v časopise *New England Journal of Medicine*.

Do studie bylo celkem zařazeno 4 745 pacientů, kteří byli maximálně 30 dnů po prodělaném srdečním infarktu. Pacienti byli randomizováni buď k podávání colchicinu v dávce 0,5 mg nebo placebo. Průměrná doba od srdečního infarktu byla $13,4 \pm 10,2$ dne u větve s colchicinem vs $13,5 \pm 10,1$ dne u placebo. Základní charakteristiku pacientů popisuje *Tabulka 1*.

Pacienti byli léčeni podle platných doporučení – reperfuze, antiagregační léčba, statiny, blokáda RAAS, betablokáda. Pacienti léčení colchicinem se nelišili v léčbě od pacientů v placebové větvi: PCI byla provedena v 92,7 % vs 93,3 % případech, aspirin užívalo 98,6 % vs 98,9 % pacientů, jiná antiagregační léčba byla podávána v 97,6 % vs 98,2 % případech, statiny užívalo 98,9 % vs 99,1 % pacientů a betablokatory 89,4 % vs 88,3 %.

Primární kompozitní cíl byl: doba do kardiovaskulárního úmrtí, srdeční zástava, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo urgentní hospitalizace pro anginu pectoris, která byla ukončena revaskularizací.

Tabulka 1: Vstupní charakteristika pacientů (populace intention to treat)

	colchicin (n = 2366)	placebo (n = 2379)
Věk – roky	60,6 ± 10,7	60,5 ± 10,6
Ženy – n (%)	472 (19,9)	437 (18,4)
Kouření – n (%)	708 (29,9)	708 (29,8)
Hypertenze – n (%)	1185 (50,1)	1236 (52)
Diabetes mellitus – n (%)	462 (19,5)	497 (20,9)
Předchozí IM – n (%)	370 (15,6)	397 (16,7)
Předchozí PCI – n (%)	392 (16,6)	406 (17,1)
Předchozí CABG – n (%)	69 (2,9)	81 (3,4)
Předchozí SS – n (%)	48 (2,0)	42 (1,8)
Předchozí CMP/TIA – n (%)	55 (2,3)	67 (2,8)

IM – infarkt myokardu, PCI – koronární angioplastika, CABG – koronární bypass, SS – srdeční selhání, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

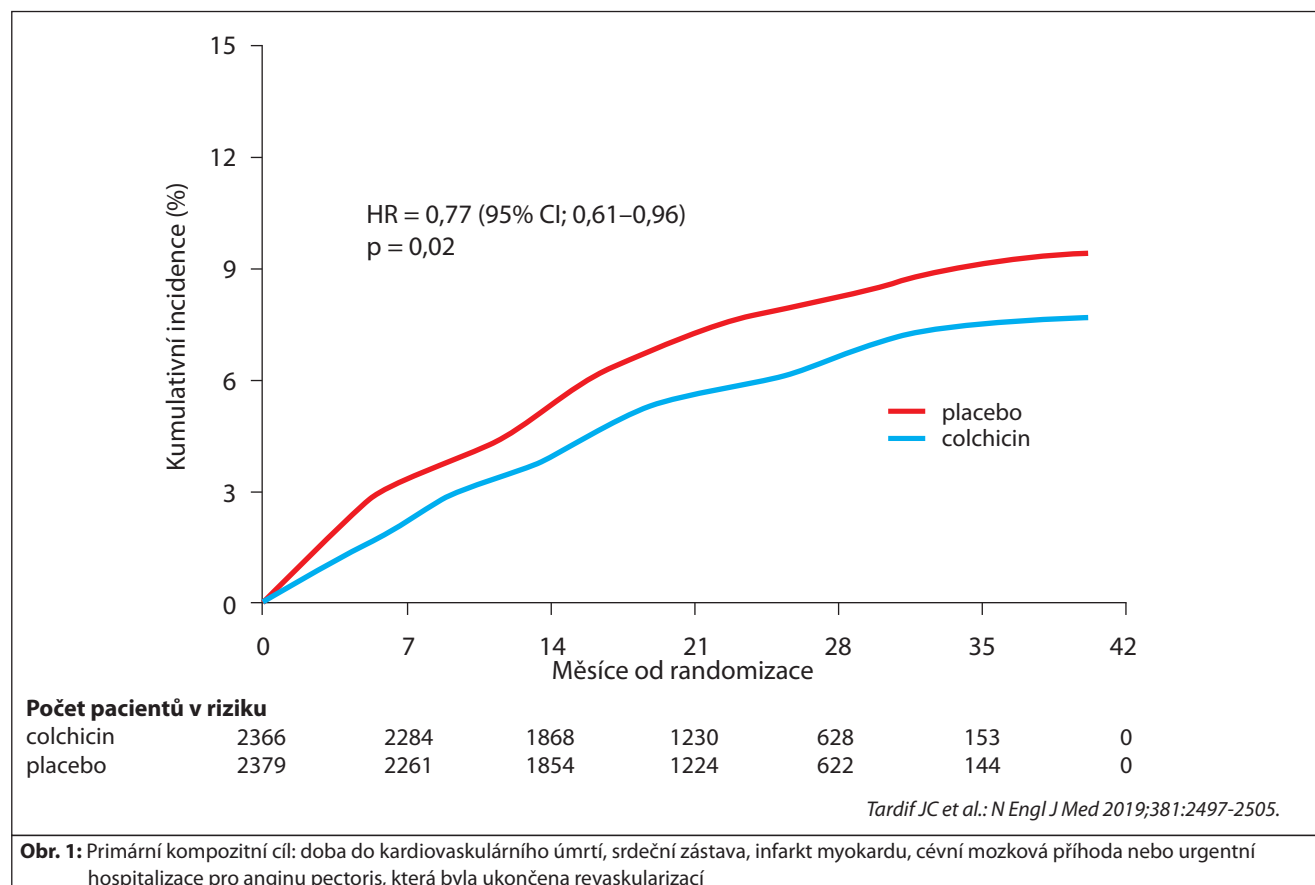
Tabulka 2: Nežádoucí účinky			
Nežádoucí účinek (NÚ)	colchicin (n = 2330)	placebo (n = 2346)	p
Jakýkoliv NÚ hodnocený přímo ve vztahu k léčbě (n, %)	372 (16,0)	371 (15,8)	0,89
Nežádoucí účinky (n, %)			
Gastrointestinální (GI)	408 (17,5)	414 (17,6)	0,90
Průjem	225 (9,7)	208 (8,9)	0,35
Nausea	43 (1,8)	24 (1,0)	0,02
Plynatost	15 (0,6)	5 (0,2)	0,02
GI krvácení	7 (0,3)	5 (0,2)	0,56
Anemie	14 (0,6)	10 (0,4)	0,40
Trombocytopenie	3 (0,1)	7 (0,3)	0,21
Závažné NÚ (n, %)			
Jakýkoliv závažný NÚ	383 (16,4)	404 (17,2)	0,47
GI příhoda	46 (2,0)	36 (1,5)	0,25
Infekce	51 (2,2)	38 (1,6)	0,15
Pneumonie	21 (0,9)	9 (0,4)	0,03
Septický šok	2 (0,1)	2 (0,1)	0,99
Hospitalizace pro srdeční selhání	25 (1,1)	17 (0,7)	0,21
Malignita	43 (1,8)	46 (2,0)	0,77

Sekundární cíle byly: komponenty primárního cíle, spojený cíl kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo srdeční zástava, celková mortalita. Sledování pacientů bylo v průměru 23 měsíců.

Primární složený cíl se vyskytl celkem u 5,5 % léčených colchicinem oproti 7,1 % na placebo ($p < 0,02$) (Obr. 1). Při rozboru jednotlivých složek primárního cíle se u pacientů léčených colchicinem oproti placebové větvi vyskytlo kar-

diovaskulární úmrtí u 0,8 % vs 1,0 %, srdeční zástava s resuscitací 0,2 % vs 0,3 %, srdeční infarkt 3,8 % vs 4,1 %, cévní mozková příhoda 0,2 % vs 0,8 %, urgentní hospitalizace pro anginu pectoris s nutností revaskularizace 1,1 % vs 2,1 %. Celková mortalita se mezi skupinami nelišila: 1,8 % vs 1,8 %. (ns)

Nežádoucí účinky byly srovnatelné v obou skupinách (Tabulka 2).



Nebyl rozdíl v nežádoucích účincích, které lékař hodnotil přímo ve vztahu k léčbě. V běžných nežádoucích účincích byl patrný vyšší výskyt nausei a plynatosti, naopak zvýšení průjmu v léčené skupině se nepotvrdilo. Nebyl rozdíl v četnosti závažných nežádoucích účinků.

Byl pouze malý vzestup ve výskytu pneumonie u 21 pacientů – 0,9 % na colchicinu vs 9 pacientů – 0,4 % na placebo. Jednalo se však o velmi malé počty pacientů.

Závěr

Colchicin v dávce 0,5 mg podaný pacientům časně po srdečním infarktu snižuje riziko celkových ischemických kardiovaskulárních příhod o 23 %.

Výskyt nežádoucích účinků byl malý a srovnatelný s placebem, včetně výskytu průjmů. Byl pouze malý vzestup ve výskytu pneumonie. Do budoucna jsou žádoucí studie s colchicinem u jiných vysoce rizikových pacientů.

LITERATURA

Tardif JC., Kouz S., Waters DD. et al.: Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. New England Journal of Medicine 2019; 381 (26); 2497-2505.

Co je studie VESALIUS-CV a jaký má význam pro kardiovaskulárně rizikové pacienty s hypercholesterolemií

prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.¹, prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.²

¹ III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

² III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN Praha

V léčbě pacientů s hypercholesterolemií nám v klinické praxi jde nejenom o dosažení cílových hodnot LDL cholesterolémie, ale vždy především o snížení kardiovaskulárního rizika, které plyne z akcentované aterogeneze vlivem vysoké hodnoty LDL cholesterolémie. U některých pacientů je nutné k dosažení tohoto cíle použít individualizovaný přístup, protože standardní léčba hypolipidemiky typu statinů či ezetimibu není dostatečně účinná, nebo ji pacienti netolerují – zejména z důvodu myopatie asociované s léčbou statiny. Nové typy hypolipidemik jako jsou inhibitory PCSK9 mají u takových pacientů velmi slibný potenciál pro využití v klinické praxi.

Základním léčebným cílem pro pacienty s hypercholesterolemií zůstává LDL-cholesterol (LDL-c). S ohledem na kumulaci nových dokladů z intervenčních studií se však významně posunuly doporučené cílové hodnoty. Je požadavek nejen na dosažení určité cílové koncentrace LDL-c, ale také minimálně 50% snížení ve srovnání s hladinou před léčbou. Další snížení cílových hodnot zohledňuje skutečnost, že všechny dosavadní intervenční studie zaměřené na snižování LDL-c ukázaly přímý vztah mezi dosaženou hladinou LDL-c a poklesem cévního rizika bez ohledu na vstupní koncentraci LDL-c (tedy princip „čím níže, tím lépe“). U některých pacientů s hypercholesterolemií lze dosáhnout snížení LDL-c pomocí dietních opatření a úpravou životního stylu, ale řada pacientů vyžaduje k dosažení klinicky relevantních hodnot LDL-c farmakoterapii hypolipidemiky. Léčba statiny tvoří standardní základ farmakoterapie a její účinnost byla prokázána v řadě klinických studií. Někteří léčeni pacienti však nedosáhnou adekvátního snížení LDL-c. Ve velké globální kohortě dosáhlo při léčbě statiny cílových hodnot LDL-c dle individuálního rizika jen 27 % pacientů, a ve skupině nemocných s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem dokonce jen 22 % osob (1). Proto odborné autority (*European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)*) doporučují léčbu individualizovat dle pacientova kardiovaskulárního rizika (2) a využívat mimo jiné kombinaci hypolipidemik. Změna cílových hodnot vyžadá používání intenzivní statinové terapie většinou v kombinaci s ezetimibem u širšího spektra nemocných. Nové cílové hodnoty lze u některých pacientů dosahovat pouze při využití dalších nových léčebných možností (např. inhibitory PCSK9). Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9i) jsou monoklonální protilátky, které specificky blokují interakci tohoto proteinu s LDL-receptorem a tímto mechanismem velmi účinně

sníží koncentrace LDL-c. V guidelines verze 2019 dostaly vyšší úroveň doporučení. Alirokumab a evolokumab mají být zváženy v situacích, kdy nelze dosáhnout stanovených cílových hodnot při použití maximálně tolerované dávky statinu v kombinaci s ezetimibem (3).

Použití v klinické praxi v Česku se řídí nejenom doporučeními odborných společností, ale významně jej ovlivňují i podmínky úhrady. Proto v reálné praxi řeší lékaři často situace, kdy na jedné straně vidí pacienta s ischemickou chorobou srdeční, který doposud neprodělal infarkt myokardu, ale má za sebou perkutánní koronární intervenci s aplikací stentů a limitují ho anginózní obtíže, má maximálně tolerovanou dávku statinu s ezetimibem, ovšem nedosahuje úhradových kritérií pro preskripci inhibitory PCSK9 (tj. hladina LDL-c není nad 3 mmol/l, „jenom“ 2,75 mmol/l) (3). Může se jednat také o obdobného pacienta, který neprodělal cévní mozkovou příhodu, ale je ve vysokém riziku pro stenózy karotických tepen. Dalším typem pacienta může být ten, který se léčí pro ischemickou chorobu tepen dolních končetin, eventuálně již prodělal perkutánní intervenci s aplikací stentů a limitují ho klaudikační obtíže. Nebo se jedná o pacienta s diabetem, diabetickou retinopatií či nefropatií, který doposud žádnou kardiovaskulární příhodu neprodělal, ale zcela jistě takové riziko může mít. Všichni tito pacienti z lékařského pohledu musí dosáhnout nižší, resp. co nejnižší hladiny LDL-c, ale z pohledu úhradových podmínek nemají na takový typ léčby nárok, pokud nebudou samoplátci.

Na celý problém lze nahlížet také z jiného úhlu. Inhibitory PCSK9 patří mezi nová a mimořádně účinná hypolipidemika, která signifikantně snižují nejen low-density lipoprotein (LDL) cholesterol a další aterogenní lipidy včetně lipoproteinu (a), ale také významně snižují kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Randomizované kontrolované studie s oběma PCSK9 inhibitory v kombinaci se statiny prokázala snížení rizika kardiovaskulárních příhod jak u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, tak po akutním koronárním syndromu (4). Kromě toho jsou k dispozici také data o snížení celkové mortality (5). A za další výsledky studie FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) prokázaly u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním podobnou redukci výskytu kardiovaskulárních příhod, ať už měli vstupní koncentraci LDL-c < 1,80 nebo ≥ 1,80 mmol/l nebo zda byli pacienti na maximální- versus submaximální dávce léčby statiny (6).

Z pohledu reálné praxe je léčba inhibitory PCSK9 srovnatelně účinná tak, jak je tomu ve velkých randomizovaných klinických studiích. Například u pacientů s familiární hypercholesterolemií (7), kteří jsou léčeni inhibitory PCSK9, dosahuje 85,4 % více jak 50% redukce LDL-c nebo hodnoty LDL-c < 2 mmol/l. To je výrazně lepší výsledek ve srovnání s ostatními pacienty s familiární hypercholesterolemií, kteří nejsou léčeni inhibitory PCSK9 a kde jen 50,2 % dosáhne podobného snížení LDL-c ($p < 0,001$). Podobná situace je v reálné praxi u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (8). Konvenční hypolipidemická léčba vede ke snížení LDL-c o cca 38 %. U více jak 50 % pacientů neumožňuje ale dosažení cílových hodnot 1,8 mmol/l. Pomocí léčby inhibitory PCSK9 lze dosáhnout i reálné praxi snížení LDL-c o dalších 54 % a tím zvýšit počet pacientů dosahujících cílové hodnoty o 42 %.

Studie VESALIUS-CV (*A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Impact of Evolocumab on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke*) je zaměřena na zodpovězení výše citovaných otázek (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03872401*). Hodnotí vliv snížení LDL-c při léčbě evolokumabem na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u pacientů, kteří jsou ve vysokém kardiovaskulárním riziku, ale doposud neprodělali ani infarkt myokardu, ani cévní mozkovou příhodu. Studie byla zahájena v roce 2019, a předpokládá se její zakončení v roce 2024. Pacienti jsou zde léčeni evolokumabem v dávce 140 mg s.c. 1x za 14 dní, a budou sledováni

minimálně 4 roky. Primárním sledovaným cílem je doba do eventuálního úmrtí na ischemickou chorobu srdeční, nebo do výskytu infarktu myokardu či ischemické cévní příhody mozkové. Do studie VESALIUS-CV jsou zařazováni pacienti s LDL-c $\geq 2,3$ mmol/l nebo non-high-density lipoprotein cholesterolem (non-HDL) $\geq 3,1$ mmol/l nebo s koncentrací apolipoproteinu B $\geq 0,8$ g/l. Dále je podmínkou přítomnost významné ischemické choroby srdeční, aterosklerotického cerebrovaskulárního postižení, postižení periferních tepen dolních končetin nebo diabetes mellitus zejména s mikrovaskulárními komplikacemi, vše současně s alespoň jedním významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem (např. elevace lipoproteinu (a), polyvaskulární postižení, familiární hypercholesterolemie, kouření cigaret, věk nad 65 let, přítomnost metabolického syndromu, snížení eGFR od 45 ml/min/1,73m²).

V České republice se studie VESALIUS-CV účastní několik desítek center, a je/bude sledováno několik stovek pacientů. Celosvětově bude hodnoceno alespoň 13 000 pacientů. Všichni tito kardiovaskulárně vysoce riziková pacienti mají reálnou šanci získat přístup k pro ně tolik potřebné léčbě evolokumabem. Studie bude jako první hodnotit vliv déleodobé léčby evolokumabem. Je pojmenována podle legendárního vědce jménem Andreas Vesalius, který jako první přesně popsal anatomii a funkci srdce, a je součástí klinického programu s evolokumabem – PROFICIO (*Program to Reduce LDL-c and cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In different pOpulations*).

LITERATURA

1. Gitt, A.K., et al., Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis*, 2016. **255**: p. 200-209.
2. Mach, F., et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020. **41**(1): p. 111-188.
3. Češka, R., M. Táborský, and M. Vrablík, Společné stanovisko odborných společností k předepisování inhibitorů PCSK9. *Cor et Vasa*, 2018. **60**(5): p. 649-653.
4. Sabatine, M.S., et al., Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017. **376**(18): p. 1713-1722.
5. Szarek, M., et al., Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(4): p. 387-396.
6. Giugliano, R.P., et al., Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2017. **2**(12): p. 1385-1391.
7. Razek, O., et al., Attainment of Recommended Lipid Targets in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Real-World Experience With PCSK9 Inhibitors. *Can J Cardiol*, 2018. **34**(8): p. 1004-1009.
8. Saborowski, M., et al., Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the management of cardiovascular high-risk patients: Effectiveness, therapy adherence and safety in a real world cohort. *Cardiol J*, 2018. **25**(1): p. 32-41.

Blokátory systému renin-angiotenzin a COVID-19: není důvod k jejich vysazování

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Úvod

V prvním letošním čísle časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence jsme stručně diskutovali potenciální vztah arteriální hypertenze k pandemii vyvolané onemocněním COVID-19. Od té doby byla prezentována řada dalších, retrospektivních i prospektivních studií. I když se infekce COVID-19 vyskytuje častěji ve vyšším věku (nad 65 let) u pacientů s řadou dalších komorbidit, nebylo dosud přesvědčivě doloženo, že by vysoký krevní tlak sám o sobě představoval rizikový faktor pro onemocnění COVID-19 či jeho zhoršený průběh. Není přesvědčivě doloženo, že by se arteriální hypertenze vyskytovala u infikovaných nemocných častěji než ve všeobecné populaci!

V následujících řádcích se pokusím stručně posoudit postavení blokátorů systému renin-angiotenzin v léčbě nemocných s virovým onemocněním COVID-19 ve světle nedávných klinických studií.

Angiotenzin-konvertující enzym typu 2 (ACE-2) je monokarboxypeptidáza, která principiálně štěpí vazokonstrikční oktapeptid angiotenzin II na heptapeptid angiotenzin (1-7). Angiotenzin 1-7 aktivuje MAS receptory a má vazodilatační a protizánětlivé působení, čímž může mitigovat škodlivé působení angiotenzinu II. ACE-2 je však současně receptorem pro infekci COVID-19. Jelikož ACE-inhibitory i AT₁-blokátory mohou zvyšovat tvorbu ACE-2, teoreticky tak vedou k usnadnění vstupu COVID-19 do epiteliálních buněk s následným zvýšením rizikem zánětu. Je proto diskutována ze všech možných aspektů otázka terapie RAS blokátory v průběhu pandemie COVID-19 (1, 2, 3). Tato diskuse vedla následně k formování mnoha stanovisek odborných společností (ESC, ESH, ISH, ČSH a další), které upozorňovaly na absenci přesvědčivé evidence o škodlivém působení RAS blokátorů u infikovaných pacientů. Vysazení RAS blokátorů by navíc mohlo vést ke zhoršení kontroly hypertenze a zhoršení průběhu některých dalších onemocnění jako je ischemická choroba srdeční či srdeční selhání. V oblasti výzkumu infekce COVID-19 je však zaznamená-

ván překotný vývoj a proto je vhodné se podívat na výsledky recentních klinických studií v tomto kontextu.

