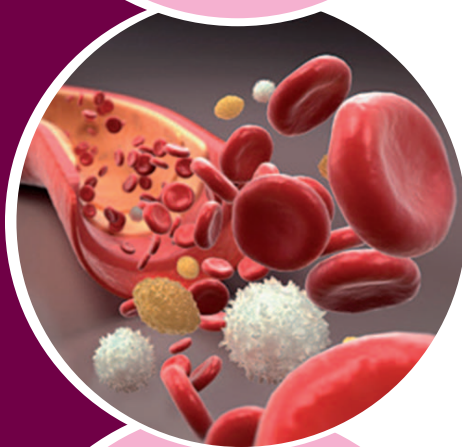


Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

01
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. doc. 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:	1
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 elektro-nickým, 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 4

Komentáře ke klinickým studiím

- Studie EVOPACS: Evolocumab v časně redukci hladin LDL-cholesterolu u pacientů s akutním koronárním syndromem
D. Karásek 5
- Aktuální klinická data o vybraných nežádoucích účincích statinů: diabetes mellitus, kognitivní, renální a hepatální funkce, krvácivé mozkové příhody a katarakta. Konsensus odborníků Evropské společnosti pro aterosklerózu
J. Piřha 8
- Poslední výsledky z výzkumného programu ODYSSEY: od léčby dětí po nemocné s homozygotní FH
E. Tůmová, M. Vrablík 13

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Arteriální hypertenze a infekce COVID-19
J. Widimský 15
- Má využívání fixních kombinací smysl? Pokud ano, kdy a proč zvolit kombinaci s diuretikem?
T. Zelinka 18
- Indikace nemocného k vyšetření v centrech pro hypertenzi
T. Zelinka, J. Mlíková Seidlerová 21
- Léčba betablokátorů u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí
J. Widimský 22
- Jak nejlépe načasovat prevenci aterosklerózy (u žen)
T. Hlinka, J. Piřha 26
- Jak správně měřit krevní tlak v domácím prostředí 31

Lékové profily

- Nebivolol v léčbě kardiovaskulárních onemocnění
J. Widimský 32
- Ramipril v současné paletě inhibitorů ACE
J. Slíva 36

Meta-analýza

- SGLT-2 inhibitory – glifloziny a kardiovaskulární a renální výsledky u diabetiků 2. typu
J. Špinar, L. Špinarová, J. Vítovec 40

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Hypertenzní Mikulov v roce 2019
M. Souček 44
- 23. kongres o ateroskleróze
K. Čillíková 46
- Významné životní jubileum – prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc.
Výbor České společnosti pro hypertenzi 48
- Významné životní jubileum – prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.
J. Widimský 50
- Významné životní jubileum – prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
J. Vítovec 52

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

žijeme v komplikované době díky současné pandemii koronavirem, která zasahuje do nejrůznějších oblastí našeho života. Jak víte, byli jsme nuceni z epidemiologických důvodů zrušit již připravené sympozium Arteriální hypertenze, současné klinické trendy z 8. dubna 2020. Jednalo by se již o XVIII. ročník této akce pořádané Českou společností pro hypertenzi. Máme sice náhradní termín 23. června, ale je nepravděpodobné, že se podaří tuto akci v tomto náhradním termínu realizovat. Naštěstí se podařilo díky velmi dobré spolupráci s autorským kolektivem vydat „alespoň“ tradiční monografii v podobě sborníku přednášek ze sympozia a pevně věřím, že tato knížka doputovala již k řadě z Vás. Doufáme, že během podzimu bude situace již stabilizovanější a umožní organizaci již XXXVII. konference v Českém Krumlově (deadline pro zaslání abstrakt k aktivní účasti je již 1. června 2020!, viz www.hypertension.cz) či konference ČSAT v Brně (3.–5. prosince).

V souvislosti se současnou pandemií způsobenou koronavirovou infekcí (COVID-19) se v médiích objevují nejrůznější spekulace a dohady o zvýšeném riziku osob s hypertenzí a dokonce i o zvýšeném riziku některých typů antihypertenzní léčby ve vztahu ke koronavirové infekci. Tyto spekulace a mýty se budu snažit vyvrátit ve svém stručném textu na základě současných dat v nejprestižnějších časopisech včetně odborných stanovisek Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society of Hypertension, www.eshonline.org) a Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, www.escardio.org). Pokusím se stručně zrekapitulovat problematiku a stručně formulovat nejdůležitější závěry pro praktickou potřebu naší veřejnosti. Nadále bychom se měli řídit v léčbě hypertenze národními či evropskými doporučeními a antihypertenzní léky bezdůvodně nevysazovat. Uváděné závěry jsou samozřejmě platné k datu jejich prezentace a jistě se mohou měnit díky explozivnímu vývoji dalších poznatků v současné éře pandemie.

Samozřejmě se ale v prvním čísle našeho časopisu věnujeme i dalším problematikám. Přinášíme praktický přehled vhodných indikací pro podrobné vyšetření pacientů ve specializovaných Centrech pro hypertenzi. Tento text pro praktické lékaře i specialisty má za cíl zefektivnit přístupy k těmto mnohdy komplikovaným a ekonomicky náročným vyšetřením.

Přinášíme rovněž komentář k používání diuretik ve fixních kombinacích antihypertenziv či k postavení betablokátorů u nemocných s chronickou obstrukční plicní chorobou. Málolokterá skupina léků zažívá tak prudký klinický rozmach jako SGLT-2 inhibitory. Přinášíme proto přehlednou meta-analýzu účinku gliflozinů v primární a sekundární prevenci KV příhod a renálních komplikací.