Blokátory systému renin-angiotenzin a COVID-19 ve velkých studiích

Mehra se spoluautory realizovali observační studii zahrnující 8 910 pacientů s infekcí COVID-19, kteří byli hospitalizováni v 11 zemích tří kontinentů (4). Rizikové faktory hospitalizační mortality byly následující: věk nad 65 let, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, přítomnost arytmií, chronická obstrukční plicní nemoc a nikotinismus. U žen bylo pozorováno snížení rizika mortality oproti mužskému pohlaví. Ani terapie ACE-inhibitory či AT₁-blokátory nebyla asociována se zvýšeným rizikem hospitalizační mortality. Stejných závěrů bylo dosaženo v sekundární analýze, která byla zaměřena jen na pacienty s hypertenzí užívající RAS blokátory (4). Pro některé nejasnosti při sběru dat autoři velmi překvapivě nedávno stáhli svou publikaci z prestižního časopisu *New England Journal of Medicine*, takže je problematické jejich data interpretovat. Podobných závěrů však bylo dosaženo i ve dvou dalších velkých projektech – viz dále.

Mancia se spoluautory provedl v italské Lombardii rozsáhlou „case-control“ studii, která zahrnovala 6 272 pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19 (5). Kontrolní skupinu tvořilo více než 30 000 osob odpovídajícího věku, pohlaví a místa bydliště. Pacienti s infekcí COVID-19 byli častěji léčeni oproti kontrolní skupině nejen RAS blokátory, ale i dalšími hlavními skupinami antihypertenziv. V logistické regresní multivariační analýze však ani léčba ACE-inhibitory, ani sartany nebyla asociována se zvýšeným rizikem infekce COVID-19. Podobných výsledků bylo dosaženo i u dalších základních tříd antihypertenziv (kalciové blokátory, diuretika, beta-blokátory – *Tabulka 1*).

Rovněž nebyl nalezen signifikantní vztah mezi kombinací léčbou hypertenze (s velkým podílem RAS blokátorů) a rizikem infekce COVID-19. Ani další analýzy této studie nepotvrdily možný vztah mezi terapií RAS blokátory a zá-

Tabulka 1: Riziko infekce COVID-19 ve vztahu k různým skupinám antihypertenziv (*Mancia a spol.*, 5) (Odds ratio pro COVID-19 (95% CI))

	ACEI	AT ₁ -blokátory	BKK	diuretika	BB
nezávažný průběh	0,97 (0,88–1,07)	0,96 (0,87–1,07)	1,01 (0,92–1,1)	1,07 (0,97–1,19)	0,98 (0,89–1,07)
závažný průběh či úmrtí	0,91 (0,69–1,21)	0,83 (0,63–1,10)	1,15 (0,91–1,44)	0,96 (0,74–1,26)	1,07 (0,84–1,37)
ženy	0,95 (0,81–1,12)	0,89 (0,76–1,05)	1,06 (0,92–1,23)	1,12 (0,94–1,34)	1,04 (0,91–1,20)
muži	0,98 (0,87–1,11)	0,98 (0,86–1,11)	1,00 (0,9–1,11)	1,02 (0,92–1,15)	0,97 (0,87–1,08)
věk pod 60	0,94 (0,71–1,25)	0,89 (0,67–1,18)	1,13 (0,88–1,46)	0,99 (0,75–1,31)	1,00 (0,78–1,29)
věk nad 60	0,97 (0,87–1,08)	0,95 (0,85–1,06)	1,01 (0,93–1,11)	1,07 (0,97–1,19)	0,99 (0,90–1,08)

vážným či dokonce smrtelným průběhem onemocnění (5). Zajímavá je rovněž rozsáhlá analýza Reynoldse se spolupracovníky (6), která zahrnuje celkem 12 594 pacientů z databáze University v New Yorku, kteří byli testováni na COVID-19. Z tohoto počtu mělo pozitivní test 5 894 osob a závažný průběh (hospitalizace na jednotce intenzivní péče, mechanická ventilace nebo úmrtí) 1 002 pacientů. K analýze dat byl použit u všech testovaných osob (pozitivních i negativních) a u hypertoniků model propensity – score matching. Podobně jako ve studii Mancii a spol. (5) nebyl nalezen žádný vztah mezi analyzovanými třídami antihypertenziv včetně RAS blokátorů a pozitivitou testu či závažností průběhu infekce COVID-19 (6).

Blokátory systému renin-angiotenzin a COVID-19 v menších studiích

Yang se spolupracovníky provedl retrospektivní studii v provincii Wuhan v Číně, ve které analyzoval klinický průběh u 126 pacientů s hypertenzí a pozitivitou COVID-19 (7). Zhruba třetina z nich (43) byla léčena RAS blokátory (ACEI nebo sartany) a u zbytku (83) byla podávána jiná antihypertenziva. Pro statické srovnání k těmto pacientům vybrali 125 kontrolních normotenzních osob odpovídajícího věku a pohlaví. Podávání RAS blokátorů v této studii nevedlo ke zhoršení morbidit a mortality, naopak byl dokonce pozorován nesignifikantní trend k mírnějšímu průběhu a nižší mortalitě u osob užívajících ACEI či sartany (7). Podávání RAS blokátorů v této studii dokonce vedlo ke statisticky signifikantnímu poklesu některých zánětlivých markerů (procalcitonin, a hsCRP) (7). Jedná se však o menší, retrospektivní studii prováděnou jen v jednom centru. V další retrospektivní čínské studii z jednoho centra bylo hodnoceno 362 hypertoniků, z nichž 115 užívalo RAS blokátory. Rovněž nebyl pozorován vztah mezi léčbou ACE-inhibitory či sartany a závažností průběhu infekce COVID-19 či dokonce mortalitou (8).

Nedávná multicentrická čínská studie zahrnuje hypertenzní pacienty s pozitivitou COVID-19 (188 osob užívajících

RAS-blokátory a 940 pacientů s hypertenzí léčených jinými skupinami látek) (9). Jako kontrolní skupina bylo použito 2 302 probandů s pozitivitou COVID-19 bez hypertenze. Riziko 28denní celkové mortality bylo nižší ve skupině ACE-inhibitorů/sartanů oproti kontrolám (*adjusted hazard ratio* 0,42; 95% CI 0,19–0,92, $p = 0,03$) (9).

Závěry pro klinickou praxi

V současné době neexistuje přesvědčivá evidence, že by vysoký krevní tlak sám o sobě představoval zvýšené riziko infekce COVID-19 či dokonce zvýšené riziko závažnějšího průběhu. Pacienti s arteriální hypertenzí by měli nadále při současné pandemii dodržovat základní pravidla preventivních opatření. Antihypertenzní farmakologická léčba včetně podávání ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů (sartanů) by měla být u pacientů ve stabilizovaném stavu s potvrzenou infekcí COVID-19 nebo zvýšeným rizikem této infekce vedena dle současných mezinárodních či národních doporučení (10, 11). Současná data nepodporují rozdílné přístupy k podávání ACE-inhibitorů a AT₁-blokátorů u pacientů s infekcí COVID-19. Není přesvědčivě doloženo, že by podávání některých z těchto látek zapříčinilo vznik či zhoršovalo průběh infekce COVID-19. To se týká mladších i starších pacientů jakož i obou pohlaví. Ve všech velkých dosud publikovaných studiích léčba RAS-blokátory (či jinými skupinami antihypertenziv) nezhoršovala průběh infekce a v menších projektech se dokonce léčba RAS blokátory jevila klinicky přínosná. Není tedy žádný přesvědčivý důvod v současné době vysazovat RAS-blokátory, naopak jejich případné vysazení může nežádoucím způsobem zvyšovat KV riziko (nekontrolovaná hypertenze, zhoršení srdečního selhání atd.). Pochopitelně v případě velmi těžkých klinických projevů u nemocných s hypertenzí a probíhající infekcí COVID-19 je však vhodné na jednotkách intenzivní péče individuálně posoudit další podávání či vysazení antihypertenzních léků včetně ACE-inhibitorů či AT₁-blokátorů na základě aktuálního klinického stavu.

Toto stanovisko zohledňuje dostupná data k 17. 8. 2020.

LITERATURA

1. A.H. Jan Danser, Murray Epstein, Daniel Battle Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* June 2020/ DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
2. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drug perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertension*, 2020, 38, 781-782.
3. Kreutz R et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence Cardiovascular Research* (2020) 0, 1–12 doi:10.1093/cvr/cvaa097.
4. Mehra MR et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *NEJM* 2020 Jun 18;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621. Epub 2020 May 1
5. Mancía G et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *NEJM* 2020, Jun 18;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. Epub 2020 May 1.
6. Reynolds HR et al.: Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *NEJM*, 2020 Jun 18;382(25):2441-2448.
7. Yang G et al.: Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study *Hypertension* 2020 Jul;76(1):51-58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143. Epub 2020 Apr 29.
8. Li J, et al, Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China *JAMA Cardiol* 2020 Apr 23;5(7):1-6. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624. Online ahead of print.
9. Zhang P et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 *Circ Res.* 2020 Jun 5;126(12):1671-1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. Epub 2020 Apr 17.
10. Williams B, Mancía G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsoufou C, Aboyans V and Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36:1953-2041.
11. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi J. Widimský jr., J. Filipovský, J. Ceral, R. Cífková, A. Linhart, V. Monhart, H. Rosolová, J. Seidlerová Mlíková, M. Souček, J. Špinar, V. Tesář, J. Vítvec T. Zelinka. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, 2018, supplement, str. 1-22.

Nové metody měření krevního tlaku

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

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

Úvod

Měření krevního tlaku (TK) patří mezi základní výkony při vyšetření nemocného. Je rutinním vyšetřením při prvním kontaktu s nemocným, nemocného provází během hospitalizace, je možné jej měřit v domácím prostředí a nemocný si tak může monitorovat TK bez přítomnosti lékaře či zdravotníka. Na trhu existuje celá řada přístrojů, nejčastěji je využíván oscilometrický princip, ale setkat se můžeme i s jinými metodami. Tento článek nabízí přehled metod ke stanovení TK.

Současné (běžně používané) metody měření krevního tlaku

Nejčastěji používané přístroje pracují na principu oscilometrického měření TK, dále jsou využívány auskultační přístroje (používající ve stupnici místo rtuti nízkotahující slitiny gallia a např. india či dalších kovů či mající stupnice

elektronické), hybridní tonometry (umožňující měření TK oscilometricky či auskultačně), méně často jsou používány aneroidní přístroje (auskultační technika), ve specifických případech lze použít beat-to-beat měření TK pomocí prstových manžet (princip využívající Peňázovu metodu) nebo aplanační tonometr, či doppler. Na jednotkách intenzivní péče se běžně používá invazivní intra-arteriální měření TK. Každá z těchto metod má své výhody, nevýhody a možnosti využití (Tabulka 1). Nerespektování a neznalost pravidel správného použití, neznalost možných technických komplikací mohou vést k tomu, že lékař na základě chybně naměřené hodnoty TK může indikovat postup, který by mohl nemocného poškodit. I tady platí pořekadlo „dvakrát měř, jednou řeš“. Tedy je lépe měřit TK opakovaně, pátrat po možných chybách a vysvětlit náhlých odchylek TK a nevěnovat přílišnou pozornost jednorázovým extrémním

Tabulka 1: Běžně používané principy k měření TK				
Metoda	poznámky	výhody	nevýhody	využití
auskultační	• zlatý standard • správná velikost manžety • manžeta v úrovni srdce	• možno použít u arytmií	• trénink • dobrý sluch vyšetřujícího • obtížné u velmi obézních nemocných s velmi širokou paží	• zdravotnická zařízení
oscilometrická	• detekce amplitudy změn tlaku vzduchu v manžetě • zásadně preferovány pažní manžety • správná velikost a přiložení manžety	• jednoduché použití	• sporná přesnost u arytmií • omezená přesnost při pohybu	• zdravotnická zařízení • 24hod. monitorace TK • domácí měření TK
aneroidní	• auskultace k registraci Korotkovových ozev	• malé rozměry	• náchylné k mechanickému poškození, změnám atmosférického tlaku, teploty a vlhkosti	• výjezdní zdravotnická služba • návštěvní služba • (zdravotnické zařízení)
volume clamping	• prstová manžeta + fotopletysmografie	• registrace okamžitých změn TK • kontinuální měření	• nutná kalibrace k odhadu absolutních hodnot TK • nevhodné pro diagnózu hypertenze	• monitorace TK během některých vyšetření (test na nakloněné rovině, apod.) • výzkum
aplanační tonometr			• nutná kalibrace • omezená přesnost při pohybu	• výzkum
doppler			• pouze systolický TK	• měření TK na distálních tepnách dolních končetin (stanovení ankle-brachial indexu)
invazivní	• jediná metoda měřící přímo tlak (tlakovou vlnu) v tepně	• nejpřesnější metoda • kontinuální měření	• invazivní metoda • v některých klinických situacích mohou být rozdíly TK mezi periferní a centrální tepnou	• monitorace hemodynamicky nestabilních nemocných • podávání vazoaktivních látek

hodnotám. Hodnoty TK je nutno vždy hodnotit v rámci celkového klinického stavu. Nepřesně měřený TK vede k chybným diagnózám hypertenze, úpravám léčby či neurotizaci nemocných.

U přístrojů používající manžety (auskultační, aneroidní, oscilometrické) jsou preferovány pažní manžety. Zápěstní manžeta je vhodná jen pro domácí měření TK, či vzácně u extrémně obézních jedinců. V případě nutnosti lze TK změřit naložením manžety na dolní končetinu, preferenčně stehno.

Notifikace, metrologické ověření, validační studie

Vzhledem k obrovské nabídce tonometrů na trhu považují za vhodné vysvětlení několika termínů.

Notifikovaný zdravotnický prostředek

Notifikaci uděluje notifikovaná osoba na základě posouzení toho, zda daný přístroj odpovídá popisu v manuálu, je bezpečný pro používání a jeho přesnost odpovídá mezím přesnosti udávaným výrobcem. K udělení notifikace není nutná validační studie. Takový přístroj dostává označení CE.

Metrologické ověření

Každý tonometr používaný ve zdravotnickém zařízení musí jedenkrát za 2 roky projít metrologickým ověřením. Provádí je pracovník pověřený Českým metrologickým institutem, který kontroluje, zda přístroj měří v mezích přesnosti uvedených výrobcem. Po kontrole je vydán protokol a přístroj označen samolepkou (obdoba známek u vozidel po splnění technické kontroly).

Validační studie

Validační studie ověřuje, zda přístroj dostatečně přesně měří za daných klinických podmínek (skupiny nemocných). Existuje celá řada validačních protokolů, ty určují počet osob, počet a pořadí měření, distribuci osob dle hodnot ob-

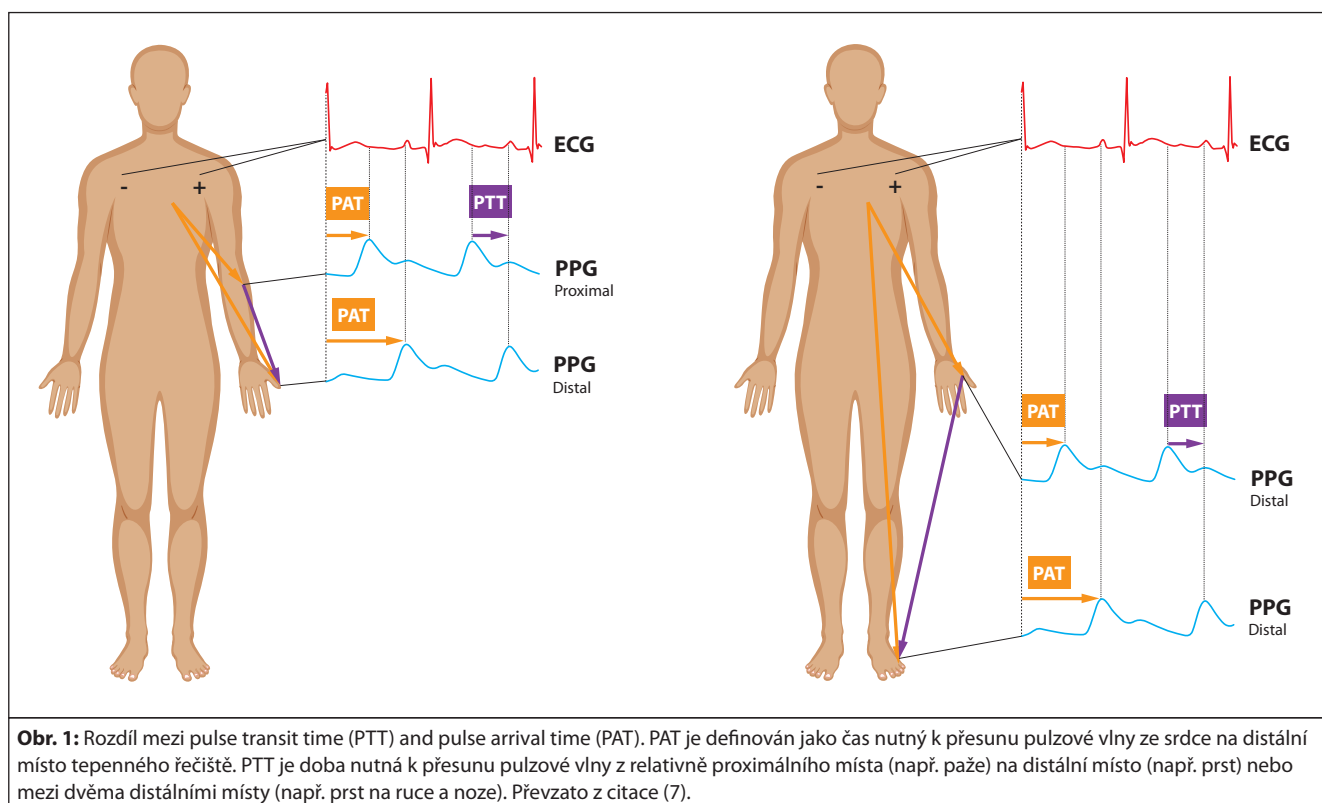
vodu paže, stanovují, jaké hodnoty (průměrný rozdíl a směrodatná odchylka, Bland-Altmanovy grafy, atd.) mají být uvedeny, apod. Dle iniciativy Medaval 87 % prodávaných tonometrů nemá validační zkoušku. Na webových stránkách iniciativ: dabl® Educational (<http://www.dableducational.org>), Trust Medaval™ (<https://medaval.ie>) a STRIDE BP stránkách (<https://www.stridebp.org/>) můžete zjistit údaje o validaci jednotlivých tonometrů a vhodném použití v praxi.

Odhad centrálního krevního tlaku

Neinvasivně měřený TK na paži za pomoci manžety se považuje za dostatečně podobný centrálnímu TK. Nicméně v některých klinických situacích se s výraznou inter-individuální variabilitou může tento od centrálního tlaku výrazně lišit. Nejpresnější metodou je invazivní měření TK pomocí katetru zavedeného do centrální tepny. Tento přístup je indikován pro velmi specifické situace (kriticky nemocní). V běžné praxi se můžeme spokojit s přístroji, které odhadují centrální TK z měření získaných za pomoci manžety přiložené na paži. Obvykle využívají analýzu tvaru oscilometrické sub-diastolické nebo supra-systolické vlny za použití generalizované převodní funkce.

Bezmanžetové měření krevního tlaku

V posledních 20 letech se objevují metody, které umožňují stanovit krevní tlak bez použití manžety. Senzory těchto přístrojů mohou být přiloženy na hrudi, obličej, paži, zápěstí nebo prstu nebo mohou být součástí aplikací chytrých telefonů, fitness náramků, prstenů. TK registrují buď kontinuálně, nebo nárazově za použití různých principů registrace a zpracování signálu. Některé z nich stále závisí na kalibraci za použití konvenčního měření TK s pomocí pažní manžety. Vývoj v této oblasti je velmi intenzivní, jak dokládá počet patentů pro bezmanžetové měření TK. V roce 2000 to byl 1 registrovaný patent/rok, v roce 2010



20 patentů a v roce 2016 již 75 patentů (1). Pro všechny tyto přístroje platí, že informace z nich získané mají pouze orientační charakter a nemají vést k úpravě léčby pacientem či jeho lékařem. Některé jsou dokonce prodávány s upozorněním, že jsou určeny pouze pro rekreační použití („for recreational use only“).

Nové principy užívané k měření TK

Radiofrekvenční senzory

Radiofrekvenční senzory snímají pulzace kůže způsobené pulzací radiální (či jiné) tepny a vytváří z něj pulzní vlnu – z ní se poté pomocí speciálních algoritmů vypočítává tlak krve (2).

Propagace pulzové vlny

Pulse transit time (PPT) je doba nutná k propagaci pulzové vlny mezi dvěma místy v tepenném řečišti (Obr. 1). PPT můžeme určit za pomoci fotopletysmografie (PPG), impedanční kardiografie nebo EKG (viz níže). K určení tlaku lze použít pouze záznam z PPG (snímaných obvykle ze dvou míst řečiště, např. prst – prsten a zápěstí – hodinky, náramek), či je možné je kombinovat s dalším fyziologickým signálem získaným jinou metodou. Z toho se vyvinul tzv. multiparametrický přístup, který zahrnuje více signálů extrahovaných z EKG a fotopletysmografie, nebo PPG a fonokardiografu, nebo PPG a akcelerační fotopletysmografie apod. (Obr. 2),

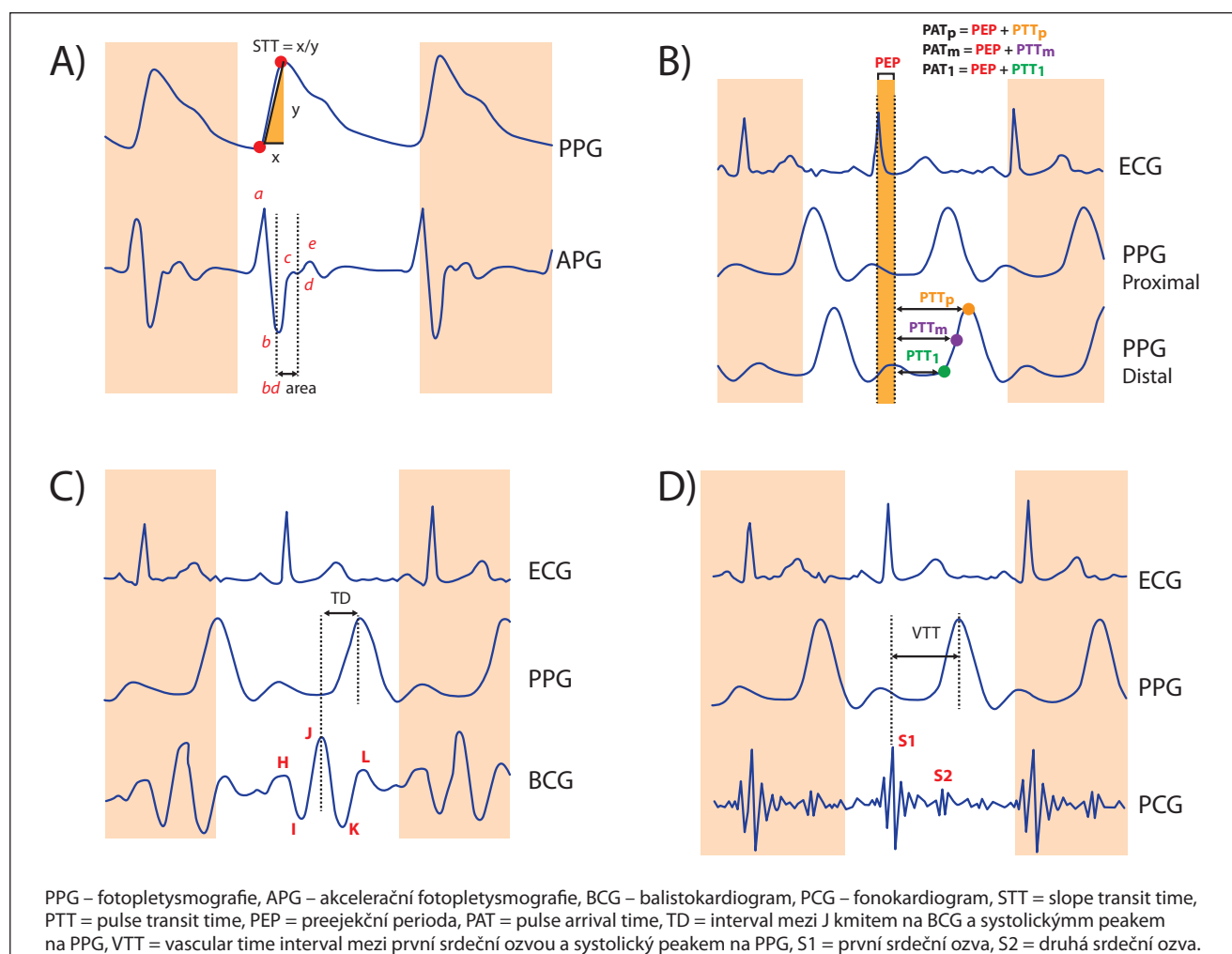
atd. Ke zpracování dat z těchto metod získaných se používají metody umělé inteligence jako jsou například neuro-nové sítě, metoda podpůrných vektorů a „random forest“.

Reflektanční pulzní oxymetrie

Je variantou fotopletysmografie používané v běžných oxymetrech. Na rozdíl od transmisní pulzní oxymetrie, jejíž použití je limitováno na ušní lalůček nebo konečky prstů, umožňuje reflektanční pulzní oxymetrie registraci v dalších místech jako čelo, předloktí, zápěstí apod. Nevýhodou je nižší intenzita získaného signálu a větší chybovost v případě posunu detektoru. U zdravých osob a standardních podmínek nebývá problém získat kvalitní signál, nicméně v případě periferní hypoperfúze je to takřka nemožné (některá onemocnění, nízká teplota okolí, apod.).

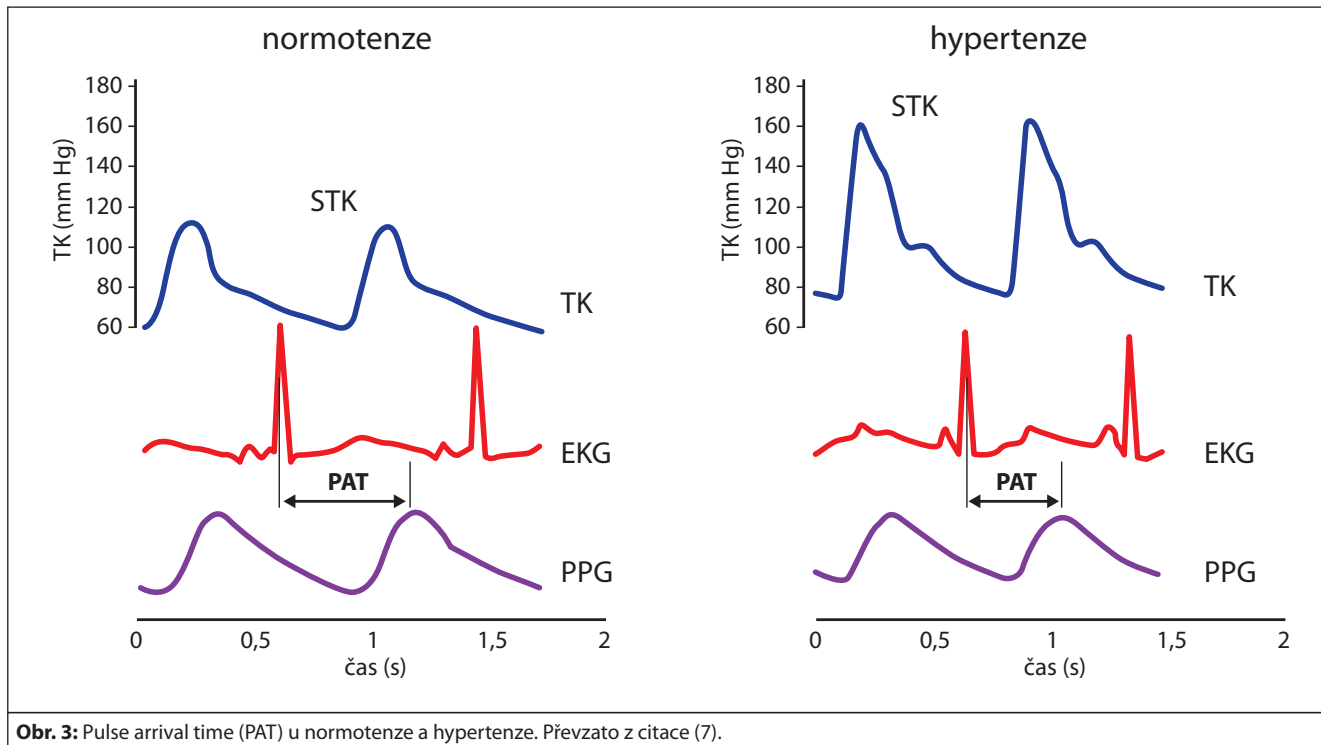
Impedanční kardiografie

Tato metoda využívá elektrickou vodivost krve k získání pulzových vln, sloužících k odhadu objemu krve v proximální a distální části tepenného řečiště. Na povrch těla se přiloží elektrody (podobné elektrodám k registraci EKG), a pomocí slabého vysokofrekvenčního proudu (1–5 mA) se měří rozdíl mezi nimi. Z toho lze odhadnout PPT. Nízká kvalita signálu bývá u obezných osob, kriticky nemocných, pacientů se srdečním selháním, osob s vadou mitrální či aortální chlopně (3).



Obr. 2: Princip stanovení TK pomocí PPG a dalších fyziologických signálů.

A) pomocí PPG a jejího derivátu, B) pomocí PPG a EKG, C) pomocí PPG a balistografie, D) pomocí PPG a fonokardiografie. Převzato z citace (7).



Obr. 3: Pulse arrival time (PAT) u normotenze a hypertenze. Převzato z citace (7).

Elektrokardiografie

Tato metoda umožňuje snímání časování elektrické aktivity srdce, která předchází tepennému pulzu. Doba mezi vrcholem kmitu R a začátkem pulzové vlny na periférii se označuje pulse arrival time (PAT). Je tedy sumou PPT a pre-ejekční periody (Obr. 1 a 3). Jak je vidět z Obr. 3, mezi PAT a krevním tlakem existuje inverzní vztah (čím vyšší TK, tím menší PAT).

V současnosti lze EKG registrovat pomocí miniaturních „smart-náplastí“ nebo jsou integrovány do chytrých telefonů, fitness náramků a oblečení.

Videopletysmografie

Videopletysmografie používá obyčejnou kameru k měření tepenných vln v kůži. Princip je stejný jako u reflektanční pulzní oxymetrie ale s externím (světlo v okolí) zdrojem světla. Okamžitý objem krve je registrován jako jemná změna barvy v každém pixelu obrázku. Proximální a distální signál může být snímán například z obličeje a ruky. Variantou je použití infračerveného termického detektoru.

Odhad krevního tlaku pouze z křivky EKG

Krevní tlak je určen kontraktilitou myokardu, intravazálním objemem krve a periferní cévní rezistencí. Dřívější práce ukázaly, že EKG může být použito k určení kontraktility myokardu (4) a tedy může být spojena s krevním tlakem. V roce 2020 byl publikován článek demonstrující možnost odhadu krevního tlaku (kontinuální hodnoty) z jednoho svodu EKG pomocí techniky „deep structured learning“ (jedna z forem umělé inteligence) (5). Tato technologie využila databáze obsahující údaje (EKG, fotopletysmografie, invazivně měřený TK) od pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče a EKG nemocných s arytmií. Dosažená přesnost splnila kritéria A Britské hypertenzní společnosti (6) pro systolický (STK) a střední arteriální tlak (MAP), korelační koeficient: STK 0,88, MAP 0,85, průměrná chyba $\pm$ směrodatná odchylka: STK $-0,11 \pm 9,99$ a MAP $-0,03 \pm 6,66$ mm Hg.

Pokud by se výsledky této práce potvrdily i v dalších studiích, mohla by to být elegantní cesta k monitoraci TK nejen na jednotkách intenzivní péče, ale také například při některých kardiologických zátěžových testech apod. Probíhá výzkum, který by umožnil registraci EKG například pomocí elektrod vsíťých do funkčního prádla, otevírá se tak možnost registrace EKG a TK například při tréninku.

Praxe

V současné době existuje celá řada přístrojů či aplikací umožňujících bezmanžetové měření TK. Většina z nich používá fotopletysmografii, event. fotopletysmografii + EKG (fonokardiogram, seismokardiogram). Ale může se využívat i oscilometrie. Mají podobu náramků (hodinek), prstových senzorů (prsteny), hrudních pásů, nátělníku, brýlí, pásek na paži, chytrých telefonů, apod. (7). Pro přenos signálu se nejčastěji používá Bluetooth a ZigBee. K upřesnění polohy a pohybu těla či jeho částí lze využít 3osové akcelerometry (8). Pro některé z nich je stále nutná kalibrace s měřením TK běžnou metodou, obvykle při 1. použití a poté pravidelně 1x měsíčně.

Příklady

- Měření TK pomocí chytrého telefonu – fotopletysmografie snímáná pomocí kamery telefonu a srdeční ozvy snímáné pomocí mikrofonu telefonu, aplikace Instant Blood Pressure. Během měření je telefon přiložen na levou polovinu hrudníku a ukazovák ruky na kameru telefonu. Průměrná odchylka a směrodatná odchylka ve validační studii zahrnující 85 jedinců (oproti oscilometricky měřenému TK) byla $12,4 \pm 10,5$ mm Hg pro STK a $10,1 \pm 8,1$ mm Hg pro DTK (9). Aplikace měřila nižší hodnoty TK u hypertoniků a naopak vyšší TK u osob s nižším TK.
- Měření TK pomocí chytrého telefonu – fotopletysmografie snímáná pomocí kamery telefonu a touch screen sensor – oscilometrie. Nutná kalibrace pomocí konvenčně měřeného TK (10). Správné používání učí

- aplikace (stačí 2–3 pokusy), poté byla dosažená průměrná chyba a směrodatná odchylka pro STK $3,3 \pm 8,8$ mm Hg (10).
- Měření TK pomocí chytrého telefonu – seismokardiografie + fotopletysmografie (11). Metoda využívá PPT. Pro získání údaje o ejekci krve do velkého oběhu používá akcelerometr zabudovaný do chytrého telefonu, snímá vibrace způsobené pohybem chlopní a krve (telefon je přitisknut na hrudník), distální pulzovou vlnu registruje pomocí PPG (prst přiložený na kameru telefonu).
 - Měření TK pomocí chytrého telefonu – 30vteřinové selfie video. Metoda využívá transdermální optické zobrazení (12), kdy kůže, melanin a hemoglobin odráží jiné vlnové délky světla. V jednotlivých částech obličeje je různá predominance inervace sympatickými vasodilatačními a vazokonstrikčními nervy. Po získání dat je vyfiltrována vlnová délka korespondující s hemoglobinem, z něj je sestrojena mapa prokrvení obličeje. Tato data jsou následně použita k výpočtu TK.
 - Měření TK pomocí náramku + prstového oxymetru – princip využívají propagaci pulzové vlny (13). Senzor na náramku registruje EKG, oxymetr pulzovou vlnu.
 - Měření pomocí brýlí – princip PPT (14). V rámečku brýlí jsou zabudovány 3 senzory PPG, které registrují pulzovou vlnu na třech různých místech (tepna na kořeni nosu, spánková tepna a okcipitální tepna za uchem).

- Měření pomocí hrudního pásu (15). Využívá princip PTT, registruje EKG, impedanční kardiogram a PPG.
- Měření pomocí přístroje držného v ruce (16). Tento přístroj drží jedinec oběma rukama, je registrováno EKG, pulzová vlna a saturace hemoglobinu kyslíkem pomocí PPG a tělesná teplota.
- Měření pomocí pásu na paži (17). Pás na paži registruje EKG a pulzovou vlnu pomocí PPG. K výpočtu STK je použit vztah mezi PTT a srdeční frekvencí.
- Měření pomocí náramku za použití principu registrace pulzové vlny pomocí radiofrekvenčních senzorů (2).

Závěr

Oblast měření TK se velmi intenzivně vyvíjí a především v oblasti bezmanžetových metod lze pozorovat obrovský pokrok a příslib do budoucnosti. Uvidíme, jak za několik let bude vypadat praxe. Nicméně je nutno upozornit, že v současnosti se z pohledu klinické medicíny jedná o experimentální metody, které pokud vůbec mají nějaké „validační studie“, tak se jedná pouze o srovnání hodnot TK u zdravých normotenzních jedinců. Žádná z těchto nových metod nemá validační studii u hyperteniků, či u jiné skupiny nemocných. Přesnost těchto metod není potvrzena a proto je nelze doporučit pro domácí měření TK, hodnoty TK pomocí nich získané nelze použít k úpravě léčby, či podle nich založit hodnocení klinického stavu.

LITERATURA

1. Arakawa T. Recent Research and Developing Trends of Wearable Sensors for Detecting Blood Pressure. *Sensors* (Basel). 2018;18(9):2772. doi: 10.3390/s18092772. PubMed PMID: 30142931; eng.
2. Johnson JE, Shay O, Kim C, et al. Wearable Millimeter-Wave Device for Contactless Measurement of Arterial Pulses. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*. 2019;13(6):1525-1534. doi: 10.1109/TBCAS.2019.2948581.
3. Mukkamala R, Fau - Hahn J-O, Hahn Jo Fau - Inan OT, Inan Ot Fau - Mestha LK, et al. Toward Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice. (1558-2531 (Electronic)). eng.
4. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nature Medicine*. 2019 2019/01/01;25(1):70-74. doi: 10.1038/s41591-018-0240-2.
5. Miao F, Wen B, Hu Z, et al. Continuous blood pressure measurement from one-channel electrocardiogram signal using deep-learning techniques. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2020 2020/08/01;108:101919. doi: https://doi.org/10.1016/j.artmed.2020.101919.
6. O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens*. 1993;11(suppl 2):S43-S62.
7. Elgendi M, Fletcher R, Liang Y, et al. The use of photoplethysmography for assessing hypertension. *NPJ digital medicine*. 2019;2:60. doi: 10.1038/s41746-019-0136-7. PubMed PMID: 31388564; PubMed Central PMCID: PMC6594942. eng.
8. Shaltis P. A wearable blood pressure sensor using oscillometric photoplethysmography and micro accelerometers. *Massachusetts Institute of Technology*; 2007.
9. Plante TB, Urrea B, MacFarlane ZT, et al. Validation of the Instant Blood Pressure Smartphone App. *JAMA internal medicine*. 2016;176(5):700-702. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0157.
10. Chandrasekhar A, Kim C-S, Naji M, et al. Smartphone-based blood pressure monitoring via the oscillometric finger-pressing method. *Science Translational Medicine*. 2018;10(431):eaap8674. doi: 10.1126/scitranslmed.aap8674.
11. Wang EJ, Zhu J, Jain M, et al. Seismo: Blood Pressure Monitoring using Built-in Smartphone Accelerometer and Camera. *CHI Conference on Human Factors in Computing systems*; Montreal QC, Canada 2018. p. 1-9.
12. Luo H, Yang D, Barszczyk A, et al. Smartphone-Based Blood Pressure Measurement Using Transdermal Optical Imaging Technology. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2019 Aug;12(8):e008857. doi: 10.1161/circimaging.119.008857. PubMed PMID: 31382766; eng.
13. Guo DG, Tay FEH, Xu L, et al., editors. Characterization and Fabrication of Novel Micromachined Electrode for BSN-Based Vital Signs Monitoring System. 2009 Sixth International Workshop on Wearable and Implantable Body Sensor Networks; 2009 3-5 June 2009.
14. Holz C, Wang E. Glabella: Continuously Sensing Blood Pressure Behavior using an Unobtrusive Wearable Device. *Proc ACM Inter Mobile Wearable Ubiquit Technol*. 2017;58.
15. Seeberg TM, Orr JG, Opsahl H, et al. A Novel Method for Continuous, Noninvasive, Cuff-Less Measurement of Blood Pressure: Evaluation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2017;64(7):1469-1478. doi: 10.1109/TBME.2016.2606538.
16. Munnoch R, Jiang P, editors. A personal medical device for multi-sensor, remote vital signs collection in the elderly. 2015 Science and Information Conference (SAI); 2015 28-30 July 2015.
17. Zhang Q, Zhou D, Zeng X. Highly wearable cuff-less blood pressure and heart rate monitoring with single-arm electrocardiogram and photoplethysmogram signals. *BioMedical Engineering Online*. 2017 2017/02/06;16(1):23. doi: 10.1186/s12938-017-0317-z.

Diagnostika a léčba hypertenze u mladých lidí

prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK Praha

Arteriální hypertenze je u pacientů středního a staršího věku velmi častá, je spojena s výrazně zvýšenou kardiovaskulární morbiditou i mortalitou a její léčba jednoznačně snižuje kardiovaskulární riziko. Naopak diagnostice a léčbě hypertenze u mladých lidí je věnována menší pozornost než v případě pacientů středního a staršího věku, neboť mají nižší výskyt hypertenze, menší celkové kardiovaskulární riziko, jsou méně léčeni a trvá delší dobu, než by se efektivita léčby projevila. Přesto se v posledních letech objevují práce, které se na tuto často opomíjenou skupinu hypertoniků zaměřily (*Hinton et al. 2020, Saladini and Palatini 2017*).

Definice mladých lidí

Mladý věk je ve většině studií nebo přehledných článků definován jako věk mezi 20.–40. rokem. Jedná se tedy o skupinu pacientů, kteří již nepatří do péče pediatri, ale často ještě nejsou sledováni praktickými nebo odbornými lékaři pro dospělé.

Definice hypertenze u mladých lidí

Podle Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) je hypertenze u mladých lidí definována, a to opakovaně od 16. roku života, stejně jako u starších hypertoniků, a to jako $TK \geq 140/90$ mm Hg.

Výskyt hypertenze mezi mladými lidmi

Prevalence hypertenze u mladých lidí se udává mezi 7–18 %, přičemž u mladých mužů je vždy cca 2x vyšší než u mladých žen (12–18 % oproti 7–12 %). Tento vyšší výskyt hypertenze u mladých mužů odpovídá vyššímu výskytu hypertenze u adolescentů než u adolescentek ve věku 13–18 let i podobně násobně vyššímu výskytu hypertenze u dospělých ve věku 40–60 let. Vyšší výskyt hypertenze u mužského pohlaví trvá od puberty až do menopauzy a velmi pravděpodobně tedy souvisí s hormonálními změnami mezi pohlavími v tomto období života.

Příčiny hypertenze u mladých lidí

Příčiny hypertenze mohou být, stejně jako u dětí či starších dospělých, sekundární nebo primární. U mladých dospělých jednoznačně převažuje primární hypertenze (cca 80 %), sekundárních formy jsou méně časté (cca 20 %), přičemž jsou častější u adolescentů a mladých dospělých do 30 let věku než u čtyřicátníků. Ze sekundárních forem jsou to nejčastější renální (zejména renoparenchymatózní, méně často renovaskulární) a endokrinní formy hypertenze.