Nepochybně klinicky důležitý je i text založený na publikovaném konsensu odborníků Evropské společnosti pro aterosklerózu o vybraných nežádoucích „nesvalových“ účincích statinů ve vztahu k diabetes mellitus, kognitivním, renálním a hepatálním funkcím, krvácivým mozgovým příhodám a kataraktě. Ukazuje se, že naprostá většina nežádoucích účinků statinů je vzácná a nezávažná. Biochemický účinek statinů na vznik DM může existovat, ale nemá zřejmý klinický korelát. Výhody statinů u diabetiků výrazně převažují.

Všímáme si i otázky správného načasování prevence aterosklerózy u žen v menopauze a přinášíme výsledky studie EVOPACS s evolocumabem u akutních koronárních syndromů.

Tradičně uvádíme i některé zprávy a aktuality z České společnosti pro hypertenzi či České společnosti pro aterosklerózu (zprávy z proběhlých konferencí, laudatia k životním jubileím).

Na závěr mi dovoluji poděkovat všem 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 EVOPACS: Evolocumab v časně redukci hladin LDL-cholesterolu u pacientů s akutním koronárním syndromem

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

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

Abstrakt:

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie EVOPACS hodnotila účinnost a bezpečnost inhibitoru proprotein konvertázy subtilisin kexin 9, evolocumabu na snížení LDL-cholesterolu (LDL-c) u pacientů hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom (AKS). Včasné zahájení evolocumabu spolu s vysoce intenzivní statinovou terapií bylo dobře tolerováno a mělo za následek podstatné snížení hladin LDL-cholesterolu a rychlé dosažení jeho doporučených cílových hodnot. Výsledky této studie byly bezprostředně zahrnuty do nových ESC/EAS doporučení pro léčbu dyslipidémie u nemocných s AKS.

Klíčová slova: evolocumab; akutní koronární syndrom; LDL-cholesterol; PCSK9 inhibitory

Abstract:

The EVOPACS randomized, placebo-controlled trial assessed the LDL-cholesterol (LDL-c) lowering efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor evolocumab in patients hospitalized for acute coronary syndrome (ACS). Early initiation of evolocumab along with high-intensity statin therapy was well tolerated and resulted in substantial reduction in LDL-c levels and rapid attainment of its recommended treatment targets. Results of this study was immediately included in the new ESC/EAS guidelines for the treatment of dyslipidemia in the patients with ACS.

Key words: evolocumab; acute coronary syndrome; LDL-cholesterol; PCSK9 inhibitors

Úvod

Již studie PROVE IT-TIMI 22 prokázala, že intenzivní redukce LDL-cholesterolu (LDL-c) pomocí vysokých dávek statinů (80 mg atorvastatinu denně) je u nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS) ve srovnání se standardní léčbou (40 mg pravastatinu denně) provázena významnou redukcí hlavních kardiovaskulárních (KV) příhod (1). Následná analýza zjistila, že signifikantní pokles četnosti primárního sledovaného cíle (úmrtí z jakýchkoli příčin, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální ischemická cévní mozková příhoda, nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci nebo revaskularizace prováděná nejméně 30 dní po randomizaci) byla patrná již během prvních 30 dnů intenzivní statinové terapie a tento efekt měl pak dlouhodobé trvání (2). Předpokládá se, že kromě hypolipidemického působení se zejména v prvních dnech projeví i další účinky statinů, jež přispěly ke stabilizaci aterosklerotického plátu. Proto je podávání jejich vysokých dávek doporučeno u nemocných s AKS již krátce po přijetí k hospitalizaci, bez ohledu na vstupní hodnoty LDL-cholesterolu (3).

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin – 9 (PCSK-9) jsou schopny po přidání ke stávající léčbě statiny snížit hladinu LDL-c o dalších zhruba 50 % a umožní tak dosáhnout jeho cílových hodnot mnohem většímu počtu jedinců (4, 5). Studie EVOPACS vycházela z předpokladu, že

včasné podání PCSK-9 inhibitoru evolocumabu u pacientů s AKS povede k rychlejšímu a významnějšímu snížení LDL-c, a tak ve srovnání s léčbou samotnými statiny dojde během krátké doby k dosažení cílových hodnot LDL-c u většího počtu nemocných (6).