Charakteristickými známkami sekundární hypertenze u mladých lidí bývají:

- jedinec mladší než 30 let bez dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů (např. obezity, diabetu)

- rezistentní hypertenze
- náhle vzniklá hypertenze nebo náhle zhoršená kontrola dosud dobře léčené hypertenze
- známky hypertenzního poškození cílových orgánů (např. hypertrofie levé komory)
- abnormální nález při fyzikálním vyšetření podezřelý ze sekundární formy hypertenze (např. otoky nebo šelest nad renální tepnou)

Primární hypertenze má své kořeny často v dětském věku, někdy dokonce i v prenatálním období (např. nižší porodní hmotnost, zejména ve spojení s nedonošeností, je spojena s vyšším výskytem hypertenze a kardiovaskulárních příhod v dospělosti, tzv. Barkerova hypotéza asociace nižšího počtu nefronů s kardiovaskulárním rizikem, *Barker et al. 2006*). Navíc bylo prokázáno, že relativní hodnota krevního tlaku (percentil) se z dětského věku „přenášá“ do dospělosti, tzn. děti a dospívající s vysokým normálním TK (prehypertenzi) mají velké riziko, že se stanou dospělými s prehypertenzi nebo dokonce s hypertenzí (tzv. tracking fenomén). Kromě prenatálních a endogenních – genetických vlivů mají význam v etiopatogenezi primární hypertenze i vlivy zevního prostředí – zejména strava, nadváha/obezita nebo nadměrný příjem soli.

Význam hypertenze u mladých lidí

Bylo opakovaně prokázáno v posledních letech, že hypertenze u dospívajících a mladých lidí je spojena s 2–3násobným rizikem úmrtí na cerebro- nebo kardiovaskulární příhodu nebo chronického selhání ledvin (*Sundström 2011, Leiba 2016*). Hypertenze u mladých lidí je tedy asociována, stejně jako u pacientů středního a staršího věku, se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou v jejím pozdějším průběhu.

U mladých lidí je diastolický TK těsněji asociován s pozdější kardiovaskulární morbiditou než systolický TK. U mladých lidí je však nejčastější formou hypertenze izolovaná systolická hypertenze (ISH), jejíž prognostický význam je dosud sporný.

U mladých lidí, na rozdíl od pacientů středního a staršího věku, chybí prospektivní intervenční studie, které by jednoznačně ukázaly, že jejich hypertenze je nejenže spojena s kardiovaskulárními příhodami a úmrtími, ale že i jejich léčba snižuje jejich kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

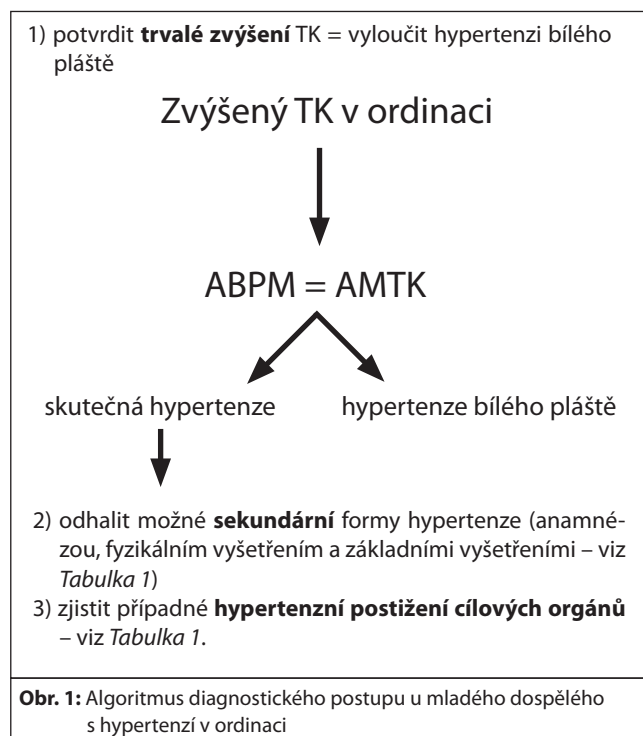
Klinické projevy

Hypertenze u mladých lidí může být asymptomatická (nejčastěji u dospívajících a mezi 20.–30. rokem života), kdy bývá nejčastěji nálezem při preventivních prohlídkách u praktického nebo závodního lékaře nebo náhodným nálezem např. při předoperačních vyšetřeních. U pacientů s těž-

kými formami hypertenze, zejména sekundárními, jsou klinické projevy častější, jedná se zejména o bolesti hlavy, epistaxi, únavu, poruchy potence nebo zvýšené pocení.

Jak vyšetřovat mladého hypertonika

Při vyšetřování mladého hypertonika musíme mít 3 hlavní cíle (Obr. 1):



- 1) Potvrdit trvalé zvýšení TK provedením 24hod. ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM – AMTK), neboť 30–40 % mladých lidí s hypertenzí v ambulanci má „hypertenzi bílého pláště“.
- 2) Odhalit možné sekundární formy hypertenze odebráním pečlivé anamnézy a provedením fyzikálního vyšetření a rutinních laboratorních a přístrojových vyšetření – viz Tabulka 1.
- 3) Zjistit případné **hypertenzní postižení cílových orgánů** (zejména hypertrofii levé komory srdeční – echokardiografií a hypertenzní poškození ledvin – mikroalbuminurií) – viz Tabulka 1.

Tabulka 1: Rutinní laboratorní a přístrojová vyšetření u mladého hypertonika ke zjištění příčiny hypertenze a možného hypertenzního poškození cílových orgánů

moč	moč chemicky a močový sediment Mikroalbuminurie
krev	elektrolyty v séru, kreatinin TSH, fT4
přístrojová vyšetření	echokardiografie při podezření na renální HT: ultrazvuk ledvin

Léčba mladého hypertonika

Na rozdíl od starších hypertoniků neexistují u mladších lidí žádné prospektivní intervenční studie, které by zjišťovaly, jestli antihypertenzní léčba snižuje, podobně jako u starších lidí, jejich kardiovaskulární morbiditu či mortalitu.

Avšak epidemiologická data ukazují na jednoznačnou souvislost mezi hypertenzí, resp. TK u mladých lidí a jejich pozdější kardiovaskulární morbiditou a mortalitou ve starším věku. Např. v aktuální CARDIA studii z letošního roku se prokázalo, že vzestup systolického TK o jednu standardní odchylku vedlo po 20 letech k vzestupu kardiovaskulárního rizika o 25 % (Yano et al. 2020). Tyto jednoznačné výsledky z observačních studií vedou hypertenziologické experty z celého světa k závěrům, že hypertenze u mladých lidí má být léčena podle podobných schémat jako hypertenze u starších. Experti se domnívají, že by bylo neetické a dokonce nesprávné čekat s léčbou mladého hypertonika desítky let až do stádia, kdy bude mít kardiovaskulární příhodu nebo zemře jenom proto, že dosud nebyly provedeny u mladých lidí intervenční studie.

Cílem léčby mladého hypertonika je

- 1) normalizace TK (< 140/90 mm Hg)
- 2) prevence vzniku nebo normalizace (regrese) již vzniklého hypertenzního poškození cílových orgánů

V případě sekundární hypertenze je vždy snaha o kauzální léčbu primární příčiny sekundární formy hypertenze (např. angioplastika stenózy renální arterie nebo odstranění adenomu produkujícího aldosteron).

Léčba hypertenze mladých lidí zahrnuje nefarmakologickou a farmakologickou léčbu.

1. Nefarmakologická léčba byla u mladých lidí účinná ve snížení TK, avšak musí být dlouhodobá, jinak její hypotenzní efekt po několika měsících vymizí (Hinton et al. 2020). Nefarmakologická léčba zahrnuje:

- redukci nadváhy/obezity
- příjem soli (sodíku) ve stravě dle doporučení pro obecnou populaci (pod 5 g soli/den)
- dostatek pravidelné fyzické aktivity

2. Farmakologická léčba

Pro farmakologickou léčbu mladých hypertoniků platí stejné jako pro celou antihypertenzní léčbu – nejsou žádné prospektivní intervenční studie, které by se na tuto věkovou skupinu hypertoniků zaměřovaly. Proto experti doporučují, aby se principy farmakologické léčby řídily podobnými principy jako léčba starších lidí. Nejnovější směrnice ESH z roku 2018 doporučují u lidí pod 55 let zahájit farmakologickou léčbou mladého hypertonika s primární hypertenzí jakýmkoliv lékem z 5 skupin antihypertenziv:

- ACE-inhibitory
- blokátory angiotenzinového receptoru
- kalciové blokátory
- beta-blokátory
- diuretika

Pokud se u mladého hypertonika odhalí sekundární – renoparenchymatózní hypertenze, jsou lékem první volby ACE-inhibitory nebo blokátory angiotenzinového receptoru pro své přídatné renoprotektivní (zpomalení progresu chronické renální insuficience) a antiproteinurické vlastnosti.

V případě odhalení sekundární formy hypertenze je doporučováno konzultovat pacienta nebo ho předat do odborné ambulance nefrologické, endokrinologické nebo kardiologické.

LITERATURA

Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Barker DJ, et al. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006 Dec;2(12):700-7.

Yano Y, Reis JP, Lewis CE, Sidney S, Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Navar AM, Peterson ED, Banks MP, Kanegae H, Gidding SS, Lofgren P, Lloyd-Jones DM. Yano Y, et al. Association of Blood Pressure Patterns in Young Adulthood With Cardiovascular Disease and Mortality in Middle Age. *JAMA Cardiol.* 2020 Jan 22;5(4):382-9.

Hinton TC, Adams ZH, Baker RP, Hope KA, Paton JFR, Hart EC, Nightingale AK. Investigation and Treatment of High Blood Pressure in Young People: Too Much Medicine or Appropriate Risk Reduction? *Hypertension.* 2020 Jan;75(1):16-22.

Leiba A, Twig G, Levine H, Goldberger N, Afek A, Shamsi A, Derazne E, Tzur D, Haklai Z, Kark JD. Hypertension in late adolescence and cardiovascular mortality in midlife: a cohort study of 2.3 million 16- to 19-year-old examinees. *Pediatr Nephrol.* 2016 Mar;31(3):485-92.

Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016 Oct;34(10):1887-920.

Palatini P, Rosei EA, Avolio A, Bilo G, Casiglia E, Ghiadoni L, Giannattasio C, Grassi G, Jelakovich B, Julius S, Mancia G, McEniery CM, O'Rourke MF, Parati G, Pauletto P, Pucci G, Saladini F, Strazzullo P, Tsoufis K, Wilkinson IB, Zanchetti A. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Jun;36(6):1222-1236.

Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ.* 2011 Feb 22;342:d643.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsoufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953-2041.

Primární aldosteronismus: Stručný přehled současných názorů na prevalenci a skrínink vycházející ze stanoviska pracovní skupiny ESH

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Úvod

Primární aldosteronismus (synonymum primární hyperaldosteronismus) (PA) je způsoben autonomní nadprodukcí aldosteronu a tvoří nejčastější formu sekundární/endokrinní hypertenze s prevalencí 5–10 % u osob s vysokým krevním tlakem. Díky často přítomné těžké hypertenzi se subklinickým orgánovým postižením přítomnost PA zvyšuje KV morbiditu a mortalitu. Diagnostické přístupy zahrnují skríninkové a konfirmační hormonální testy s následnými morfologickými vyšetřeními (CT nadledvin, katetrizace suprarenálních žil se separovanými hormonálními odběry) za účelem rozlišení mezi unilaterální a bilaterální nadprodukcí aldosteronu. Přes dříve publikovaná doporučení Endokrinologické společnosti z roku 2016 (1) zůstává PA často poddiagnostikován a proto neléčen. Mezi jednotlivými specializovanými centry existují navíc i některé rozdíly v diagnostickém a terapeutickém přístupu. Proto experti z Evropské společnosti pro hypertenzi (*European Society of Hypertension*) kriticky analyzovali dostupnou literaturu a připravují písemné stanovisko týkající se epidemiologie, diagnostiky, léčby a komplikací PA. Toto stanovisko, na kterém se podílel i autor tohoto textu, vyjde v brzké budoucnosti v časopise *Journal of Hypertension*. V následujících řádcích uvádíme modifikovaný stručný přehled tohoto stanoviska, týkající se výskytu a skríninku PA v klinické praxi.

Co je primární aldosteronismus?

PA, rovněž označován jako Connův syndrom, je patologická situace spojená s nadprodukcí aldosteronu. Autonomní nadprodukce tohoto mineralokortikoidu je nezávislá na příjmu soli, hladině draslíku a aktivitě systému renin-angiotenzin. Nadprodukce aldosteronu je proto minimálně ovlivnitelná přívodem soli, který za normálních okolností tlumí sekreci tohoto mineralokortikoidu. Zvýšená nadprodukce aldosteronu vede velmi často k hypertenzi a ke kardiovaskulárnímu a renálnímu postižení. Hypokalemie se u osob s PA vyskytuje u cca 50–60 % případů. Nejčastější formy PA tvoří unilaterální aldosteron-produkující adenom a bilaterální hyperaldosteronismus (idiopatický typ). Zdá se však, že existuje plynulý přechod mezi jasně asymetrickou a bilaterální formou hyperaldosteronismu. Vzácnější formy PA zahrnují familiární typy a velmi vzácně aldosteron-produkující karcinom.

Problémy diagnostiky a stanovení prevalence PA

Poměrně dlouhou dobu panovala představa o vzácném výskytu PA (2). V současnosti platí PA za nejčastější formu sekundární hypertenze.

Zatímco unilaterální formy PA (aldosterone-produkující adenom, APA, a unilaterální hyperplazie) jsou účinně léčeny adrenalektomií, bilaterální formy (idiopatický typ) jsou léčeny farmakologickou bloádou mineralokortikoidních receptorů (1). Dostupnost specifických účinných terapeutických přístupů v klinické praxi je velmi důležitá pro skríninkové přístupy s možností prevence zbytečných kardiovaskulárních a renálních komplikací.

V současné době je skrínink PA založen na stanovení poměru aldosteron/renin s případným následným konfirmačním testem u osob s vyšší pravděpodobností PA. Zdá se však, že existuje možnost postupného přechodu nízkoreninové hypertenze (*low-renin primary-essential*) do PA (3, 4). Nezdá se však, že by to bylo všeobecným pravidlem. V některých případech je obtížné odlišení nízkoreninové esenciální hypertenze od PA i po podrobném laboratorním vyšetření včetně konfirmačních testů. Jednoznačné potvrzení přítomnosti PA získáme tak pouze u pacientů, kteří splňují laboratorní kritéria biochemického/hormonálního vyléčení po adrenalektomii pro unilaterální nadprodukcí aldosteronu (5). Takovýchto operovaných pacientů je však pouze cca 30–50 %. U zbývajících se předpokládá bilaterální nadprodukce stejně jako u operovaných s trvající nadprodukcí aldosteronu a supresí reninu i po adrenalektomii. Klinická odpověď na podávání blokátorů mineralokortikoidních receptorů není specifická pro PA, neb je výrazně pozitivní i u celé řady osob s esenciální hypertenzí. Za definitivní potvrzení diagnózy jsou považovány konfirmační testy, ale problémem mohou být různá kritéria positivity (*cut-offs*), resp. přítomnost výsledků v šedé zóně (1). Všechny zmíněné diagnostické problémy mohou tak ve studiích prevalence PA vést k ovlivnění výsledků (6), resp. jejich heterogenitě.

Je jasné, že prevalence PA závisí na sledované populaci, jiná bude ve všeobecné populaci u neselektovaných hyperteniků a odlišná ve specializovaných centrech při vyšetření těžké či rezistentní hypertenze. Tyto faktory mohou vysvětlovat heterogenitu výsledků studií prevalence PA u hypertenze mezi jednotlivými autory (6, 7, 8). Nedávný systematický přehled našel velké rozdíly prevalence PA nejen v primár-

Tabulka 1: Doporučení pro skrínink PA	
Skupina pacientů	Doporučení
rezistentní či těžká hypertenze	ano
středně těžká hypertenze	ano
mírná hypertenze	sporný význam skríninku
hypertenze + hypokalemie	ano (jak spontánní, tak diuretiky indukovaná)
zvětšení nadledvin/y	ano
výskyt PA v rodině	ano – skrínink vhodný jen u mladších, přímých příbuzných
obstrukční spánková apnoe	ne
hypertenze + fibrilace síní	ano (v případě nejasné etiologie FS)
hypertenze mladších osob	sporné, nižší cut-off?

ní péči (3,2–12,7 %), ale i ve specializovaných centrech (1–30 %!) (6). V rozsáhlé prospektivní italské studii našli Rossi a spol. PA u 11,2 % vyšetřovaných osob (9). V nedávné holandské studii byla prevalence PA u nově diagnostikovaných hypertenzí v primární péči 2,6 % (8). Tato čísla jsou blízká naší nedávné studii provedené u neselektovaných pacientů zařazených do projektu MONICA, kde prevalence PA činila 2 % (10).

Jiná italská studie provedená u praktických lékařů u pacientů s déle trvající hypertenzí našla PA u 5,9 % (11). Vysoká prevalence PA je popisována rovněž u pacientů s rezistentní hypertenzí (17–23 %) (1). Tato vysoká čísla mohou souviset s diskutovanou hypotézou vývoje PA od normo-

tenzní fáze charakterizované nízkým reninem a minimálně zvýšeným aldosteronem s progresí do hypertenze s typickými biochemickými změnami (12). Ačkoliv skutečná čísla celosvětového výskytu PA nejsou jasná, je velmi pravděpodobné, že je PA jako závažné onemocnění významně poddiagnostikováno. Je tedy vhodné zvážit realizaci systematických skríninkových strategií pro PA.

Skrínink PA: vhodné skupiny pacientů

Současná mezinárodní guidelines (1) doporučují provádět skrínink PA u rezistentní či těžké hypertenze, podezření na familiární formu, hypertenze s hypokalemií, hypertenze se zvětšením nadledvin/y a hypertenzí se syndromem spánkové apnoe. Tento skrínink pochopitelně povede však k vyšším ekonomickým nákladům a je otázkou, zda je reálné ho provádět i v zemích s nižším ekonomickým standardem. Pracovní skupina pro endokrinní hypertenzi Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) chystá v brzké době vydání stanoviska (na kterém se podílel i autor tohoto textu) k diagnostice a léčbě PA. Uvádím z tohoto stanoviska v *Tabulce 1* modifikované doporučení pro skrínink PA, který je založen na zvýšené pravděpodobnosti výskytu PA u příslušné skupiny osob.

Závěr

PA je nejčastější formou sekundární hypertenze se zvýšenou KV morbiditou a mortalitou. Podrobná diagnostika PA není snadná a měla by být prováděna jen ve specializovaných centrech. I když současná data týkající se výskytu PA jsou heterogenní, je velmi pravděpodobné, že PA je v klinické praxi významně poddiagnostikována.

LITERATURA

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1889-1916.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-1834.
- Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident Hypertension: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167:630-641.
- Monticone S, Losano I, Tetti M, Buffolo F, Veglio F, Mulatero P. Diagnostic approach to low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89:385-396.
- Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:689-699.
- Kayser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2826-2835.
- Buffolo F, Monticone S, Burrello J, Tetti M, Veglio F, Williams TA et al. Is Primary Aldosteronism Still Largely Unrecognized? *Horm Metab Res* 2017; 49:908-914.
- Kayser SC, Deinum J, de Grauw WJ, Schalk BW, Bor HJ, Lenders JW et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2018; 68:e114-e22.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293-2300.
- Jiří Widimský, Jan Bruthans, Peter Wohlfahrt, Alena Krajčoviechová, Pavel Šulc, Aleš Linhart, Jan Filipovský, Věra Lánská & Renata Cífková Primary aldosteronism in a general population sample. The Czech post-MONICA study. *Blood Pressure* <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1723406>.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1811-1820.
- Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident Hypertension: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167:630-641.
- Mulatero P, Monticone S, Burrello J, Veglio F, Williams TA, Funder J. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens* 2016; 34:2253-2257.
- Rossi E, Perazzoli F, Negro A, Magnani A. Diagnostic rate of primary aldosteronism in Emilia-Romagna, Northern Italy, during 16 years (2000-2015). *J Hypertens* 2017; 35:1691-1697.

Feochromocytom a paragangliom – konsensus pracovní skupiny endokrinní hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi

prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

Feochromocytom a paragangliom (PPGL) jsou vzácné nádory vycházející z chromafinní tkáně dřeně nadledviny nebo sympatických či parasympatických ganglií. Je pro ně typická velmi rozdílná klinická prezentace včetně setrvalé nebo záchvatovité hypertenze. Jsou velmi vzácné – nedávná práce z Holandska ukázala roční incidenci feochromocytomu 0,49 případů a sympatického paragangliomu 0,11 případů na 100 000 obyvatel (1). Právě jejich vzácnost na jedné straně a velmi variabilní klinické projevy či příznaky (od zcela asymptomatických pacientů až po závažné, život ohrožující stavy) na druhé straně činí velmi obtížné vytvořit „tvrdá“ doporučení pro diagnostiku a léčbu těchto nádorů, neboť není možné provést „klasické“ randomizované studie, o které by se mohla opírat. I s ohledem na nové poznatky na poli PPGL bylo publikován konsensus pracovní skupiny endokrinní hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi (2). Jeho největším přínosem je především snaha o pokrytí klinického spektra PPGL, dále pak i shrnutí nových poznatků v diagnostice, genetice nebo u metastatického postižení. Nás může těšit, že ke spolupráci na tomto dokumentu jsme byli přizváni spolu s profesorem MUDr. Jiřím Widimským, CSc.

Ve srovnání s dřívějšími doporučeními (poslední bylo publikováno v roce 2014 Americkou endokrinologickou společností) je kladen velký důraz na klinickou prezentaci pacientů s PPGL. I dnes uniká časné diagnostice velké množství pacientů s klasickými záchvatovitými obtížemi (a naopak jsou vyšetřováni pacienti s typickými panickými atakami). Na tuto skutečnost může ukazovat výrazně stoupající procento pacientů s PPGL, u nichž byl nádor zjištěn nejdříve pomocí zobrazovacího vyšetření (CT, MR nebo i PET). Akutní nadbytek katecholaminů (vzniklý jak spontánně nebo vyvolaný například léky, nebo úvodem do anestezie) může být spojen s až život ohrožujícími projevy jako je infarkt myokardu, srdeční selhání až v podobě kardiogenního šoku nebo i život ohrožující arytmie. I u tohoto typu pacientů (pokud uvedený stav není vysvětlitelný jinou příčinou) je nutné na možnost PPGL pomyslet, neboť může dojít i k recidivě život ohrožujícího stavu. Situace může být složitější i v tom, že pacienti mohou být jinak zcela asymptomatictí a vyvolávající tumor může být relativně malý (např. 3 cm). Stejně tak bychom neměli zapomenout i na to, že PPGL může být také příčinou sekundárního diabetes mellitus a že se s PPGL můžeme setkat i u velmi obézních pacientů.

Základním diagnostickým nástrojem je při podezření na PPGL vyšetření metanefrinů – v plazmě nebo v moči. Tady zůstávají doporučení beze změny, tedy i to, že plazmatické metanefriny mají určitou přednost před močovými pro jejich lepší senzitivitu. Důležité je dbát také na okolnosti odběru – plazmatické by měly být odebírány ideálně vleže cca 15 minut po zavedení intravenózní kanyly jako prevence možnosti falešně pozitivních výsledků (v diferenciální diagnóze PPGL jsou především pacienti s panickými atakami). V zobrazovacích vyšetřeních je pravděpodobně nejdůležitější novinkou, že na feochromocytom nemusíme myslet u pacientů s náhodně zjištěným tumorem nadledviny s nativní denzitou nižší než 10 HU (3). Možnost paragangliomu je často opomíjena u pacientů s náhodným nálezem tumoru v retroperitoneu nebo v malé pánvi, byť tito pacienti mají i typické záchvatovité příznaky. V poslední době se již prakticky nesetkáme s feochromocytomy, které byly diagnostikovány až patologem. Pro sympatické paragangliomy to však neplatí – tito pacienti jsou k nám často odesíláni až právě na základě patologického nálezu. I tyto nádory mohou anesteziology překvapit jak náhlými změnami krevního tlaku při operaci, tak i závažnými pooperačními komplikacemi. V rámci stagingu PPGL bychom se měli řídit i novými doporučeními Evropské společnosti pro nukleární medicínu z roku 2019 – kromě pacientů s malými FEO (pod 4 cm) by se měli funkčnímu vyšetření podrobit všichni pacienti s PPGL (4). Dnes bychom měli dávat přednost vyšetřením založeným na PET – buď pomocí FDOPA nebo vyšetření cíleného na somatostatinové receptory. V přípravě pacienta na operaci či vedení vlastní operace zůstává vše při starém. K operaci by měl být pacient připraven pomocí alfablokátorů, pro operaci pak platí především nutnost kontinuální monitorace krevního tlaku. I pro přípravu k operaci existují kontroverzní názory – že vlastní hemodynamické monitorování a kvalita anesteziologické péče jsou mnohem důležitější než příprava alfablokátory (5). To podtrhuje nutnost soustředování těchto pacientů do center s velkou zkušeností – v tomto případě jak chirurgickou, tak i anesteziologickou. Farmakologická příprava alfablokátory nezbaví pacienta rizika výrazných peroperačních vzestupů hodnot krevního tlaku.

Pacienti by měli být po operaci dlouhodobě sledováni, ti s prokázanou zárodečnou mutací spojenou s výskytem PGL nebo se sympatickým paragangliomem pak doživotně.

Všem pacientům s PPGL by mělo být nabídnuto genetické

vyšetření, neboť na vzniku PPGL se mohou podílet mutace až 20 genů. Některé mutace jsou spojeny jednak s postižením dalších orgánů (např. syndrom *von Hippel-Lindau* nebo mnohočetné endokrinní neoplázie 2. typu) jiné pak s metastatickým postižením – typicky mutace B podjednotky mitochondriálního enzymu sukcinátdehydrogenázy. Dnes je molekulárně genetické vyšetření prováděno pomocí sekvenování nové generace, kdy je možné všechny geny vyšetřit najednou. Do budoucna není vyloučeno, že bude molekulárně genetické vyšetření prováděno nejdříve z tkáně tumoru a teprve následně bude doplněno již cílené vyšetření z krve pacienta k potvrzení, zda se jedná o somatickou nebo zárodečnou mutaci.

Bohužel se může PPGL vyskytovat v metastatické formě (přítomnost metastáz je jediným kritériem pro stanovení maligního onemocnění, z tohoto důvodu se tedy nepoužívá spojení maligní PPGL, ale metastatický PPGL). Zatím jediným kurativním zákrokem zůstává operační resekce. S ohledem na různý klinický průběh onemocnění u pacien-

tů s metastatickým PPGL je velmi obtížné najít optimální léčbu (= provedení randomizovaných studií) (6). Jistou nadějí pak slibuje terapeutické ozáření pomocí radiofarmak cílených na somatostatinové receptory (PRRT – *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*), která by mohla být i efektivnější než terapeutické MIBG (7). Chemoterapie pak mívá většinou omezený efekt.

Závěr

Stále zůstává nejdůležitější částí péče o pacienty s PPGL vůbec na tuto diagnózu pomyslet. PPGL totiž může být život ohrožujícím onemocněním. S ohledem na vzácnost PPGL a komplexnost péče je nutné, aby tito pacienti byli soustřeďováni do center s dostatečnou zkušeností a vybavením.

Práce byla podpořena grantem AZV ČR NV19-01-00083 a výzkumnými projekty Univerzity Karlovy PROGRES Q25 a Q28.

LITERATURA

1. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* 2018;51:68-73.
2. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1443-1456.
3. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2019;104:312-318.
4. Taieb D, Hicks RJ, Hindie E et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2112-2137.
5. Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ et al. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. *Br J Surg* 2020;107:e170-e178.
6. De Filpo G, Maggi M, Mannelli M, Canu L. Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: an overview. *J Endocrinol Invest* 2020.
7. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:718-727.

Nejčastější metabolické příčiny chronického srdečního selhání

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Chronické srdeční selhání (CHSS), jehož prevalence stále stoupá, je závažný zdravotní problém. I přes zlepšování diagnostiky a léčby je prognóza pacientů s CHSS stále špatná. Z metabolických příčin CHSS je nejčastější metabolický syndrom a diabetes mellitus, kde inzulinová rezistence hraje hlavní roli v poškození myokardu. Jsou popsány patologické procesy vedoucí k rozvoji diastolické dysfunkce neboli srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF). V prevenci CHSS se hledají prediktory vysokého rizika SS. U metabolických příčin CHSS by to mohla být vedle klasických rizikových faktorů pro aterosklerózu (především zvýšený LDL-chol, hypertenze, kouření, hyperglykémie) také zvýšená hladina TG, jak naznačují některé studie.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF), inzulinová rezistence, metabolismus myokardu, triglyceridy

Summary

Chronic Heart failure (CHF) is a big health problem and the prevalence is still expected to increase. Except of improving diagnostic procedures and treatment, the prognosis of CHF is still wrong. The most frequent metabolic causes of CHF are metabolic syndrome and diabetes mellitus, where insulin resistance plays the main role in the myocardium impairment. Pathological processes in patients with metabolic disturbances going to the development of diastolic dysfunction or Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) are described. In the prevention of CHF any predictors of high risk for myocardial dysfunction are needed. Besides of classic risk factors for atherosclerosis (LDL-cholesterol, hypertension, smoking, hyperglycemia) elevated TG level might be such predictor of metabolically caused heart failure, as some studies show.

Key words: chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), insulin resistance, myocardial metabolism, triglycerides

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) je v současné době závažný zdravotní problém, jehož prevalence výrazně narůstá s věkem, a předpokládá se, že se zlepšující se léčbou srdečních a jiných onemocnění a se zvyšujícím se průměrným věkem populace bude dále narůstat. Jedná se o různě definovaný komplexní syndrom charakterizovaný typickými symptomy a příznaky. Je způsobený strukturálními nebo funkčními poruchami srdce, které vedou ke snížení minutového objemu srdečního anebo ke zvýšení nitrosrdečních tlaků v klidu nebo při zátěži. Snížený výkon srdce aktivuje řadu neurohumorálních mechanismů: sympatoadrenální systém, renin-angiotenzin-aldosteronový systém, dochází k vyplavování vasopresinu (antidiuretického hormonu) a cytokinů. Ačkoli jsou tyto procesy zpočátku kompenzační, později vedou k zadržování tekutin a zkrácení života (1). Prevalence CHSS závisí na diagnostice a definici CHSS. Ve vyspělých populacích má CHSS 1–2 % dospělé populace, přičemž ve věku 70 let je to 10 %. Prognóza pacientů s CHSS je velmi špatná i přes stále se zlepšující farmakologickou léčbu. 12měsíční mortalita u hospitalizovaných pacientů je 17 % a u ambulantně léčených 7%. Polovina

nemocných s CHSS umírá do 5 let od diagnózy (2). V naší české části studie *Euro Heart Failure Survey* bylo vyšetřeno téměř 600 pacientů s CHSS přijímaných na kardiologické a interní kliniky v Plzni, Praze a Brně. Bylo zjištěno, že u 55 % pacientů s CHSS byla příčinou ischemická choroba srdeční (ICHS), ve 24 % se jednalo o arteriální hypertenzi bez ICHS, ve 12 % šlo o kardiomyopatie a zbytek měl různé příčiny. Nejvyšší úmrtnost byla během prvního roku (16,9 %), přičemž 14,4 % zemřelo během hospitalizace nebo do 12 týdnů po propuštění (3).

Příčiny CHSS jsou různé (*Tabulka 1*); stručně řečeno jakákoli choroba srdce může vyústit do srdečního selhání, ale existují i jiné zevní nebo genetické příčiny, které způsobí poruchu myokardu a jeho selhání. Např. metabolické příčiny, které mohou vzniknout na nutričním nebo hormonálním podkladu (*Tabulka 2*).

V prevenci CHSS je třeba odhalit asymptomatické stádium tohoto onemocnění a včas zjistit počínající poruchy struktury a funkce myokardu pomocí EKG, ECHO a dalších zo brazovacích metod, ale také za využití biomarkerů (např. natriuretické peptidy) a také pomocí metabolických poruch. Je známá celá řada nefarmakologických a farma-

Tabulka 1: Rozdíly mezi jednotlivými léčebnými strategiemi v kumulativních procentech příhod
1. Postižení myokardu
ICHs
toxiny
imunitní a zánětlivé
infiltrativní
metabolické
genetické
2. Abnormální volumová zátěž
chlopňové vady, změny struktury srdce
perikard
endokard
stimulace zvýšeného výkonu
volumová zátěž
3. Arytmie – tachy-, brady-kardie

kologických postupů, které oddalují rozvoj symptomatického srdečního selhání (zdravý životní styl, léčba arteriální hypertenze, inhibitory ACE u pacientů se sníženou ejekční frakcí (EF) levé komory, nová antidiabetika atd.) (1). Menší pozornost je celkově věnována metabolismu srdce a metabolickým rizikovým faktorům vedoucím nebo přispívajícím k rozvoji CHSS.

Základy metabolismu srdce

Pro srdce je nejvýznamnějším zdrojem ATP oxidace volných mastných kyselin (VMK), která poskytuje 50–70 % všech ATP potřebných pro kontrakci myokardu. V experimentálních i klinických studiích o patofyziologii SS se zkoumá celá řada látek, které se podílejí na dostatečné oxidaci MK, jako např. prohibitin 2, což je protein na vnitřní straně mitochondrií, který zřejmě reguluje oxidaci MK a jehož nedostatek přispívá k rozvoji SS (4). Myokard však dokáže při snížené oxidaci MK využít více glukózu, což je mechanismus využívaný více ve fetálním období, kdy je relativně větší přístup ke glukóze při menší dostupnosti kyslíku (5).

Chronické srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF) a inzulinová rezistence

Nejčastějším typem je srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF), přičemž se jedná o velmi heterogenní skupinu pacientů. Je známo, že u pacientů s arteriální hypertenzí nebo diabetem se rozvíjí nejprve HFpEF, avšak také obezita, sedavý způsob života, vyšší věk a ženské pohlaví představují rizika pro rozvoj HFpEF. Prognóza těchto pacientů je stejná jako u srdečního selhání se sníženou EF (HFrEF), avšak diagnostika je složitější a účinná léčba není ještě zcela vyřešená (1). Jedná se o poruchu relaxace myokardu v diastole, a proto se tento typ SS nazýval dříve diastolické SS. U pacientů v prediabetu nebo s metabolickým syndromem či u diabetiků 2. typu představuje inzulinová rezistence hlavní příčinu nedostatečného energetického zásobení myokardu. Tento energetický deficit je považován za hlavní patofyziologický mechanismus v rozvoji HFpEF (6).

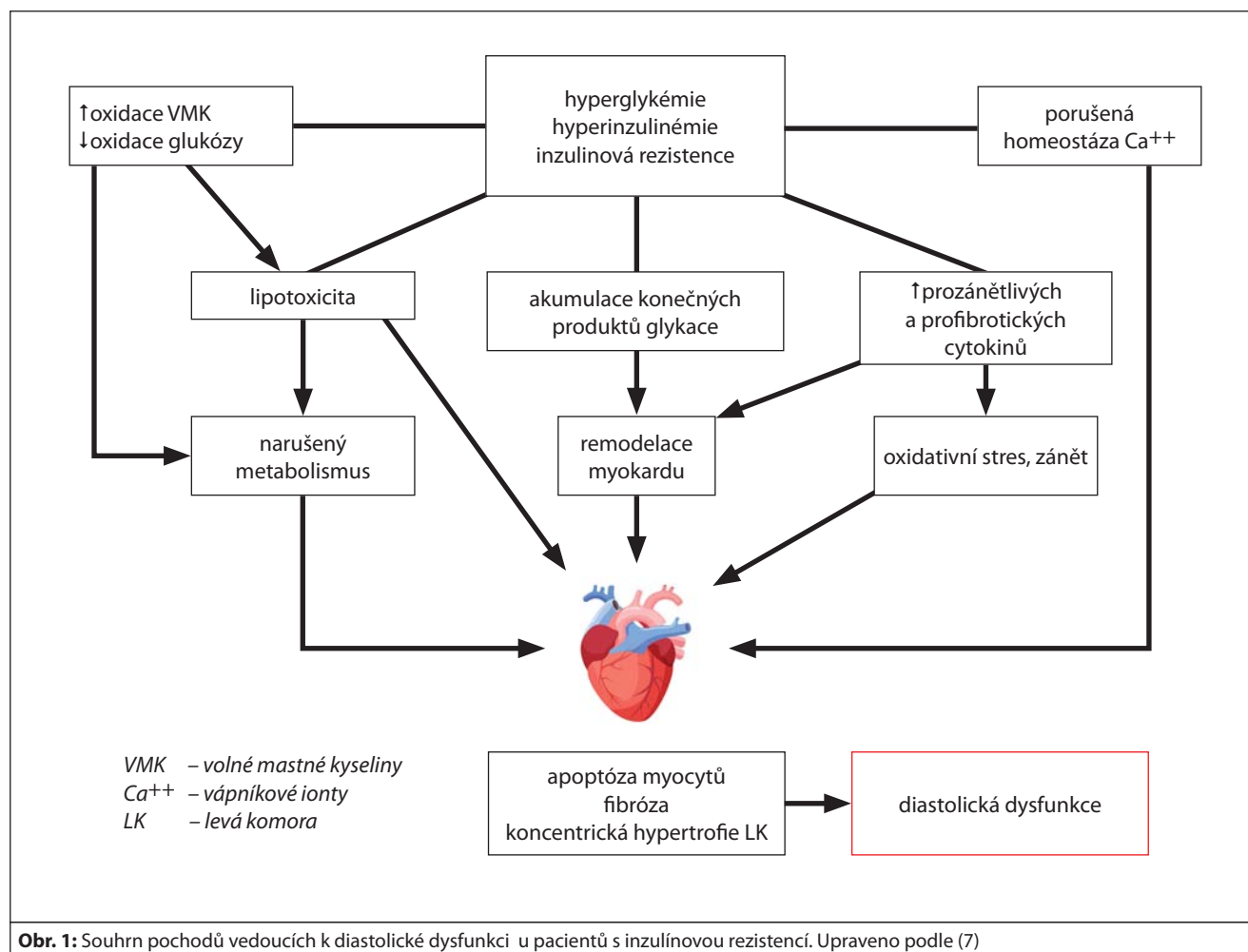
V myokardu pacientů s inzulinovou rezistencí je vysoká nabídka VMK, které vznikají lipolýzou stimulovanou hyperinzulinémií, která kompenzuje inzulinovou rezistenci.

Tabulka 2: Metabolické příčiny chronického srdečního selhání. Upraveno podle (1)
Hormonální
onemocnění štítné žlázy, příštítných tělísek
akromegalie
deficit růstového hormonu
Crohnova choroba
Addisonova choroba
diabetes
metabolický syndrom
feochromocytom
patologie související s těhotenstvím a porodem
Nutriční
deficit thiaminu
deficit L-karnitinu
deficit selenu
deficit železa
deficit fosfátů
deficit kalcia
malnutriční syndrom
obezita

Stoupá oxidace VMK, zatímco oxidace glukózy a pyruvátu klesá; tlumí ji mimo jiné i vysoká hladina VMK. Jedná se o Rendlův cyklus popsán již v 60. letech 20. století. Zvyšuje se tvorba ketolátů a může se rozvinout metabolická acidóza. Je narušena rovnováha kalciových iontů, které hrají krucální roli v kontrakci myokardu. V srdci se kumulují TG a ceramidy a jejich lipotoxicita vede ke zvýšené apoptóze srdečních buněk. Je-li přítomna i hyperglykémie, dochází k akumulaci kolagenu extracelulárně a glykace kolagenu snižuje jeho odbourávání. Postupně dochází k fibrotizaci srdečního svalu a k remodelaci levé komory srdeční. To vše vede k poruše diastolického plnění komor, snižuje se rychlost vedení vzruchu a snižuje se fibrilační práh (7). (Obr. 1).

Triglyceridy jako prediktor chronického srdečního selhání

V letošním roce se objevila americká práce, v níž je zaveden pojem *Cardiometabolic-based chronic disease* (8). Řadí se k nim nejen aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO), ale i fibrilace síní a srdeční selhání. U těchto chorob hrají hlavní roli tuková tkáň a porucha homeostázy glukózy, tedy obezita a diabetes 2. typu, jejichž prevalence narůstá na celém světě i u nás. Obezita především viscerálního typu, prediabetes a diabetes s inzulinovou rezistencí zvyšují nejen kardiovaskulární riziko, ale i riziko srdečního selhání. U obézních pacientů s inzulinovou rezistencí dochází k ukládání tukové tkáně do jater (nealkoholová steatóza, NAFLD *non-alcoholic fatty liver disease*), a preferenčně se tuk ukládá i do mediastinu a perikardiálně, jako tzv. epikardiální tuk. Pomocí magnetické rezonance však bylo zjištěno, že se tuková tkáň u obézních pacientů s inzulinovou rezistencí ukládá i do myokardu, takže dochází ke **steatóze srdce**, kde působí jeho dysfunkci (9). Je známo, že v játrech vede kumulace tuků k zánětu, nekróze až fibrotizaci neboli cirhóze, která představuje riziko pro hepatocelulární karcinom. Co se děje v myokardu není zatím zcela objasněno, ale



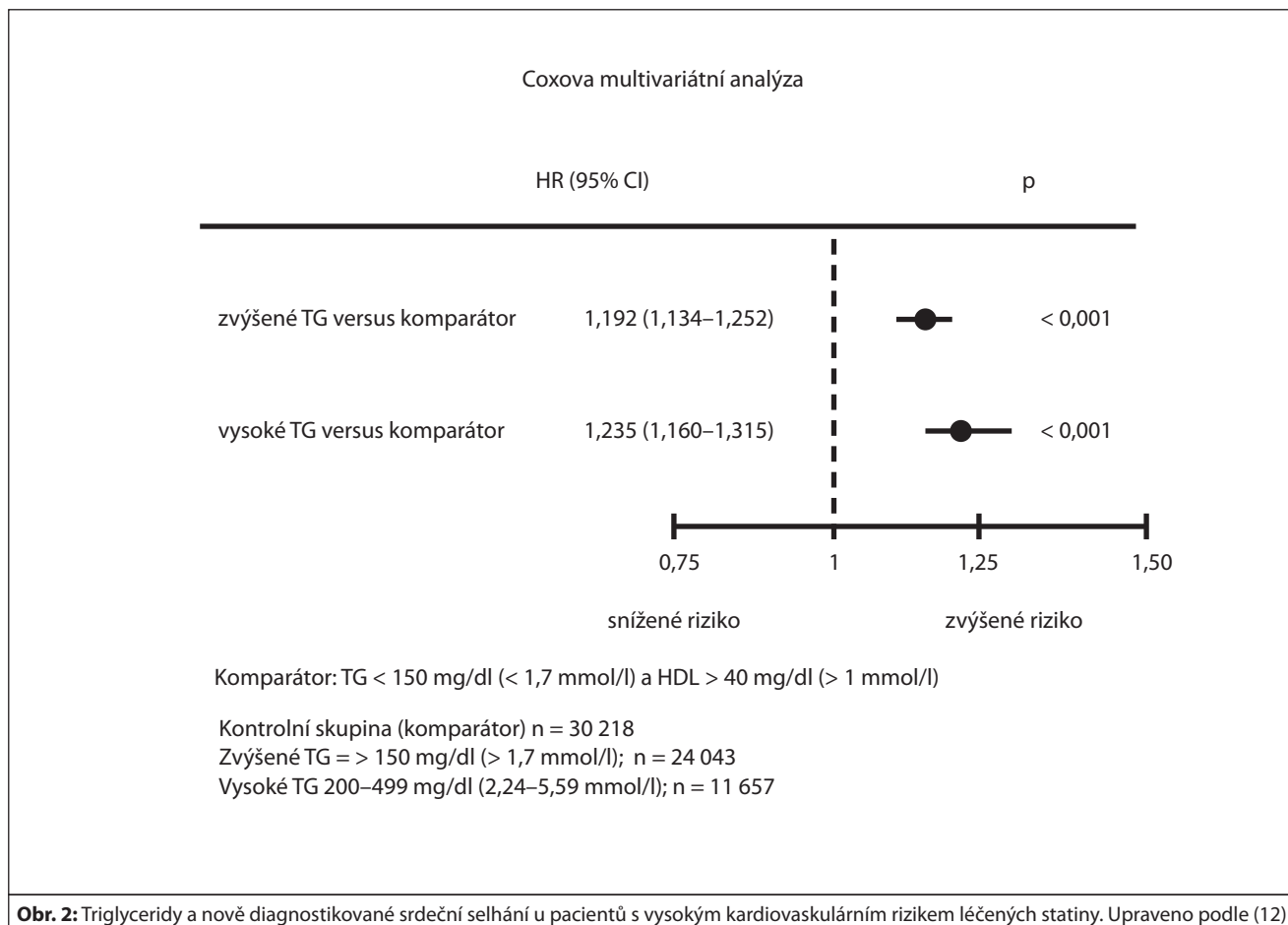
dá se předpokládat, že tato kumulace přispívá ke zhoršení diastolické a později i systolické funkce.