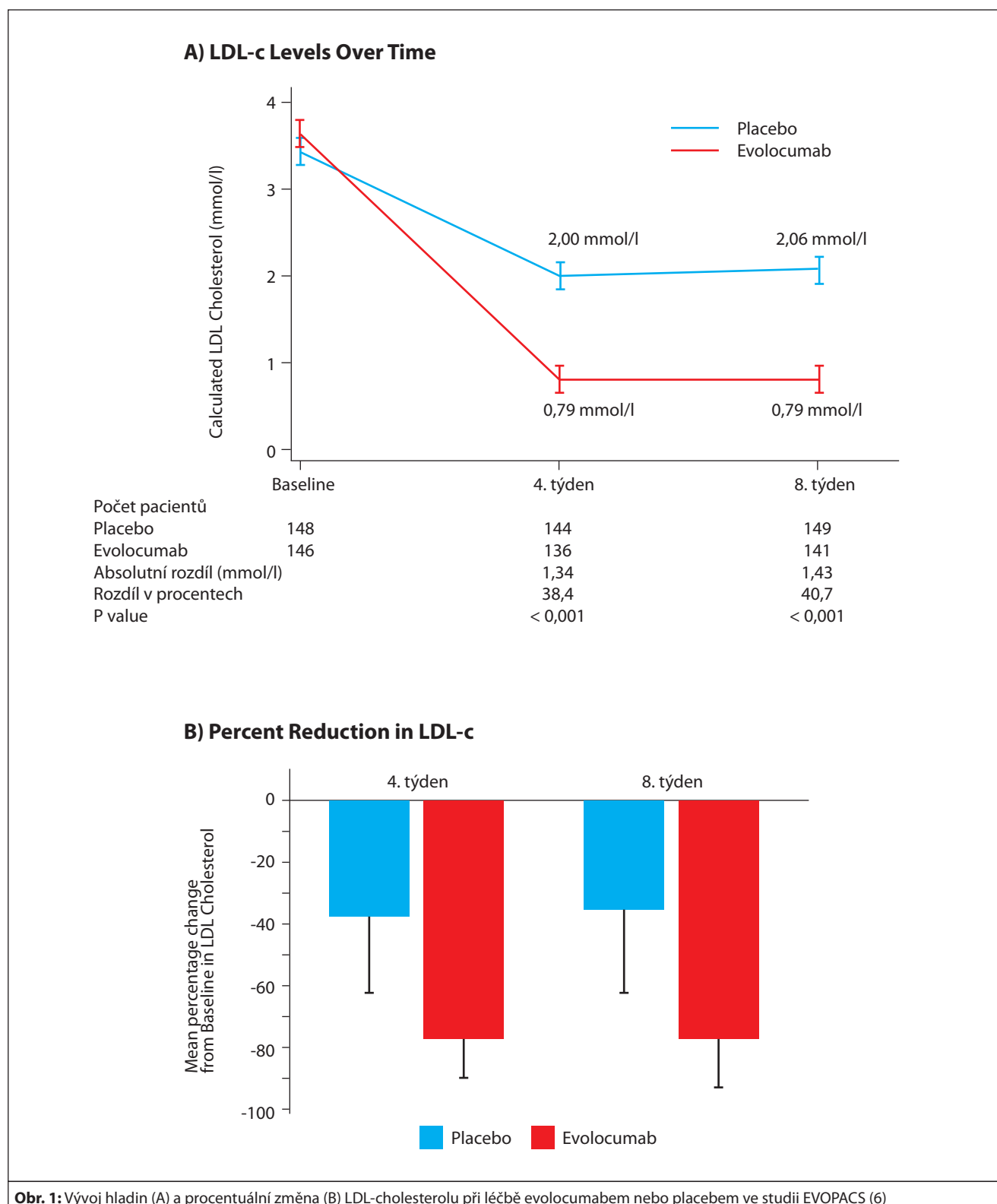
Design, metodologie studie

Do studie byli zařazeni pacienti s AKS (do 24 h od vzniku v případě IM s elevací ST úseku (STEMI) – 37 %, do 72 h v případě ostatních forem AKS – 63 %), pokud byla hladina jejich LDL-c: $\geq 3,2$ mmol/l u statin-naivních jedinců (78,2 %); $\geq 2,3$ mmol/l u jedinců léčených nízkou až střední dávkou statinu (11,4 %); a $\geq 1,8$ mmol/l u jedinců léčených vysokou dávkou statinu (10,4 %) (6). Randomizováno bylo celkem 308 nemocných. Všichni byli léčeni 40 mg atorvastatinu denně, účastníci v aktivní větvi ($n = 155$) dostávali 420 mg evolocumabu s.c. jednou za 4 týdny, pacienti v kontrolní skupině ($n = 153$) aplikovali placebo. Léčba trvala 8 týdnů. Primárním cílem byla procentuální změna hladiny LDL-c po 8 týdnech v porovnání s hodnotou na začátku studie. Mezi další sledované parametry patřily změny zánětlivých ukazatelů: high-sensitivity C-reaktivního proteinu, interleukinu-1 β a interleukinu-6. Jednalo se tedy o randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou prospektivní studii.

Výsledky studie

V aktivně léčené větvi došlo k signifikantně většímu poklesu hladiny LDL-c (v průměru o 40,7 %, tzn. o 1,43 mmol/l) ve srovnání s placebovou větví – viz Obr. 1. Při kombinaci evolocumab + atorvastatin bylo tak v 8. týdnu dosaženo hodnoty LDL-c < 1,8 mmol/l u 95,7 % pacientů, zatímco ve skupině léčené samotným atorvastatinem pouze u 37,6 % jedinců. Evolocumab vedl ve srovnání s placebem také k signifikantně větší redukci celkového cholesterolu, apolipoproteinu B, non-HDL-cholesterolu, triglyceridů a ke zvýšení HDL-cholesterolu. Změny v zánětlivých ukazatelích

či ostatních parametrech nebyly statisticky významné. Stejně tak se signifikantně nelišil výskyt nežádoucích účinků mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou. Podle autorů výsledky studie ukazují, že podání evolocumabu během hospitalizace pro AKS bylo dobře tolerované a během krátké doby vedlo k dosažení (v té době doporučených) cílových hodnot LDL-c (< 1,8 mmol/l) u více než 95 % nemocných. Pokud vezmeme do úvahy současnou cílovou hodnotu LDL-c pro jedince s velmi vysokým KV rizikem (< 1,4 mmol/l), tak té bylo kombinovanou léčbou dosaženo u více než 90 % účastníků studie (7).



Obr. 1: Vývoj hladin (A) a procentuální změna (B) LDL-cholesterolu při léčbě evolocumabem nebo placebem ve studii EVOPACS (6)

Komentář ke studii

Efekt PCSK-9 inhibitorů na významnou redukci hlavních KV příhod byl prokázán jak u nemocných se stabilním aterosklerotickým KV onemocněním ve studii FOURIER s evolocumabem (8), tak u pacientů s anamnézou AKS (9), kdy ve studii ODYSSEY OUTCOMES bylo podávání aliocumabu spojeno dokonce s poklesem celkové mortality nemocných (10). U těchto vysoce rizikových jedinců byla léčba aliocumabem nasazena v průměru 2,6 měsíce od prodělaného AKS. V klinickém hodnocení FOURIER mohla být zahájena nejméně měsíc po prodělaném IM (v průměru to bylo asi 3,4 roku), nicméně včasné podání evolocumabu (< 2 roky) bylo spojeno s větším efektem na redukci následných KV příhod (11). Také je známo, že čím nižšího poklesu LDL-c bylo při léčbě evolocumabem dosaženo, tím větší redukce KV příhod bylo dosaženo (12). Dá se tak předpokládat, že čím dříve a více dojde u nemocných s AKS k významné redukce hladin LDL-c, tím dříve a více poklesne jejich KV riziko. To podporují i výsledky statinových studií (1, 13).