Viscerální obezitu nebo diabetes 2. typu často provází mírně zvýšené TG (2–7 mmol/l), které se často vyskytují s nižším HDL-cholesterolem pod názvem aterogenní dyslipidemie. O její aterogenitě se dnes již nepochybuje. Je spojena s výskytem malých denzních LDL částic, které jsou více aterogenní a s malými denzními HDL částicemi, které jsou méně protektivní. Postprandiálně dochází ke zvýšené tvorbě lipoproteinů bohatých na TG (VLDL – very low density lipoproteins). Z těchto částic vznikají remnantní částice (IDL intermediate density lipoprotein), které se dále nerozkládají a které obsahují vedle TG také cholesterol nazývaný „remnantní“ cholesterol. Tento cholesterol z remnantních částic je v pozitivní asociaci s koronárními příhodami, jak bylo popsáno v dánských epidemiologických studiích *Copenhagen General Population Study* a *Copenhagen City Heart Study* a v klinické studii s pacienty s ICHS *Copenhagen Ischemic Heart Disease Study*. V těchto studiích se zjišťoval remnantní cholesterol z nelačné plazmy odečtením HDL a LDL od celkového cholesterolu. Bylo zjištěno, že zvýšení nelačného remnantního cholesterolu o 1 mmol/l je v asociaci s 2,8 krát vyšším rizikem pro ICHS (10). Vyšší TG v nelačné plazmě proto autoři označili za marker nelačného remnantního cholesterolu, který se zdá být kauzálním faktorem pro aterosklerózu a ICHS.

Vyšší TG jsou v současné době označovány za marker reziduálního lipidového rizika a následně reziduálního kardiovaskulárního rizika, které přetrvává u pacientů léčených

statiny, kteří dosáhli cílových hodnot LDL-cholesterolu (tj. primárního cíle v léčbě dyslipidemií), ale TG zůstaly zvýšené. Již dříve byly zvýšené TG označovány za marker inzulinové rezistence resp. metabolického syndromu a zvýšeného kardiometabolického rizika (11).

V posledních letech se však objevují studie, které ukazují, že zvýšená hladina TG v plazmě je také prediktorem nově vzniklého srdečního selhání, jak popisuje např. P. Toth z USA. Analyzoval velkou americkou databázi pacientů (*Optum Research Database*), ze které vybral podle předem stanovených kritérií pacienty s velmi vysokým KV rizikem, kteří všichni byli léčeni statiny (téměř 45 tisíc), a podle hladin TG je rozdělil do tří skupin: dvě skupiny se zvýšenými TG (zvýšené TG nad 1,7 a vysoké TG 2,24–5,59 mmol/l) a kontrolní skupina srovnatelná v řadě parametrů s předchozími skupinami. Ve všech skupinách se jednalo o pacienty průměrného věku 63 let, z nichž polovina byly ženy, téměř v 80 % měly diabetes a v 80 % hypertenzi. Téměř třetina měla ASKVO. Výskyt nově diagnostikovaného SS bylo o 19 % vyšší ve skupině pacientů se zvýšenými TG a o 24 % ve skupině s vysokými TG oproti kontrolní skupině s normálními TG (Obr. 2) (12). Jedná se o „real-world“ analýzu, takže na jedné straně jde o velkou skupinu pacientů odrážející skutečnou klinickou praxi, na druhé straně nemusí být všechny informace o příhodách pacientů kompletní. Také zjištěné malé změny na velkém souboru mohou vyjít statisticky významně, ale může chybět klinická plauzibilita. Výsledky studie jsou však podobné jiným studiím konkrétně německé studii, ve které bylo zjištěno, že poměr TG



a HDL-cholesterolu je v asociaci s nově vzniklým SS (13). V dánské studii profesorky Varbo byly nelačné TG také označeny za marker SS (14).

Souvislost mezi TG a SS může být přímá nebo nepřímá anebo nejspíše obojí. Může jít o vysoké reziduální riziko, které se projeví prostřednictvím vysoce aterogenních malých denzních LDL částic nebo nedostatečně protektivních HDL částic anebo prostřednictvím remnantního cholesterolu, jak bylo obojí popsáno výše. Může tedy jít o ICHS, která v kombinaci s hypertenzí případně diabetickou kardiomyopatií vede nejčastěji k SS. Může však jít současně o přímé poškození myokardu u pacientů s inzulinovou rezistencí, která koreluje s epikardiálním ukládáním tukové tkáně a se srdeční steatózou a s přímou poruchou metabolismu v myokardu, tj. s nedostatkem energetického substrátu a negativními vlivy vysokých hladin VMK. V každém případě by bylo třeba provést randomizovanou prospektivní studii, která by sledovala vlivy hladiny TG na rozvoj a tíži SS a také vliv léčby zvýšených hladin TG na funkci myokardu. Teprve potom bychom mohli zjistit, zda zvýšené TG jsou nebo nejsou kauzálním rizikovým faktorem pro SS. V každém případě zvýšená hladina TG (nad 1,7 do 5 mmol/l) u pacientů s cílovou hodnotou LDL-cholesterolu, dosaženou léčbou statiny event. jinými hypolipidemiky, je známkou reziduálního vaskulárního rizika, které je třeba komplexně řešit: správnou kontrolou hyperglykémie, úpravou diety (snížením konzumace živočišných tuků a sladkostí), snížením konzumace alkoholických nápojů, případně redukcí hmotnosti a vždy také zanecháním kouření.

nou kontrolou hyperglykémie, úpravou diety (snížením konzumace živočišných tuků a sladkostí), snížením konzumace alkoholických nápojů, případně redukcí hmotnosti a vždy také zanecháním kouření.

Závěr

Nejčastější metabolickou příčinou pro vznik SS je porucha glukózového metabolismu, a to jak v prediabetu (hraniční lačná glykémie nebo porušená glukózová tolerance) tak u diabetiků. Přesto i u osob s inzulinovou rezistencí bez poruchy glukózového metabolismu dochází také ke změnám v metabolismu srdce (Randlův cyklus – upřednostnění oxidace VMK před oxidací glukózy) a následně ke vzniku energetického deficitu, který má za následek řadu patologických procesů postupně vedoucích k narušení funkce myokardu. Většina CHSS zahrnuje diastolickou dysfunkci (HFpEF). V současné době je velkým problémem CHSS, k jehož řešení potřebujeme nejen správné diagnostické mechanismy a účinnou léčbu, ale také preventivní postupy, tj. markery, které by nás upozornily na vysoké riziko vzniku SS. U metabolických příčin CHSS by to mohla být vedle klasických rizikových faktorů pro aterosklerózu (především zvýšený LDL-cholesterol, hypertenze, kouření, hyperglykémie) také zvýšená hladina TG, jak naznačují některé studie.

LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Europ J Heart Fail* (2016)18:891–975.
2. A. Mosterd, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure, *Heart* 93 (2007) 1137–1146.
3. Rosolova H, Cech J, Simon J, et al. Short to long term mortality of patients hospitalised with heart failure in the Czech Republic – a report from the EuroHeart Failure Survey. *Europ J Heart Fail* 2005;7:780-783.
4. Wu D, Jian Ch, Peng Q, et al. Prohibitin 2 deficiency impairs cardiac fatty acid oxidation and causes Heart failure. *Cell Death and Disease* 2020;11:181-196.
5. Depré C, Vanoverschelde J-LJ, Taeqtmeyer H. Glucose for the Heart. *Circulation* 1999;99:578-588.
6. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:407-416.
7. Aroor AR, Mandavia ChH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin* 2012;8:609-617.
8. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, et al. Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:525-238.
9. Bugianesi E, Gastaldelli A. Hepatic and cardiac steatosis: are they coupled? *Heart Fail Clin*. 2012;8(4):663-70.
10. Varbo SA, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Amer Coll Cardiol* 2013;61:427-436.
11. Abbasi F, Kohli P, Reaven GM, et al. Hypertriglyceridemia: A simple approach to identify insulin resistance and enhanced cardio-metabolic risk in patients with prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;120:156-161.
12. Toth PP, Philip S et al. Elevated triglycerides and high triglycerides are significant predictors of new heart failure diagnosis: a real – world analysis of high-risk statin-treated patients. *Vascular Health and Risk Management* 2019;15:533-538.
13. Yunke Z, Guoping L, Zhenyue C. Triglyceride-to- HDL-cholesterol ratio: predictive value for CHD severity lipoprotein cholesterol, and heart failure risk: and new-onset heart failure. *Herz* 2014;39: 105-110.
14. Varbo A, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, and heart failure risk: two cohort studies of 113 554 individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38: 464-472.

Adherence k doporučené léčbě u stabilizované ischemické choroby srdeční a nakolik mohou pomoci fixní kombinace?

prof. MUDr. Otto Mayer jr., CSc.

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn:

Adherence k předepsané farmakoterapii představuje jeden ze zcela základních činitelů dlouhodobé úspěšnosti léčby stabilizované ischemické choroby srdeční. Z několika málo dostupných možností představují fixní kombinace léčiv asi tu nejsnazší cestu, jak můžeme adherenci v klinické praxi alespoň částečně zlepšit.

Klíčová slova: farmakoterapie; sekundární prevence; vaskulární choroby

Summary:

Adherence to prescribed pharmacotherapy represents one of the most important determinants of therapeutic success in stable coronary heart disease. Among the few available possibilities, fixed combinations are probably the easiest way, how to at least partially improve adherence in clinical practice.

Keywords: pharmacotherapy; secondary prevention; vascular diseases

Adherence pacientů k předepsané medikaci představuje celkem nepřekvapivě jeden z základních faktorů nejen bezprostředního farmakodynamického účinku, ale hlavně i celkového dlouhodobého přínosu příslušné léčby ve smyslu redukce rizika budoucích rekurencí konkrétní choroby nebo jejích komplikací. Příčin non-adherence může být celá řada a i její závažnost se samozřejmě může pohybovat v poměrně širokém rozpětí. Ve zcela extrémním případě se může jednat o pacienty, kteří léčbu zcela záměrně a důsledně neberou, a to buď účelově (např. s cílem získat invalidní důchod, odškodnění od bývalého zaměstnavatele či v rámci duševní poruchy, obvykle typu těžké psychózy) nebo z důvodů vnitřního přesvědčení, že jim tato léčba neprospívá či jí vlastně nepotřebují (neboť si svou chorobu vlastně nepřipouštějí). K této skupině je možno asi ještě přiřadit pacienty neužívající léčbu z důvodu těžce alterovaného (duševního) stavu, chronického alkoholismu či jedince typu „casus socialis“. A v neposlední řadě na tuto stranu problému asi patří i ti, kteří léčbu neužívají z objektivního důvodu, typicky individuální nesnášenlivosti, ale bojí se tuto skutečnost sdělit předepisujícímu lékaři (který by třeba mohl jinak nalézt alternativu). S výjimkou naposledy jmenované situace je obvykle této skupině non-adherentních pacientů jen velmi obtížné pomoci (resp. většinou to reálně nejde). Pacientů, kteří jsou těžce non-adherentní z těchto vyjmenovaných specifických důvodů je ale naštěstí jen naprostá minorita. Opačným pólem a řádově častějším problémem je „nahodilá non-adherence“, kdy pacienti sice léčbu užívat chtějí, ale občas a náhodně zapomenou užít jednotlivou dávku chronické medikace (např. z důvodů zapomnitlivosti, pracovního vytížení, apod.). Někde mezi oběma těmito krajními po-

lohami jsou ještě další dvě důležité skupiny. V první řadě se jedná o ty, kteří si léčbu nemohou dovolit z ekonomických důvodů a tato příčina je vnímána jako nejdůležitější zdroj non-adherence nejen v chudších a zaostalejších zemích, ale i překvapivě v naopak velmi bohatých zemích s jinak nastaveným systémem zdravotní úhrady (typicky např. USA). Díky prakticky vše zahrnujícímu systému úhrady by se tato příčina non-adherence u nás naopak v ideálním případě nemusela vyskytovat vůbec a v situaci pacienta v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) lze náležitý standard vybavit prakticky s nulovou spoluúčastí z jeho strany. Do středové polohy mezi oběma póly non-adherence lze přiřadit i pacienty, kteří sice léčbu zprvu náležitě užívají, avšak s postupem času a obvykle při chybějících symptomech příslušné choroby jejich ochota postupně klesá až nakonec léčbu vysadí zcela. Tento problém je velmi typický právě v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) a základní nástroj, jak mu předcházet je důsledná edukace pacientů o cílech jejich léčby, s důkazem na fakt, že tato léčba je v každém případě doživotní (což není mnohdy v praxi zmiňováno, nespíše ve snaze pacienta hned zprvu „nevyděsit“).

Jak častý problém vlastně non-adherence představuje a jaká rizika s sebou u pacientů s ICHS přináší?

Dostupná data se mohou dosti zásadně lišit mezi populacemi, podle systému úhrady zdravotní péče, způsobu, jak byla non-adherence zjišťována a v neposlední řadě i mezi lékovými skupinami. Poměrně tristní jsou v tomto směru data, založená na severoamerických registrech. Ve studii v provincii Ontario zahrnující více než 22 000 osob po

akutním koronárním syndromu činila adherence k léčbě statinem po 2 letech léčby již jen 40,1 % (1), zatímco adherence k léčbě betablokátozem klesla za stejný čas v jiné studii k asi 55 % (2). V registru EFFECT (3) si po 4. měsíci od infarktu předepsané léky vůbec nevyzvedávalo 22 % pacientů (!), zatímco v jiné studii činila non-adherence k alespoň jednomu z předepsaných léků po 3 měsících od infarktu 28,3 % (4).

Díky systému takřka plné úhrady zdravotním pojištěním a (začasto kritizovanému) paternalistickému přístupu našeho zdravotnictví je u nás situace snad asi o něco lepší. Z českých dat studie EUROASPIRE V z let 2016–17 vyplývá, že mezi propuštěním z hospitalizace pro akutní koronární syndrom a kontrolním vyšetřením v rámci studie (v průměru ≈ 1 rok poté) přestalo užívat betablokátor jen 3,2 % pacientů, ACE inhibitor či sartan 7,9 %, statin 6,4 % a antiagregační či antikoagulační léčby 2,2 % vyšetřených osob (5). Tato velmi nízká čísla navíc v sobě zahrnují nejspíše i medicínsky odůvodnitelné případy ukončení léčby (individuální nesnášenlivost). Na druhé straně, nelze z nich soudit na nahodilou non-adherenci (o které bychom si neměli činit žádné iluze). Je také důležité zmínit fakt, že v průměru ≈ 51 % pacientů vyšetřených ve všech fázích projektu EUROASPIRE v České republice (1995–2017) nedosahovalo cílové hodnoty krevního tlaku $< 140/90$ mm Hg, resp. ≈ 39 % vykazovalo tepovou frekvenci ≥ 70 /min. Dost podobně v tomto kontextu vyznívá jiný průřezový průzkum z roku 2018, založený na 846 pacientech se stabilizovanou ICHS (6). Na jedné straně, preskribce základní farmakoterapie u stabilizovaných pacientů s ICHS je poměrně příznivá (antiagregancia/antitrombotika užívalo 99 % pacientů, hypolipidemika 86 %, betablokátoři 81 % a ACE inhibitor či sartan 62 %). Obdobně suboptimální však byla kontrola k doporučeným cílovým hodnotám, která například v případě krevního tlaku $< 140/90$ mm Hg činila jen asi 66 %. Lze celkem důvodně soudit, že tento negativní fenomén je výsledkem „spolupráce“ non-adherence a obecného poddávkování chronické léčby.

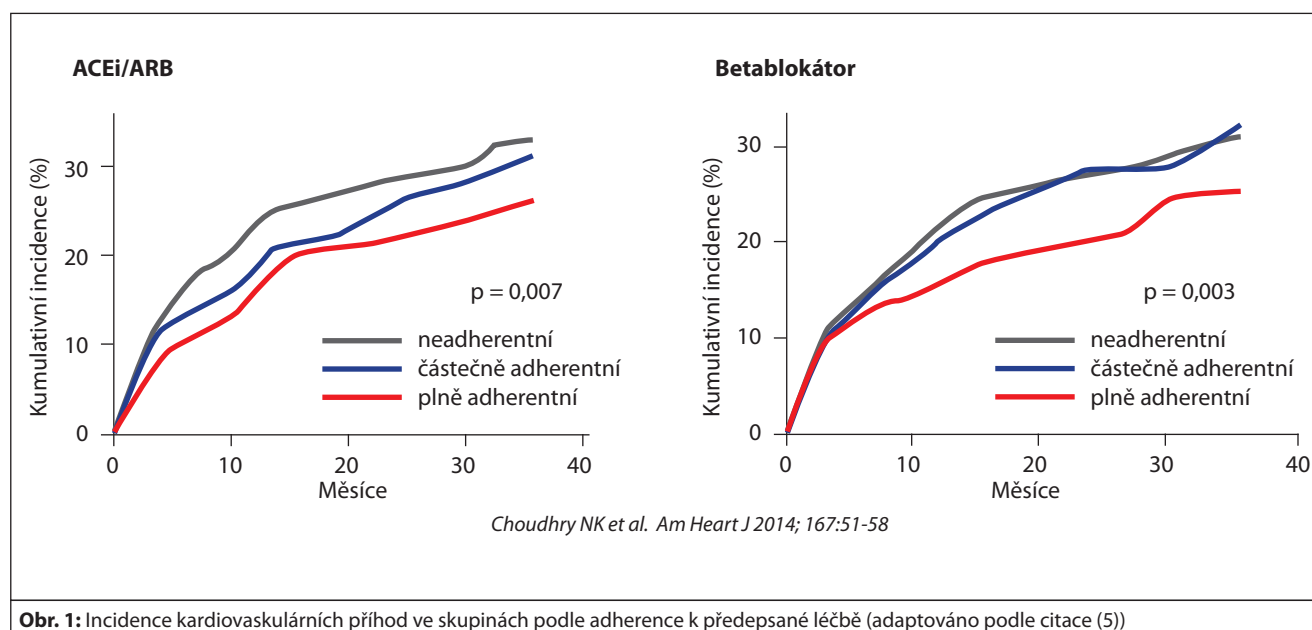
Kruciální otázkou zůstává, jaké zdravotní riziko s sebou non-adherence vlastně nese. Studie Choudhryho a kolegů (7) u 4 100 pacientů po infarktu myokardu prokázala, že ti,

kdo užíli přinejmenším 80 % předepsaných dávek základní medikace v sekundární prevenci (tj. ACE inhibitor či sartan, betablokátor a statin) vykazovali asi 35% redukci rizika velké kardiovaskulární příhody či revaskularizace, zatímco ti definovaní jako částečně adherentní (tj. s užíváním medikace v rozmezí 60–79 %) a non-adherentní (tj. s méně než 60 % užitím předepsané medikace) nevykazovali dlouhodobější benefit již prakticky žádný (viz Obr. 1). Meta-analýza z roku 2017 (8), realizovaná u více než 106 000 pacientů v sekundární prevenci ICHS prokázala, že náležitá adherence k tzv. evidence-based medikaci (tj. opět protidestičková léčba, betablokátoři, RAAS blokátory a statiny) je provázána asi 44% redukcí celkové mortality či 39% redukcí rizika re-infarktu či re-hospitalizace z jiné kardiovaskulární příčiny, při srovnání se špatnou či úplnou non-adherencí. Lze tedy konstatovat, že riziko non-adherence je vlastně srovnatelné s dopadem velkých kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Jak můžeme v praxi nejsnáze odhalit non-adherenci?