Studie EVOPACS efekt časného podání evolocumabu na výskyt rekurentních KV příhod primárně nehodnotila, na to trvala příliš krátce. Přesto jsou její výsledky důležité a odrazily se také v recentních ESC/EAS doporučeních pro léčbu dyslipidémie z roku 2019 (3). U nemocných s AKS je doporučeno co nejdříve (už v nemocnici) zahájit léčbu vysokou dávkou statinu bez ohledu na iniciační hladinu LDL-c. Za 4–6 týdnů ji zkontrolovat, a pokud nedojde k dosažení cílových hodnot má se přidat ezetimib. Pokud za dalších 4–6 týdnů nemocný s maximálně tolerovanou dávkou statinu spolu s ezetimibem nadále nedosahuje cílových hodnot LDL-c, je doporučeno zahájit léčbu PCSK-9 inhibitorem. Novinkou reflektující výsledky studie EVOPACS je, že u pacientů, kteří již byli léčeni kombinací maximálně tolerované dávky statinu s ezetimibem, a u nichž nebylo při přijetí pro AKS dosaženo touto terapií cílových hodnot LDL-c, by mělo být podávání PCSK-9 inhibitoru zváženo již během stávající hospitalizace (3). Smyslem tedy je tuto léčbu neodkládat a dosáhnout co nejdříve cílových hodnot pro

LDL-c (pro jedince po AKS < 1,4 mmol/l). V praxi budeme samozřejmě limitováni omezením pro úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nicméně pokud nemocný s AKS bude na kombinaci vysoce intenzivní léčby statinem a ezetimibem a bude mít vstupní hodnotu LDL-c > 3 mmol/l, lze zvážit terapii PCSK-9 inhibitorem již během hospitalizace i za současných podmínek (14).

U statinů se vysvětluje část jejich pozitivního efektu na stabilizaci aterosklerotického plátu (kromě hypolipidemického účinku) také pomocí pleiotropního, zejména protizánětlivého působení (2, 15). Studie EVOPACS časný protizánětlivý účinek evolocumabu neprokázala. Taktéž menší studie s aliocumabem VCU-AlirocRT, která hodnotila jeho podání u pacientů s IM bez elevací ST úseku (NSTEMI) během prvních 14 dnů, nezaregistrovala signifikantní ovlivnění markerů zánětu (16). Zdá se tedy, že alespoň z krátkodobého pohledu PCSK-9 inhibitory nad rámec statinů zánět neovlivní. Proto je pro dosažení maximálního efektu důležité jejich souběžné podávání. Je také zajímavé, že ve studii EVOPACS bylo dosaženo relativně větší redukce LDL-c pomocí evolocumabu u jedinců, kteří před AKS již byli léčeni statiny. Zřejmě se v tomto případě efekt inhibice PCSK-9 může více projevit. Řada předchozích studií popsala zvýšenou produkci PCSK-9, jež byla indukovaná předchozí statinovou terapií (4, 5). Další proměnné jako věk, pohlaví, či typ AKS na hypolipidemický účinek evolocumabu vliv neměly (6, 7).

Závěr

Studie EVOPACS ukázala, že podání evolocumabu spolu s intenzivní léčbou statiny u nemocných s AKS již během hospitalizace je velmi dobře tolerované a vede rychle k podstatné redukci LDL-c. Již během 8 týdnů umožní dosažení současných cílových hladin LDL-c u více než 90 % pacientů, čímž významně sníží jejich vysoké reziduální KV riziko. Výsledky této studie reflektují i aktuální ESC/EAS doporučení pro léčbu dyslipidémie z roku 2019.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892)

LITERATURA

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
2. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1405-1410.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111-188.
4. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163:40-51.
5. Squizzato A, Suter MB, Nerone M, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017; 12:1043-1053.
6. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2452-2462.
7. https://svcardiology.org/es/images/documents/esc2019/EVOPACS_LBS_in_ACS_ESC_19.pdf
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097-2107.
10. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019; 140:103-112.
11. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation* 2018; 138:756-766.
12. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al.; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390:1962-1971.
13. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-1718.
14. Česka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9-inhibitorů. *AtheroRev* 2018; 3:161-168.
15. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28.
16. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, et al. Alirocumab in Acute Myocardial Infarction: Results From the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AlirocRT). *J Cardiovasc Pharmacol* 2019; 74:266-269.

Aktuální klinická data o vybraných nežádoucích účincích statinů: diabetes mellitus, kognitivní, renální a hepatální funkce, krvácivé mozkové příhody a katarakta.

Konsensus odborníků Evropské společnosti pro aterosklerózu

prof. MUDr. Jan Piňha, CSc.

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Souhrn

Přínos inhibitorů 3-methyl 3-glutaryl CoA reduktázy (statinů) je řádově vyšší než jejich nežádoucí účinky. Ty jsou velice vzácné a v naprosté většině nezávažné, tedy neohrožují život ani zdraví pacientů. Nejvíce nežádoucím účinkem je, když vysoce rizikový pacient statiny zbytečně neužívá. Komentář v této práci se zabývá klinickými doporučeními mezinárodních odborníků Evropské společnosti pro aterosklerózu, zaměřenými na možné nežádoucí účinky statinů v oblasti diabetes mellitus, kognitivních, renálních a hepatálních funkcí, krvácivých mozkových příhod a katarakty. Zaměřuje se na praktickou stránku těchto doporučení.

Klíčová slova: léčba statiny – diabetes mellitus – kognitivní funkce – renální funkce – hepatální funkce – katarakta – mezinárodní doporučení

Úvod

Inhibitory 3-methyl 3-glutaryl CoA reduktázy (statiny) jsou stále jednou z nejúspěšnějších skupin léčiv k prevenci a léčbě aterosklerotického postižení. Vzhledem k tomu, že statiny jsou nyní podávány ohromnému množství pacientů a tento počet by v dohledné době mohl dosáhnout až jedné miliardy (1), je jasné, že i absolutní počet jinak vzácných nežádoucích účinků a povědomí o nich bude vyšší. Navíc se s nárůstem léčby s pacienty léčenými statiny setkávají častěji i lékaři různých odborností, kteří jsou často vystaveni zkratkovitým informacím vedoucím k nepodloženému vysazování těchto léků. I pro negativní mediální zprávy neodborných periodik dochází k tomu, že pacienti, kterým tato léčba může zachránit a zkvalitnit život, statiny bez opodstatnění vysazují a to se závažnými následky – zvýšením úmrtnosti na srdeční infarkty (2). Jedna z kvalitních odborných doporučení zaměřená na některé diskutované nežádoucí účinky statinů (mimo se statiny asociované myopatie) vyšla již v roce 2018 (3). Považujeme však za důležité je i nyní stručně okomentovat a navázat na doporučení České a Slovenské společnosti pro aterosklerózu z roku 2016 (4). Jedním z důvodů je již zmíněný fakt, že se zabývala především nesvalovými nežádoucími účinky statinů, které nejsou příliš probírány. Jsou pěkně a čtivě napsána včetně stručného a výstižného shrnutí dané problematiky na konci každé podkapitoly, mají 14 stran, 136 citací a podílelo se na

nich 27 autorů z různých zemí. Struktura je přibližně stejná u všech kapitol: uvedení patofyziologických mechanismů, klinické studie, stručné shrnutí („Take home messages“). Náš komentář jednotlivých nežádoucích účinků se skládá ze tří částí. Začneme překladem konce každé podkapitoly, tedy „Take home message“, následovat bude náš krátký komentář a každou podkapitolu se pokusíme ukončit krátkou informací pro pacienty nebo lékaře, kteří se danou problematikou podrobněji nezabývají. Například patofyziologické úvahy jsou zajímavé, ale převážně nepotvrzené a spíše hovoří proti nežádoucím účinkům statinů (s výjimkou diabetes mellitus), proto jsme se jimi z hlediska tohoto praktického komentáře nezabývali. V některých místech si naopak dovolíme upozornit na dvě oblasti, které by si zasloužily větší pozornost. Jedná se o přesnější rozlišení, zda se jedná o pouze nízký LDL cholesterol a jeho asociaci s daným vedlejším účinkem či skutečnou asociaci s léčby statiny (týká se například krvácivých mozkových příhod); s nastupující léčbou novými velmi účinnými hypolipidemiky, inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin 9 (iPCSK9) je i tato oblast důležitá. Asi největší pozornost bychom pak věnovali doplnění informace o ledvinném postižení. V *Tabulce 1*, kterou jsme upravili dle citace z původního originálu (5), jsme uvedli pro základní přehled některé důležité vlastnosti u nás dostupných či potenciálně dostupných statinů.

Tabulka 1: Vybrané vlastnosti vybraných statinů

	Simvastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Pravastatin*
Klesající lipofilita (Stoupající hydrofilita)					
Denní dávka (mg)	10–40	10–80	80 (retardovaná forma)	10–40	10–40
Účinek	střední	silný	slabší	silný	slabší
Degradace játry	vysoká	vysoká	vysoká	vysoká	nízká
Exkrece ledvinami (%)	13	< 5	6	10	20
Metabolizace CYP 450	3A4 (2C8, 2D6)	3A4 (2C8)	2C9	2C9 (2C19)	(3A4)
Poločas (hodiny)	2–5	7–20	1–3	20	1–3

* V době přípravy této publikace v České republice není dostupný

Statiny a diabetes mellitus (DM)

- Léčba statiny je spojena s mírně zvýšeným rizikem nově vzniklého DM, jedná se o přibližně jeden případ z 1 000 pacientů léčených statiny jeden rok; ve stejném období ale tato léčba zabrání pěti novým kardiovaskulárním příhodám.
- Lidé s metabolickým syndromem nebo prediabetem mají riziko vzniku DM při léčbě statiny vyšší, ale týká se to především pacientů s těmito charakteristikami, včetně osob statiny neléčených.
- Ve většině studií byla diagnóza DM stanovena laboratorním nálezem glykovaného hemoglobinu (HbA1c) > 6,5 mmol/mol, a to bez dalších klinických příznaků. Zda je tento faktor skutečně spojen s nepříznivým klinickým vývojem, musí být ověřeno v dlouhodobých prospektivních studiích.
- Pacienti by měli být ujištěni, že výhody statinů v prevenci kardiovaskulárních onemocnění daleko převažují nad potenciálním rizikem vyšší plazmatické glykémie a ještě více uklidnění, pokud byla zachycena pouze zvýšená koncentrace HbA1c.

Komentář

DM je jediná oblast z uvedených (kromě myopatií), kde byl poměrně spolehlivě prokázán vedlejší účinek statinů, a to zřejmě skupinový, i když určité rozdíly popsány jsou – s vyšší lipofilitou (Tabulka 1) stoupá riziko DM s výjimkou rosuvastatinu, který, ač málo lipofilní, je s DM významně asociován, zřejmě pro velmi účinný průnik do buněk. Zásadní je odlišovat biochemický a skutečný klinický efekt. Příznivé účinky statinů drtivě převyšují (zdůrazňujeme potenciální) riziko zvýšené glykémie či glykovaného hemoglobinu u velmi rizikových pacientů s poruchou látkové výměny sacharidů.