Jak je tomu obecně u všech problémů, prvním krokem k jeho řešení je stanovit si pořadí priorit a případnou intervenci směřovat tak, aby s nejmenším úsilím zasáhla co největší množství jedinců. V konkrétním případě non-adherence je tedy asi efektnější zaměřit se na případy „nahodilé non-adherence“, resp. se snažit aby k případům vynechání dávek docházelo v praxi co možná nejméně. Naopak vyhledávání jednotlivých případů těžké non-adherence (situací, kdy pacient léčbu neužívá vůbec, ač toto tvrdí) je na jedné straně extrémně obtížné a na druhé dosti „nevědčné“, neboť fakticky to na situaci pacienta mnoho nezmění. Snad určitý přínos lze přiznat maximálně za situace, kdy je non-adherence např. příčinou „pseudorezistentní hypertenze“ a takto předejdeme zbytečné zátěži zdravotnického systému při komplikovaném hledání neexistující příčiny sekundární hypertenze.

Za „zlatý standard“ v diagnostice non-adherence je považováno stanovení hladin příslušného léčiva či jeho metabolitu, ale pro skutečnou klinickou praxi (jak již tomu u „zlatých standardů“ ostatně obvykle bývá) se příliš nehodí. Jistě, nulová plasmatická hladina konkrétního léčiva



Obr. 1: Incidence kardiovaskulárních příhod ve skupinách podle adherence k předepsané léčbě (adaptováno podle citace (5))

celkem spolehlivě indikuje, že pacient nejspíše tuto léčbu neužívá (ač tak tvrdí). Moderní analytické metodiky typu kapalinové chromatografie s detekcí pomocí hmotnostní spektrometrie umožňují kvantifikovat mnoho analytů paralelně a za celkem přijatelnou cenu, jejich dostupnost pro běžného klinického lékaře mimo velká zdravotnická zařízení je ale spíše teorií. Navíc, i takto sofistikovaná technologie výrazně omezuje svou výpovědní hodnotu, pokud detekuje jen nestandardně nízké hladiny příslušného léčiva. K interpretaci pak potřebujeme poměrně složitý a mnohdy spíše nespolehlivý farmakokinetický model, a hlavně kromě špatné adherence se zde alternativně mohou projevit i další příčiny (např. léková interakce, primárně substandardní léková forma, individuálně porušené vstřebávání či biotransformace léčiva, atd.)

Jinou alternativou k detekci non-adherence může být sledování farmakodynamické odpovědi, konzistentní s efektem příslušného léčiva po kontrolovaném podání (tj. v ambulanci pod dohledem zdravotníka). Pokud je kontrolované podání léčiva následováno očekávatelnou léčebnou odpovědí (např. poklesem tlaku či tepové frekvence), zatímco při běžném užívání nikoli, je dosti nasnadě, že pacient léčbu chronicky neužívá, tak jak by měl. Tento přístup ale vyžaduje poměrně složitou organizaci a hlavně je použitelným jen pro několik málo lékových skupin (typicky antihipertenziva nebo antikoagulantia).

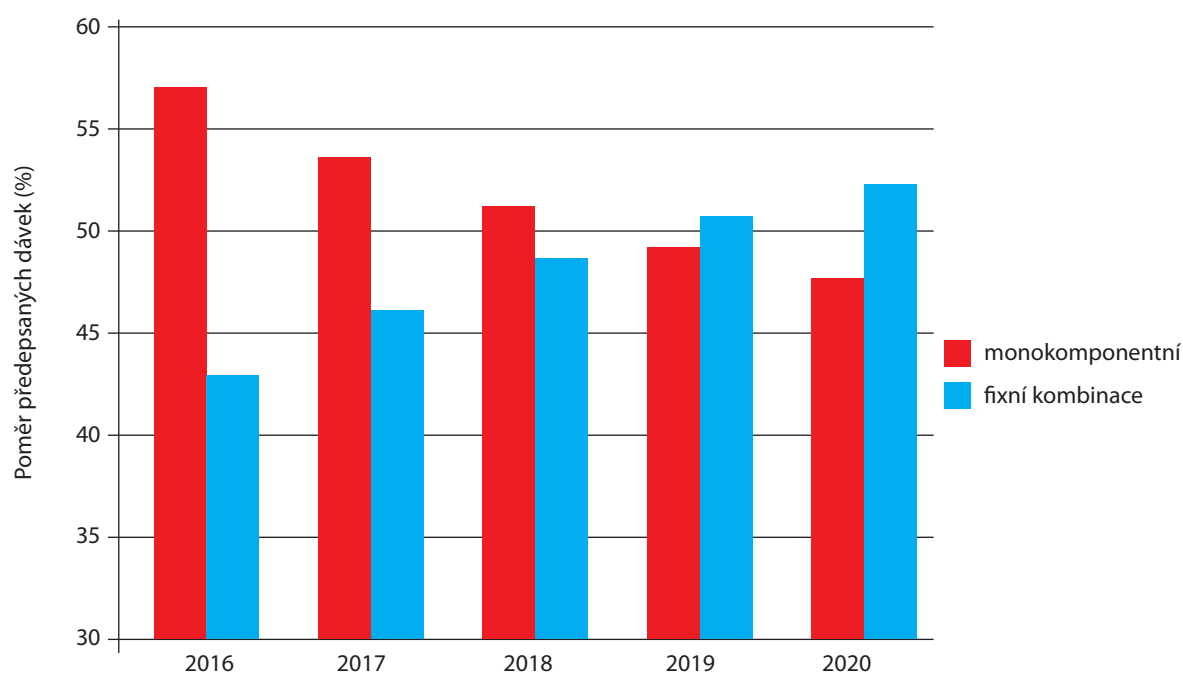
Pravděpodobně nejpraktičtější metodou k zjištění „nahodilé non-adherence“ asi zůstává tedy ta nejjednodušší, tj. udržovat si alespoň základní přehled o množství předepsaných tablet a porovnávat ho s množstvím, které má pacienta v době další preskripce ještě k dispozici (hodně může v tomto případě pomoci, když si pacient nosí s sebou na pravidelné ambulantní návštěvy seznam s počty tablet, které mu ještě doma zbývají). V aktuální době by také již měl být ve funkci (alespoň dle vyjádření relevantních autorit) tzv. lékový záznam v centrálním úložišti, který by nám měl umožnit přesně zjistit, jaké množství si pacient přesně

v lékárně vyzvedl, a pokud je zde zřetelná disproporce mezi počtem dnů, které od poslední návštěvy uběhly, je jasné, že pacient si léky nevyzvedává a je tedy non-adherentní. V ideálním světě by tato funkce mohla být již implementována do příslušného infomačního systému, ve kterém dnes již pravděpodobně všichni recepty vystavujeme (což autor dává „zdarma“ k dispozici jako podnět pro vývojáře těchto aplikací). Samozřejmě, touto metodou neodhalíme pacienta, který léčbu zcela úmyslně neužívá a v lékárně si ji přesto vyzvedává. Počet takových jedinců ale asi bude spíše zanedbatelný a navíc (jak již bylo řečeno), tomuto typu pacienta asi prakticky pomoci nelze (tudíž není přínosné věnovat zásadnější úsilí jejich identifikaci).

Jak můžeme v praxi zlepšit adherenci pacientů?

Prvním krokem je bezpochyby důsledná edukace pacientů, kteří by měli nejen znát důvody proč léčbu užívají (tj. např. snížení tlaku), ale také akceptovat dlouhodobý cíl této léčby (např. snížení rizika budoucí vaskulární příhody) a čemu se tedy vystavují v případě, že léčbu užívat přestanou. I případné mírné nežádoucí účinky, které se v časové souvislosti s léčbou vyskytnou, je třeba stavět do kontextu rizika, jakému se vystavují v případě jejího neužívání (a neměly by vést k automatickému ukončení medikace, která třeba vůbec nemusí mít alternativu).

Až překvapivě častým zdrojem „nahodilé non-adherence“ může být složitost individuálního léčebného schématu a měla by tedy zde být snaha léčbu co nejvíce pro pacienta zjednodušit. Klíčovou roli mohou sehrát tzv. fixní kombinace léčiv. Za modelový příklad lze v tomto případě použít sekundární prevenci ICHS a v menší míře toto platí i pro léčbu stabilizovaného chronického srdečního selhávání. V obou těchto případech je léčba vysoce „protokolizovaná“ a měla by být (alespoň teoreticky) vedená tak, aby pacient v podstatě paušálně užíval maximální tolerované dávky vybraných léčiv. Je to zejména čtveřice lékových skupin aspirin, statin, ACE inhibitor či sartan a betablokátor, kterou



Obr. 2: Změny poměru preskripce ACE inhibitorů v monokomponentní lékové formě a fixní kombinaci (IMS data)

dle dostupných dat v ČR užívá asi 60 % pacientů po infarktu myokardu (5). I pokud vezmeme v úvahu možnou individuální intoleranci některé z těchto 4 lékových skupin (např. z důvodů tepové frekvence či krevního tlaku), tato proporce by se asi mohla pohybovat výše (lze odhadnout že jistě přes 80 %). Opět v ideálním světě bychom up-titraci těchto léčiv pravděpodobně provedli pomocí volné kombinace, zatímco finální léčbu pak „shromáždili“ v jedné jediné tabletě (tzv. polypill), což je ale prozatím jen „hudba budoucnosti“. Přestože např. počet dostupných fixních kombinací antihypertenzí se v ČR pohybuje již kolem 250, fakticky jediné co se blíží výše popsanému konceptu polypillu pro sekundární prevenci ICHS je fixní kombinace ACE-inhibitoru s betablokátozem (perindopril plus bisoprolol, COSYREL®); tedy pokud nepočítáme jednu prakticky nepředepisovanou kombinaci aspirinu s metoprololem. Pro kombinaci ACE-inhibitoru s betablokátozem máme také k dispozici důkaz jejího dlouhodobého přínosu, a to podobě subanalýzy ze studie EUROPA (9). Léčba kombinací perindopril plus bisoprolol byla spojena s asi 24% signifikantním poklesem rizika velké kardiovaskulární příhody, resp. s 45% redukcí rizika hospitalizace pro srdeční selhání, a to při srovnání s monoterapií bisoprololem.

Ochota českých lékařů předepisovat fixní kombinace je již nyní poměrně vysoká a navíc dále postupně narůstá. Jak vyplývá z dat o preskripci z databáze IMS, zatímco v roce 2016 se např. poměr předepsaných dávek libovolného ACE inhibitoru v monokomponentní formě a fixní kombinaci pohyboval v poměru cca 57:43 (ve prospěch monokomponentních lékových forem), relativní zastoupení fixních kombinací postupně narůstalo a počínaje rokem 2019 se jich předepíše dokonce více než těch monokomponentních (Obr. 2). Speciálně pro výše zmíněnou fixní kombinaci perindopril+bisoprolol situace ale není zdaleka tak optimální, neboť se jí předepsalo jen asi 6,5 % při srovnání s perindopilem v monokomponentní formě či asi 6 % při srovnání s monokomponentním bisoprololem (zdroj: *IMS data 5/2020*). Pokud vezmeme v úvahu potenciál, který v sobě tato kombinace skrývá (9), je to asi poměrně málo (což je škoda!). Takto řadově nižší poměr je dán zřejmě především širší indikací. Obecně se kombinace ACE inhibitorů předepisují z největší části v léčbě hypertenze, zatím kombinace ACE inhibitor plus betablokátor své místo nejvíce nachází v daleko užší skupině sekundární prevenci ICHS či při srdečním selhání. Lze ale spekulovat i o vlivu dalšího fenoménu. V praxi se velmi často stává, že léčba doporučená tzv. z vyššího pracoviště (v konkrétním případě obvykle z kardiologického lůžkového oddělení, kde byl pacient v rámci infarktu hospitalizován) je až „nezdravě“ respektována a v dlouhodobé ambulantní péči již nejsou činěny žádné pokusy o její další úpravu (např. naše data z výše zmíněné studie EUROASPIRE ukázala např., že up-titrace hypolipidemické léčby v ambulantní péči po infarktu proběhla jen u ≈ 7 % pacientů). Je třeba si uvědomit, že léčba má být obecně upravena především na základě zdravotních ukazatelů pacientů v chronickém stabilizovaném stádiu (při běžném stupni zátěže, funkčním stagingu dané choroby, ...) a nikoliv za obecně nestandardní situace během hospitalizace.

Kromě důvodného předpokladu, že fixní kombinace jsou pro pacienta již z podstaty pohodlnější alternativou než kombinace volné, musíme také hledat objektivní důkazy

o jejich přínosu. Dnes již klasická meta-analýza Gupty a kolegů (10) z roku 2010 prokázala, že adherence je u fixních kombinací antihypertenzí asi o 20 % vyšší, než je tomu u kombinací volných. Tento výsledek pak znovu replikovala novější podobná meta-analýza z roku 2018 (11). Podobné důkazy máme pro lepší fixní kombinace antidiabetik, pro které byla prokázána optimálnější kontrola glukozového metabolismu, než tomu bylo v případě kombinace monokomponentních antidiabetik (12). Fixní kombinace v tomto případě tedy vykazovala dokonce i superiorní farmakodynamický efekt. Ještě vyšší úroveň důkazu přinesla v tomto směru studie Simonse a kolegů, která prokázala na souboru více než 12 000 pacientů nejen lepší adherenci k fixní kombinaci antihypertenzí (perindopril plus amlodipin), ale dokonce i určitý benefit ve smyslu nižší mortality (adjustované relativní riziko úmrtí bylo ve skupině s volnými kombinacemi obou antihypertenzí asi o 83 % vyšší) (13).

Vlastnosti zmíněné fixní kombinace ACE inhibitor plus betablokátor v sekundární prevenci sledovala studie Korennové a kolegů (14) u celkem 1 004 pacientů po koronární revaskularizaci. V této prospektivní studii byli pacienti zprvu léčeni volnou kombinací libovolného ACE inhibitoru plus betablokátoru a po 4 týdnech byla skupina pacientů nedosahující cílové hodnoty TK převedena na fixní kombinaci těchto lékových skupin. Již po dalších 4 týdnech léčby fixní kombinací více než 95 % dosáhlo cílové hodnoty tepové frekvence a 92 % cílové hodnoty krevního tlaku, zatímco po další up-titraci dávky do 12 týdne léčby dosáhli cílové hodnoty obou parametrů údajně všichni (!) sledovaní pacienti.

Jaký je teoretický preskripční potenciál fixní kombinace ACE inhibitor a betablokátor v sekundární prevenci v reálné praxi, lze hrubě odhadnout např. opět na základě našich dat z projektu EUROASPIRE (5). V rámci studií EUROASPIRE III-V bylo vyšetřeno celkem 1 388 pacientů po infarktu myokardu a/nebo koronární revaskularizaci, z nichž 78,2 % bylo léčeno ACE inhibitorem, 85,2 % betablokátozem a 68 % oběma těmito lékovými skupinami. Na základě hodnot individuálních hodnot krevního tlaku a tepové frekvence lze ale ještě dovodit, že po eventuální eskalaci léčby (tj. tak aby se dosáhlo důslednější kontroly těchto faktorů k cílové hodnotě) tyto poměry mohly stoupnout asi 83 % pro ACE inhibitor, 91 % pro betablokátor a asi 77 % pro obě tyto lékové skupiny současně u jednoho pacienta (což je tedy zároveň teoretický potenciál zmíněné fixní kombinace).

Závěry pro praxi

Celkově je tedy možno konstatovat, že non-adherence k předepsané léčbě představuje poměrně zásadní medicínsko-organizační problém, a pokud se zaměříme na speciální skupinu pacientů v sekundární prevenci ICHS, v nezanebatelné míře spojený i s třeba rizikem fatální recidivy kardiovaskulární příhody (totéž samozřejmě platí i pro řadu dalších medicínských situací). Alespoň základní úvaha nad adherencí pacienta k chronické medikaci (např. na základě počtu předepsaných tablet) by měla být rutinní součástí ambulantní péče a stejně tak každá ambulantní návštěva by měla obsahovat zcela jednoduchý dotaz v tomto směru (např. v podobě věty „... a léky berete pravidelně?“). Máme také celkem přesvědčivé důkazy, fixní kombinace zvyšují přínos ve smyslu adherence pacientů, a to i včetně následného příznivého dopadu na jejich zdraví. A zacílíme-li opět na sekundární prevenci ICHS, své místo zde asi v nezane-

dbatelné míře nalezne fixní kombinace perindopril plus bisoprolol (COSYREL®). Fixní kombinace mají samozřejmě i své určité nevýhody (asi nejvýznamnější je, že v případě non-adherence pacient náhle neužívá více preparátů najednou), ale jak se zdá, pozitiva oproti volným kombinacím objektivně převažují. V neposlední řadě je také nutno zdůraznit, že

optimalizace léčby k dosažení jejího maximálního potenciálu (tj. up-titrace k maximální tolerované dávce, racionalizace do podoby fixní kombinace, atd.) má proběhnout právě v dlouhodobé ambulantní péči u stabilizovaných pacientů a doporučenou skladbou farmakoterapie v době propuštění z hospitalizace celý příběh rozhodně nekončí.

LITERATURA

1. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *Jama*. 2002 Jul 24-31;288(4):462-7.
2. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, et al. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2008 Feb;23(2):115-21.
3. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1028-36.
4. Melloni C, Alexander KP, Ou FS, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2009 Jul 15;104(2):175-81.
5. Mayer O, Bruthans J, Rychecká M. Změny úrovně sekundární prevence ischemické choroby srdeční mezi lety 1995 a 2017. *Vnitř Lek*. 2018;64:1190-1199.
6. Hradec J. Klinické charakteristiky a farmakoterapie nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční v České republice v roce 2018 – výsledky průřezového průzkumu. *Medicina po promoci*. 2019;20(3):1-7.
7. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2014 Jan;167(1):51-58.e5.
8. Du L, Cheng Z, Zhang Y, et al. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jun;24(9):962-970.
9. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and beta-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J*. 2015 Dec;170(6):1092-8.
10. 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.
11. Du LP, Cheng ZW, Zhang YX, et al. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 May;20(5):902-907.
12. Han S, Iglay K, Davies MJ, et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jun;28(6):969-77.
13. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Curr Med Res Opin*. 2017 Oct;33(10):1783-1787.
14. Korennova OY, Turusheva EA, Podolnaya SP, et al. Efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization. *Arterial Hypertension* 2019, 25(2): 295-306.

Pioglitazon a kardiovaskulární riziko

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn:

Pioglitazon patří mezi antidiabetika, která primárně snižují inzulínovou rezistenci. Kromě hypoglykemického působení má proto řadu dalších metabolicky příznivých účinků, které jsou zřejmě zodpovědné za pozitivní ovlivnění výskytu hlavních kardiovaskulárních příhod. Jeho možné nežádoucí účinky lze minimalizovat správným výběrem pacienta a respektováním kontraindikací.

Klíčová slova: pioglitazon, inzulínová rezistence, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání

Summary:

Pioglitazone belongs to the antidiabetic drugs primarily reducing insulin resistance. In addition to hypoglycemic action, it has a number of other metabolically beneficial effects that may be responsible for its reduction of the incidence of major cardiovascular events. Possible side effects can be reduced by choosing the right patient and by respecting contraindications.

Key words: pioglitazone, insulin resistance, diabetes, cardiovascular disease, heart failure

Úvod

Thiazolidindiony (TZD) jsou antidiabetika působící prostřednictvím jaderných receptorů – proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ), jež pomocí transkripčních faktorů aktivují řadu genů, které příznivě ovlivňují metabolismus glukózy (oxidaci a transport glukózy, syntézu glykogenu) i lipidů (dochází k poklesu plasmatických hladin volných mastných kyselin, snížení lipotoxicity), zasahují do činnosti mitochondrií a hrají také roli v procesu chronického zánětu (1). Jejich hypoglykemický účinek souvisí se snížením inzulínové rezistence v játrech, svalch i tukové tkáni. Řadí se mezi tzv. inzulínové senzitizery. Dochází k poklesu glykémie na lačno (inhibice jaterní glukoneogeneze) i postprandiálně (zvýšený uptake glukózy ve svalch) a snižuje se hladina volných mastných kyselin. Ovlivněním lipotoxicity a přímým snížením inzulínové rezistence v beta-buňkách pankreatu dochází také ke zlepšení jejich funkce a zachování sekrece inzulínu (2). Agonisté PPAR- γ receptorů stimulují růst zralých adipocytů (vedou sice ke zvýšení hmotnosti, ale dochází k redistribuci tukové tkáně směrem od viscerálního k subkutánnímu tuku), mírně snižují krevní tlak a zlepšují funkci endotelu (1, 2).