Stručná závěrečná informace: Pokud pacientovi (bude to nejčastěji ta či ten s metabolickým syndromem), začne při léčbě statiny stoupat glykémie, případně glykovaný hemoglobin, je zásadní zdůraznit režimová opatření včetně redukce váhy, vhodné diety, pohybové aktivity a například i zvážení doplnění či navýšení léčby metforminem. Statin není vhodné vysazovat ani jeho dávku snižovat.

Kognitivní funkce

- Léčba statiny nemá nepříznivý vliv na kognitivní funkce.
- Při velmi nízkých hladinách LDL cholesterolu dosažených kombinací statinu s ezetimibem nebo s iPCSK9, nebyly nalezeny žádné známky snížení kognitivních funkcí.
- Ani Mendeliánské randomizované studie (rozsáhlé populační studie vlivu genetických variant na výskyt onemocnění, které do značné míry substituují randomizované klinické studie) neprokázaly nepříznivý vliv variant PCSK9 a HMGR (napodobují léčbu statiny a iPCSK9) na riziko Alzheimerovy choroby, vaskulární demence, jakékoliv demence nebo Parkinsonovy choroby.

Komentář

Pro tuto asociaci jsou k dispozici naprosto nejslabší argumenty a jedná se o spolehlivými daty nejméně podloženou oblast. Panika nastala v zásadě na základě jediné observační studie (6), navíc zaměřené na celkový cholesterol, a i když se jedná o matku všech epidemiologických studií, tedy tu z Framinghamu, nejsou tato data pro léčbu statiny u rizikových osob vůbec relevantní. Všechny ostatní studie, včetně statinových, byly buď neutrální, nebo dokonce prokázaly mírně příznivý účinek statinů.

Stručná závěrečná informace: Máte-li pocit, že se vaše paměť nebo paměť vašich pacientů zhoršuje, jistě statiny nevysazujte ani nesnižujte dávku. Navštivte příslušného odborníka v této oblasti či k němu vašeho pacienta referujte. Také je vhodné se zaměřit na možnost vaskulární demence, tedy kontrolu krevního tlaku, proaterogenního lipidogramu, u starších pacientů s DM příliš agresivně léčených pak vyloučit opakované hypoglykémie.

Renální funkce

- Léčba statiny není spojena s klinicky významným zhoršením funkce ledvin (viz Komentář).
- Je vhodné zvážet snížení velmi intenzivní terapie vysoce účinným statiny u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin dle aktuálních hodnot glomerulární filtrace (GFR).
- Ochranný účinek statinů na ledviny nelze vyloučit, ale je třeba ho potvrdit spolehlivým klinickým výzkumem.

Komentář

Statiny se částečně vylučují ledvinami, a to je nutné brát v potaz v případné redukci jejich dávky. Přímé působení statinů na ledviny je dle většiny studií převážně příznivé, i když zatím spolehlivě neprokázané. Určitou výjimkou je studie PLANET (7), ve které byl pozorován nežádoucí účinek rosuvastatinu v dávce 40 mg (ve srovnání s atorvastatinem 80 mg ale i s rosuvastatinem 10 mg) na pokles renálních funkcí u pacientů s proteinurií diabetického i ne-diabetického původu. Uvádíme co nejpřesnější překlad odpovídající části této práce: „U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin v dávce 40 mg, se vylučování bílkovin v moči významně nelišilo od výchozí hodnoty, ale došlo k signifikantnímu snížení glomerulární filtrace oproti výchozímu stavu a zdvojnásobení sérového kreatininu; výskyt akutního selhání ledvin byl v této skupině také častější. Ačkoli studie nebyla zaměřena na přímé srovnání obou statinů, výsledky studií PLANET I a II naznačují, že atorvastatin a rosuvastatin mají odlišné renální profily u pacientů s proteinurií, zatímco účinky na lipidy jsou podobné, s mírně větším účinkem na rosuvastatinu 40 mg než atorvastatinu 80 mg...“. Toto je v komentovaných doporučeních zcela opominuto a je poměrně vágně napsáno: „... Je zvažován i fakt, že statiny mohou mít potenciální renoprotektivní účinky nebo dokonce zpomalit progresi chronického renálního selhání...“. Následně je citováno několik studií včetně PLANET, která ale ukazuje něco jiného (zde citace pod číslem 94).

Stručná závěrečná informace: U pacientů s proteinurií buďte opatrní s léčbou rosuvastatinem v dávce 40 mg. U výrazně snížené renální funkce (stadium 3–4, tedy GFR menší než 60–30 ml/s) skutečně zvážit nutnost maximálních dávek atorvastatinu (80 mg) či rosuvastatinu (40 mg), spíše se spokojit s dávkami polovičními a doplnit je ezetimibem.

Jaterní funkce

- Mírné, asymptomatické a izolované zvýšení ALT při léčbě statinem není klinicky závažné. U pacientů s mírným zvýšením ALT v důsledku steatózy nebo nealkoholické steatósy/steatohepatitidy, statinová terapie tento stav nezhoršuje.
- Klinicky závažné poškození jater při léčbě statiny je velmi vzácné a zřejmě se v tomto případě jedná o skupinový účinek statinů.
- Pravidelné sledování jaterních enzymů při léčbě statiny není odůvodněné.
- Jaterní enzymy by měly být měřeny pouze u (vzácných případů) osob, které jeví příznaky hepatotoxicity.

Komentář

Poměrně často diskutovaný až sporný bod. Tato komplikace léčby statiny je skutečně velmi vzácná, ale existuje. Definitivní nedoporučení kontroly jaterních testů je na základě dostupných studií logické, v doporučeních jsou uváděny i rozsáhlé postmarketingové studie, kde bylo skutečně minimum závažných nežádoucích účinků. Z tohoto pohledu je ohledně hepatotoxicity hned na začátku podkapitoly správně uvedena zásadní informace o DILI – (drugs induced liver injury), kdy i u statinů jsou popsány nežádoucí účinky minimální, ale u jednotlivých pacientů jistotu nemáme (8). Navíc, uváděné klinické příznaky jako hlavní důvod k měře-

ní jaterních enzymů jsou velmi nespecifické a u zjevně ikterického pacienta již může být pozdě. Možné včasné nasazení imunosupresiv (v případě statinů se v naprosté většině případů jedná o autimunní poškození jater indukované léky) může totiž výrazně pomoci, i když zcela spolehlivá data na to nemáme; je pravda, že se stále jedná o poměrně vzácné poškození.

Stručná závěrečná informace: Jaterní testy není dle doporučení nutné kontrolovat, ale zvažme u pacientů s vyšším příjmem alkoholu, užívajících například i nárazově léky s potenciální hepatotoxicitou (paracetamol), u pacientů s nespecifickými deletrvajícími „virovými“ obtížemi (únava, nevýkonnost). Dle zkušenosti autora se jedná nejčastěji o atorvastatin a mechanismus autoimunního poškození, nicméně atorvastatin je podáván nejčastěji a teoreticky toto může nastat u kteréhokoliv statinu. Zcela pragmatický důvod, proč měřit jaterní enzymy i přes nedoporučení, je jejich nízká cena a náběr při běžné kontrole lipidogramu, tedy nezatěžující pacienta.

Krvácivé mozkové příhody

- Léčba statiny snižuje riziko první nebo opakované ischemické cévní mozkové příhody o 15–35 % na 1 mmol/l poklesu LDL cholesterolu.
- Zatímco ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), při léčbě atorvastatinem 80 mg došlo k mírnému nárůstu výskytu krvácivých mozkových příhod u pacientů s předchozí ischemickou mozkovou příhodou (9), nicméně tento nálezní i ve spojitosti s poklesem LDL cholesterolu již nebyl potvrzen v žádné z dalších randomizovaných, prospektivních/kohortových či case-control klinických studií zaměřených na cévní mozkové příhody.
- U pacientů s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody není indikována změna při terapii statiny.

Komentář

Zde je skutečně důležité rozlišení nízkého (LDL) cholesterolu a léčby statiny. Krvácivé mozkové příhody byly téměř výhradně spojeny s nižším cholesterolem a byly velmi vzácné. Jedinou výjimkou byla zmíněná studie SPARCL, kde došlo k mírnému vzestupu krvácivých mozkových příhod při léčbě vysokou dávkou vysoce účinného statinu u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě. Nicméně následně ani v intervenčních studiích s iPCSK9 vzestup krvácivých mozkových příhod popsán nebyl (10).

Stručná závěrečná informace: Naprosto zásadní je pacienti s ischemickou cévní příhodou léčit maximální tolerovanou dávkou vysoce účinných statinů (atorvastatin 80 mg nebo rosuvastatin 40 mg), případně kombinovat s ezetimibem k dosažení velmi nízkých koncentrací LDL cholesterolu, a to nižších než 1,4 mmol/l (případně dosáhnout alespoň 50 % poklesu LDL), dle posledních doporučení v oblasti prevence kardiovaskulárních onemocnění (11). Drtivě převažuje prospěch této léčby nad velmi malým a hypotetickým rizikem.

Katarakta

- Léčba statiny není spojena s vývojem katarakty.
- Není indikována žádná změna v prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s kataraktou.

Komentář

Zde je podobná situace jako u kognitivních funkcí, spíše příznivý efekt statinů na kataraktu a naprosto nepodložené, hypotetické úvahy o možnosti katarakty při léčbě statiny na podkladě subanalýz některých studií, u části studií byl dokonce pozorován příznivý efekt podávání statinů na prevenci katarakty.

Stručná závěrečná informace: Při přítomnosti katarakty či při podezření na ni statiny určitě nevysazovat, nesnižovat jejich dávky. Nicméně se zatím se autor tohoto komentáře s dotazy na toto téma nesetkal.

Celkové shrnutí

Chceme opět zdůraznit, že hlavní obranou proti nedostatečné či naopak nevyhovující léčbě statiny je poučený pacient. Naprostá většina vedlejších účinků statinů je vzácná a nezávažná. V zásadě prokázáný je „biochemický“ účinek statinů na vznik DM, nicméně bez klinického kore-

látu; naopak léčba statiny v této rizikové populaci přináší výrazný prospěch prevencí skutečných kardiovaskulárních příhod aterosklerotického původu. Asociace statinů s poklesem kognitivních funkcí, hepatálního postižení, s hemoragickým mozkovými příhodami a s kataraktou jsou klinicky irelevantní či spíše neexistují. Jedinou výjimkou, na kterou bychom chtěli v tomto článku mimo rámec prostého popisu těchto doporučení upozornit, je možný nepříznivý účinek vysoké dávky rosuvastatinu (40 mg) na renální funkce u pacientů s proteinurií. Mírnou kontroverzí zůstává nutnost měření jaterních testů při léčbě statiny; většina autorit toto nedoporučuje. I když je třeba na nežádoucí účinky statinů myslet, tak jako u všech léků, stále se z hlediska žádoucích i nežádoucích účinků statinů jedná o velmi dobrý obchod z pohledu poměru riziko/prospěch. Úplným závěrem si v *Tabulce 2* dovolujeme definitivně shrnout zde diskutované nežádoucí účinky s našimi komentáři.