Pioglitazon jeví mezi ostatními TZD určité odlišnosti. Některé jeho příznivé účinky jsou zřejmě zprostředkovány i částečnou aktivací PPAR- α receptorů, zejména jde o ovlivnění lipidového spektra. Na lipidový profil totiž nepůsobí pioglitazon a rosiglitazon („čistý“ PPAR- γ agonista) stejně. V přímém srovnání pioglitazon snižoval, zatímco rosiglitazon zvyšoval hladinu volných mastných kyselin a triglyceridů (TG) (3). Pioglitazon také vedl k vyššímu nárůstu HDL-cholesterolu a k příznivějšímu zastoupení LDL částic (došlo ke snížení malých denzních LDL a zvýšení počtu velkých, méně aterogenních částic). Rosiglitazon celkovou

koncentraci LDL-cholesterolu zvyšoval, pioglitazon ji naopak mírně snížil (4, 5). Pioglitazon tedy na rozdíl od rosiglitazonu pozitivně ovlivňuje komponenty diabetické dyslipidémie. Má též protizánětlivé účinky, které jsou spojeny s poklesem hladin řady zánětlivých ukazatelů a mediátorů (C-reaktivního proteinu, matrixové metaloproteinázy – 9, inhibitoru aktivátoru plazminogenu – 1) a zvýšením produkce adiponektinu (1, 2). Příznivě ovlivňuje také vývoj a průběh nealkoholické jaterní steatózy. Snižuje albuminurii, působí ochranu podocytů renálních glomerulů a chrání také buňky hypoxického myokardu proti riziku reperfúzního poškození (1).

Thiazolidindiony a kardiovaskulární riziko

Rosiglitazon

Kardiovaskulární (KV) efekt rosiglitazonu se jeví poněkud kontroverzní. V roce 2007 byla publikována známá meta-analýza Nissena zahrnující několik menších studií s rosiglitazonem, která zjistila, že rosiglitazon zvyšuje riziko infarktu myokardu (IM) (6). Byla také zaznamenána nesignifikantní tendence ke zvýšení rizika KV mortality. Nicméně, v roce 2009 byly zveřejněny výsledky studie RECORD zahrnující 4 447 diabetiků 2. typu, jež neprokázaly zvýšené riziko IM či KV úmrtí při použití tohoto léku, avšak bylo dokumentované zvýšené riziko srdečního selhání (7). Zmíněná meta-analýza i samotná studie RECORD byly následně z různých pohledů analyzovány (mnohými kritizovány) a v roce 2010 FDA preskripci rosiglitazonu v USA přechodně pozastavila. V témže roce Nissen také zveřejnil aktualizovanou meta-analýzu, která zahrnuje více než 35 000 diabetiků léčených rosiglitazonem (včetně účastníků studie

RECORD) a která zvýšené riziko IM potvrdila (8). Lék byl stažen z trhu i v Evropě. Avšak v roce 2013 po reanalýze studie RECORD byly restriktce FDA odvolány a rosiglitazon se v USA opět na trh vrátil (9). V Evropě preparáty, které by ho obsahovaly, k dispozici nejsou.

Pioglitazon

Pioglitazon je na tom z pohledu KV rizika podstatně lépe. Několik studií zjistilo, že jeho podávání omezilo progresi tloušťky intimy-medie společné karotidy (10, 11), navodilo regresi koronární aterosklerózy (12, 13), snížilo riziko restenózy koronárního stentu (14, 15), a také oddálilo vývoj ischemické choroby dolních končetin (16, 17). Tři větší klinická hodnocení sledovala efekt pioglitazonu též na výskyt KV příhod.

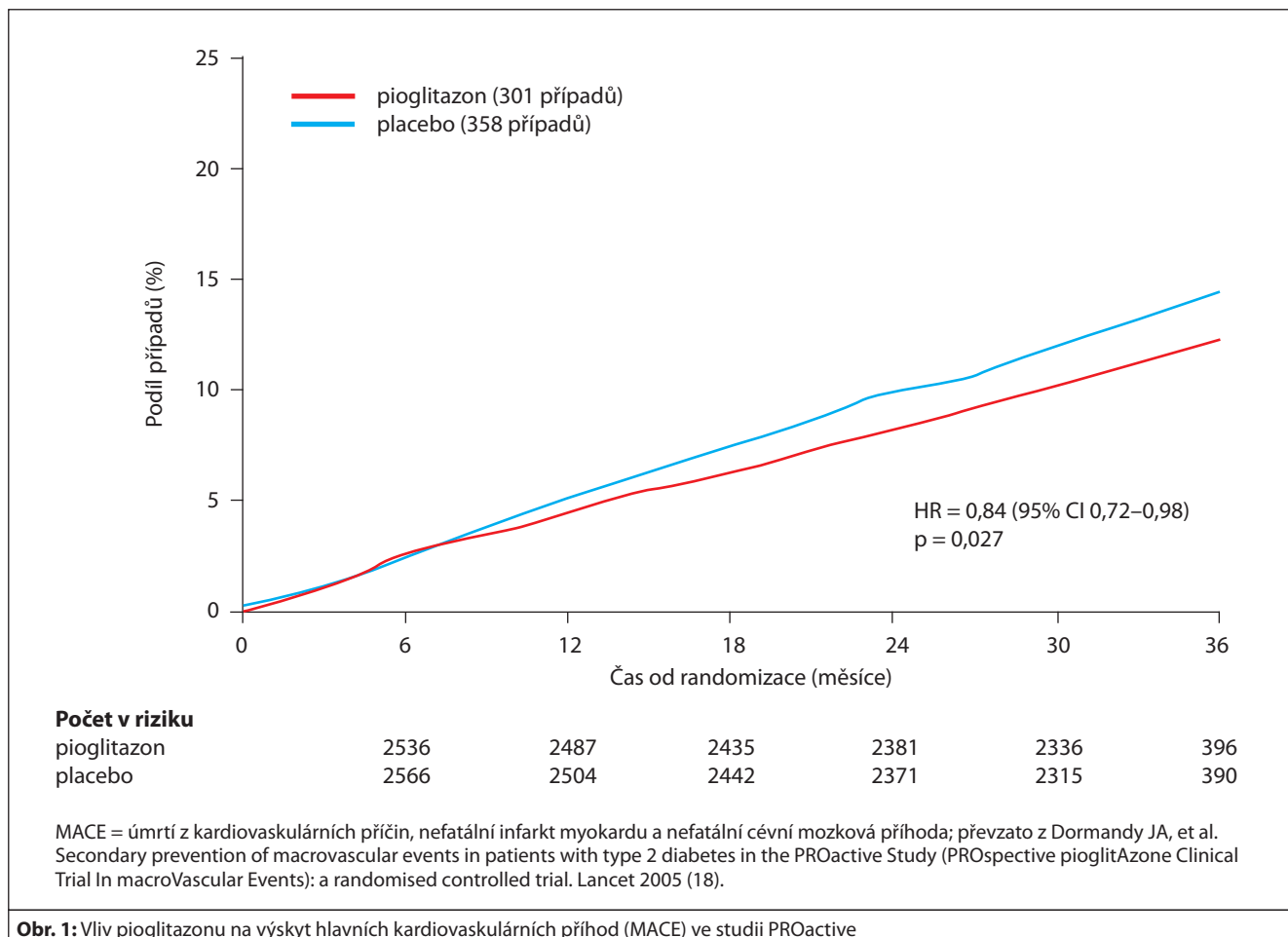
Studie PROactive zahrnuje 5 238 diabetiků 2. typu v sekundární prevenci a hodnotila účinek pioglitazonu vůči placebu během asi tříletého sledování (18). Primární složený endpoint, který zahrnoval celkovou mortalitu, nefatální IM, cévní mozkovou příhodu (CMP), akutní koronární syndrom, revaskularizace koronárních a končetinových tepen a amputace nad kotníkem, sice nebyl signifikantně snížený, nicméně hlavní sekundární endpoint zahrnující pouze celkovou mortalitu, nefatální IM a CMP poklesl významně, a to o 16 % (HR 0,84; $p = 0,027$) – viz Obr. 1. Subanalýza, která zahrnuje jedince s předchozími IM nebo CMP, dokumentovala v této populaci 28% redukci následného IM a 47% redukci následné CMP (19).

Studie IRIS testovala hypotézu, zda léčba pioglitazonem sníží výskyt rekurentních KV příhod (IM a CMP) u inzulín-rezistentních jedinců bez diabetu s již prodělanou ische-

mickou CMP nebo tranzitorní ischemickou atakou (20). Randomizováno bylo 3 876 pacientů, primárním sledovaným cílem byl vznik fatální nebo nefatální CMP, či IM. V léčené skupině došlo během pětiletého sledování k významné 24% redukci primárního endpointu (HR 0,76; $p = 0,007$) a signifikantní byl také méně častý vývoj diabetu (HR 0,48; $p < 0,001$). Následná meta-analýza do té doby publikovaných studií s pioglitazonem zjistila 26% redukci hlavních KV příhod na vrub této terapie (21).

Nedávno publikovaná italská studie TOSCA-IT zahrnuje 3 041 diabetiků 2. typu nedostatečně léčených metforminem, kteří byli randomizováni k léčbě pioglitazonem, nebo derivátem sulfonylurey (22). Sledování byli v průměru 5 let a během této doby nebyl mezi oběma skupinami zaznamenán signifikantní rozdíl ve výskytu primárního složeného cíle (celkové mortality, nefatálního IM, CMP, či urgentní koronární revaskularizace, HR 0,96; $p = 0,79$). Ve skupině léčené pioglitazonem byl zjištěn jen nižší výskyt periferních vaskulárních příhod. Studie TOSCA-IT se lišila od výše uvedených studií (PROactive a IRIS) především tím, že se jí účastnili dominantně diabetici v primární prevenci (pouze 11 % účastníků mělo anamnézu KV onemocnění) (2). Navíc průměrná dávka pioglitazonu byla pouze 23 mg denně. Mnohými je kritizovaná za některé metodologické limity (nezaslepený design, velký počet předčasných ukončení studie, nízký počet KV příhod, nízká průměrná dávka pioglitazonu, atd.).

Příznivý KV efekt pioglitazonu potvrzují i výsledky některých observačních studií. Analýza dat více než 62 000 diabetiků 2. typu z finských, švédských a britských registrů (*European multidatabase cohort study*) poukázala na



Obr. 1: Vliv pioglitazonu na výskyt hlavních kardiovaskulárních příhod (MACE) ve studii PROactive

Tabulka 1: Výsledky studie PROactive s pioglitazonem a výsledky studií s glifloziny zaměřených primárně na kardiovaskulární příhody					
	PROactive (18)	EMPA-REG OUTCOME (29)	CANVAS (30)	DECLARE TIMI 58 (31)	VERTIS-CV (32)
testovaný lék	pioglitazon	empagliflozin	kanagliflozin	dapagliflozin	ertugliflozin
počet účastníků	5 238	7 20	10 142	17 160	8 246
pacienti s KVO	100 %	100 %	66 %	40 %	100 %
délka studie (roky)	2,9	3,1	2,4	4,2	3,0
MACE	0,84 (0,72–0,98)	0,86 (0,74–0,99)	0,86 (0,75–0,97)	0,93 (0,84–1,03)	0,97 (0,85–1,11)
úmrť z KV příčin	–	0,62 (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)	0,98 (0,82–1,17)	0,92 (0,77–1,11)
celková mortalita	0,96 (0,78–1,18)	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,82–1,04)	–
hospitalizace pro srdeční selhání	6 % vs 4 %	0,65 (0,50–0,85)	0,67 (0,47–0,77)	0,73 (0,61–0,88)	0,70 (0,54–0,90)
hospitalizace pro srdeční selhání + KV úmrť	–	0,66 (0,55–0,79)	0,78 (0,6–0,91)	0,83 (0,73–0,95)	0,88 (0,75–1,03)
Rozdíl mezi aktivně léčenou a placeboovou skupinou v testovaném znaku je vyjádřen relativním rizikem a konfidenčním intervalem, v případě statisticky významného rozdílu je hodnota relativního rizika uvedena tučně. U hospitalizací pro srdeční selhání ve studii PROactive je uveden procentuální výskyt (léčená versus placebová skupina). Studie měly rozdílné populace, design a nelze je přímo srovnávat. KVO = kardiovaskulární (KV) onemocnění, MACE = úmrť z KV příčin, nefatální IM a CMP dohromady, IM = infarkt myokardu, CMP = cévní mozková příhoda					

nižší celkovou i KV mortalitu u skupiny nemocných léčených pioglitazonem (23). Data z *UK-based General Practice Research Database* od zhruba 27 500 nemocných s diabetem zjistila při kombinaci metforminu s pioglitazonem snížení celkové mortality i pokles hlavních KV příhod (24). A také další retrospektivní studie z britské databáze (*Clinical Practice Research Datalink*) doložila u nemocných s DM 2. typu léčených pioglitazonem signifikantní pokles výskytu CMP ve srovnání s pacienty léčenými jinými anti-diabetiky (25).

Z hlediska KV bezpečnosti může být nepříjemná retence tekutin provázející podávání TZD. Je dána periferní vazodilatací a retencí natria. Pioglitazon nemá negativní vliv na systolickou funkci levé komory a diastolickou dysfunkci je schopen snad i zlepšit (2). Nicméně u predisponovaných jedinců může retence tekutin způsobit klinickou manifestaci srdečního selhání. Nedávná meta-analýza randomizovaných klinických studií s pioglitazonem, která jeho signifikantní vliv na redukci hlavních KV příhod u diabetiků v sekundární prevenci potvrdila, zároveň také dokumentovala zvýšené riziko hospitalizací pro srdeční selhání (26). To by však nemělo být spojeno s vyšší KV úmrtností, či zhoršením echokardiografického nálezu (27). Riziko otoků po TZD je závislé na dávce, zvyšuje jej simultánní léčba inzulinem a deriváty sulfonyleurey (2). Naopak se snižuje při současném podávání GLP-1 receptorů a gliflozinů a lze jej nejlépe ovlivnit diuretiky působícími v distálním tubulu nefronů (spironolakton, či amilorid) (2, 28). Podávání GLP-1 receptorů a gliflozinů může být výhodné také z hlediska prevence váhového přírůstku, který s léčbou TZD bývá spojován. Z dalších nežádoucích účinků je třeba

zmínit zvýšené riziko osteoporotických fraktur zejména u postmenopauzálních žen. Diskutováno je i zvýšené riziko karcinomu močového měchýře při dlouhodobém užívání pioglitazonu (1, 2).

Závěr

Pioglitazon patří mezi anti-diabetika, která jsou kromě glykemické kontroly také schopná pozitivně ovlivnit KV osud nemocného s diabetem 2. typu, a to především u jedinců v sekundární prevenci, kdy je redukce výskytu hlavních KV příhod porovnatelná s efektem některých novějších anti-diabetik (např. gliflozinů – viz *Tabulka 1*). Jeho působení je dáno příznivými metabolickými, protizánětlivými a endotel-protektivními účinky, které souvisí s poklesem inzulinové rezistence. Pioglitazon oddaluje přechod prediabetu do diabetu, působí také příznivě na vývoj nealkoholové jaterní steatózy/fibrózy, a zřejmě i pozitivně ovlivňuje chronické onemocnění ledvin a kognitivní funkce diabetiků. Nežádoucí účinky pioglitazonu jsou předvídatelné a lze je minimalizovat respektováním kontraindikací, pozvolnou titrací, optimálním dávkováním a monitorací pacientů. Váhový přírůstek a retence tekutin lze příznivě ovlivnit kombinací s některými dalšími anti-diabetiky (metforminem, glifloziny, či agonisty GLP-1 receptorů), jež mohou přinést i další pokles KV rizika. U pacientů se srdečním selháním je léčba pioglitazonem kontraindikovaná. Vhodným kandidátem je nemocný, u něhož doposud převládá podíl inzulinové rezistence na rozvoji hyperglykémie, a který má patrně také další projevy metabolického syndromu (1).

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

- Karásek D. Pioglitazon. Vnitř Lék 2020; 66:121–125.
- DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2019; 16:133–143.
- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al.; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1547–1554.
- Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, et al.; GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2007; 30:2458–2464.
- Zou C, Hu H. Use of pioglitazone in the treatment of diabetes: effect on cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9:429–433.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457–2471.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373:2125–2135.
- Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170:1191–1201.
- Perdigoto AL, Young LH, Inzucchi SE. Pioglitazone and cardiovascular risk reduction: time for a second look? *Cardiovasc Endocrinol* 2017; 6:55–61.
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2572–2581.
- Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3452–3456.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:1561–1573.
- Saremi A, Schwenke DC, Buchanan TA, et al. Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:393–399.
- Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:101–106.
- Patel D, Walitt B, Lindsay J, Wilensky RL. Role of pioglitazone in the prevention of restenosis and need for revascularization after bare-metal stent implantation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4:353–360.
- Althouse AD, Abbott JD, Sutton-Tyrrell K, et al. Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care* 2013; 36:3269–3275.
- Dormandy JA, Betteridge DJ, Scherthaner G, et al.; PROactive investigators. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes — results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis* 2009; 202:272–281.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279–1289.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al.; PROactive investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38:865–873.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374:1321–1331.
- De Jong M, Vander Worp HB, Vander Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:134.
- Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on their incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:887–897.
- Strongman H, Christopher S, Majak M, et al. Pioglitazone and cause-specific risk of mortality in patients with type 2 diabetes: extended analysis from a European multidatabase cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6:e000481.
- Morgan CL, Poole CD, Evans M, et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4605–4612.
- Morgan CL, Inzucchi SE, Puelles J, et al. Impact of treatment with pioglitazone on stroke outcomes: A real-world database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:2140–2147.
- de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:134.
- Giles TD, Miller AB, Elkayam U, et al. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2008; 14:445–452.
- DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1353–1362.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644–657.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347–357.
- Cannon CP, McGuire DK, Cherney D, et al. Results of the eValuation of ERTugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). Presented at: 80th American Diabetes Association Scientific Sessions; June 16, 2020. Symposium.

Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci 2019/2020

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. jménem výboru ČSH

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

Výbor ČSH díky kontinuální podpoře firmy Servier s.r.o. pravidelně uděluje již řadu let ceny za nejlepší publikované originální práce pro mladší autory do 40 let – členy ČSH v oblasti arteriální hypertenze. Je potěšitelné, že se nám díky aktivitě mladých členů naší společnosti každoročně schází řada velice zajímavých prací z prestižních zahraničních časopisů! Představujeme Vám práce za uplynulé 12měsíční období, které se umístily na prvních třech místech a které byly publikovány v mezinárodních časopisech s impakt faktorem.

1. cena

MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.

Centrum kardiiovaskulární prevence 1. LF UK a TN Praha

1. *Comparison of three office blood pressure measurement techniques and their effect on hypertension prevalence in the general population.* **Wohlfahrt P**, Cífková R, Krajčoviechová A, Šulc P, Bruthans J, Linhart A, Filipovský J, Mayer O, Widimský J Jr. *J Hypertens.* 2020 Apr;38(4):656-662.
2. *Provider Perspectives on the Feasibility and Utility of Routine Patient-Reported Outcomes Assessment in Heart Failure: A Qualitative Analysis.* **Wohlfahrt P**, Zickmund SL, Slager S, Allen LA, Nicolau JN, Kfoury AG, Felker GM, Conte J, Flint K, DeVore AD, Selzman CH, Hess R, Spertus JA, Stehlik J. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jan 21;9(2):e013047.
3. *Primary aldosteronism in a general population sample. The Czech post-MONICA study.* Widimský J, Bruthans J, **Wohlfahrt P**, Krajčoviechová A, Šulc P, Linhart A, Filipovský J, Lánská V, Cífkova R. *Blood Press.* 2020 Feb 8;1-8. doi: 10.1080/08037051.
4. *Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The LINK-HF Multicenter Study.* Stehlik J, Schmalfuss C, Bozkurt B, Nativi-Nicolau J, **Wohlfahrt P**, Wegerich S, Rose K, Ray R, Schofield R, Deswal A, Sekaric J, Anand S, Richards D, Hanson H, Pipke M, Pham M. *Circ Heart Fail.* 2020 Mar;13(3):e006513.

Společná 2. a 3. cena

MUDr. Anna Vavřínová

Akademie věd, Praha

Sympathectomy-induced blood pressure reduction in adult normotensive and hypertensive rats is counteracted by enhanced cardiovascular sensitivity to vasoconstrictors. **Anna Vavřínová**, Michal Behuliak, Michal Bencze, Martin Vodička, Peter Ergang, Ivana Vaněčková, Josef Zicha *Hypertension Research* <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0319-2>.

Which sympathoadrenal abnormalities of adult spontaneously hypertensive rats can be traced to a prehypertensive stage? **Anna Vavřínová**, Michal Behuliak, Michal Bencze, Ivana Vaněčková, Josef Zicha *Hypertension Research* <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0198-y>.

MUDr. Petra Karnosová

II. interní klinika FN Plzeň

1. **Karnosová P**, Mateřánková M, Seidlerová J, Mayer O, Filipovský J, Karnos V. *Soluble RAGEs and cardiovascular risk factors in adult offspring of patients with premature coronary heart disease.* *Blood Press.* 2019;1-8. doi:10.1080/08037051.2019.1685372.
2. König P, Mayer O, Bruthans J, et al. *The prognostic importance of subclinical heart failure in stable coronary heart disease patients* (published online ahead of print, 2019 Apr 3). *Acta Cardiol.* 2019;1-8. doi:10.1080/00015385.2019.1590958.
3. Mayer O Jr, Bruthans J, Seidlerová J, et al. *Mood disorders impaired quality of life but not the mortality or morbidity risk in stable coronary heart disease patients.* *Acta Cardiol.* 2019;1-9. doi:10.1080/00015385.2019.1653568.
4. Mayer O Jr, Seidlerová J, Černá V, et al. *The low expression of circulating microRNA-19a represents an additional mortality risk in stable patients with vascular disease.* *Int J Cardiol.* 2019;289:101-106. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.008.

Všem výše uvedeným autorům blahopřejeme!

Vyhlášení cen tradičně proběhne ve slavnostním bloku ČSH během výroční konference ČSH v Českém Krumlově 9. října 2020. Přihlášky do dalšího ročníku soutěže spolu s publikovanými pracemi posílejte na níže uvedenou adresu:

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

e-mail: jwid@lf1.cuni.cz