Tabulka 2: Komentář a postup u diskutovaných vedlejších účinků statinů

Účinek	Komentář	Postup
Diabetes mellitus	Mírný vzestup glykémie nalačno, který pacienty s hraničními hodnotami posouvá do kategorie diabetiků, zřejmě bez většího výskytu klinických komplikací.	Důsledněji dodržovat režimová opatření, statin nevysazovat.
Hepatopatie	Pacienti s lehčím postižením jater (mírně vyšší hodnoty aminotransferáz při steatóze, steatohepatitidě) spíše z léčby profitují. Klinicky významné postižení jater při léčbě statiny je velmi vzácné.	Při elevaci JT do 3násobku u zcela asymptomatických pacientů referenčních hodnot možné statiny nasadit bez omezení. Statiny vysadit pouze při ikteru, výrazném vzestupu ALT (nad 3násobek referenčních hodnot). Pravidelně kontrolovat jaterní testy při léčbě statiny, dle většiny doporučení není nutné.
Nefropatie	U vyšších dávek vysoce účinných statinů bylo v jedné studii (7) pozorováno více známek poškození ledvin, spíše však v celé skupině léčené statiny převládaly nefroprotektivní účinky.	U pacientů s proteinurií je třeba být opatrný při léčbě rosuvastatinem 40 mg, jinak je vhodné přizpůsobit dávku statinů funkci ledvin/glomerulární filtraci.
Kognitivní schopnosti	Nikdy v seriózní studii neprokázáno, jedná se o spekulace na základě jedné observační studie. V některých studiích i možný protektivní efekt.	Statiny nevysazovat, nesnižovat, pátrat po jiné příčině, například vaskulárním postižení, kde by statiny mohly být naopak protektivní.
Krvácivé mozkové příhody	Statisticky mírný vzestup v jediné studii, v ostatních nepotvrzeno, v absolutních číslech zanedbatelné počty; drtivě převažuje snížení ischemických mozkových příhod.	Nasazovat statiny u všech ischemických cévních mozkových příhod a cílit k velmi nízkým hladinám LDL cholesterolu.
Katarakta	Podezření v observačních substudiích, v některých i možný protektivní efekt.	Statiny nevysazovat, nesnižovat dávku.

LITERATURA

- Ioannidis JP. More than a billion people taking statins? Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA* 2014;311:463–464.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016;37:908–916.
- Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39(27):2526–2539.
- Pella D, Gvozdičková A, Lietava J et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu *AtheroRev* 2016; 1(1): 7–13.
- Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014;88:3–11.
- Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med* 2005;67:24–30.
- de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:181–190.
- Wiggins BS, Lamprecht DG Jr, Page RL 2nd, et al. Recommendations for Managing Drug-Drug Interactions with Statins and HIV Medications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17(5):375–389.
- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al.; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364–2370.
- Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, et al. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3(9):823–828.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205.

Poslední výsledky z výzkumného programu ODYSSEY: od léčby dětí po nemocné s homozygotní FH

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

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

Vzhledem ke komplikované situaci zapříčiněné pandemií COVID-19 se letošní konference ACC konala zcela netradičně pouze virtuálně, tedy formou on-line prezentací a posterů. V jedné z těchto prezentací nás profesor Blom z Univerzity v Kapském městě seznámil s výsledky studie ODYSSEY HoFH (1), která zkoumala léčbu alirocumabem u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie (FH).

HoFH je geneticky podmíněné onemocnění charakterizované extrémně vysokou hladinou LDL-cholesterolu a brzkým rozvojem aterosklerózy a jejích komplikací navzdory adekvátní preventivní léčbě. Tito nemocní mají postiženou funkci LDL receptoru, většinou kvůli mutaci v obou kopiích LDL receptorového genu nebo dalších genů, které se účastní transportu LDL částice pomocí LDL receptoru do nitra buňky (APOB, PCSK9 a LDLRAP1). U těchto nemocných se v klinické praxi často nedaří dosahovat stále ambicióznějších cílových koncentrací LDL-cholesterolu, proto je v posledních letech upřena pozornost na inhibitory proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9). Inhibice tohoto enzymu vede ke zvýšené recyklaci LDL receptoru v hepatocyty a tedy ke zvýšenému vychytávání LDL částic z oběhu, v konečném důsledku k poklesu koncentrace LDL-cholesterolu a jiných aterogenních částic.

Řadu let se věnuje podrobnému zkoumání jednoho z PCSK9 inhibitorů, alirocumabu, program ODYSSEY. Cílem studie 3. fáze ODYSSEY HoFH bylo zjistit, jaký je efekt alirocumabu na hladinu LDL-cholesterolu u dospělých s HoFH. Pacienti zařazení do této studie byli dospělí jedinci, kterým se stávající maximální možnou hypolipidemickou léčbou (statin, ezetimib, lomitapid, LDL aferéza) nedařilo dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l. Pacienti byli v poměru 2:1 randomizováni k léčbě alirocumabem v dávce 150 mg podkožně každé 2 týdny anebo k podávání placeba po dobu 12 týdnů, vše na pozadí dosavadní zavedené hypolipidemické terapie.

Osoby, které dostávaly aktivní léčbu, měly ve srovnání s jedinci na placebo o 35,6 % nižší koncentrace LDL-cholesterolu, tedy v průměru o 1,9 mmol/l. Podobný pokles autoři

zaznamenali i u dalších parametrů lipidového spektra (viz *Tabulka 1*).

Pozorovaná absolutní redukce hladiny LDL-cholesterolu téměř o 2 mmol/l u pacientů léčených alirocumabem je nesporně velmi důležitým výsledkem, který dále snižuje kardiovaskulární riziko pacientů s homozygotní formou FH. Posterová sekce se věnovala dalším zajímavým studiím, z nichž celkem šest hodnotilo účinnost a bezpečnost alirocumabu. Prospektivní „real-life“ studie ODYSSEY APPRISE je zaměřena na pacienty ve vysokém KV riziku s neadekvátně kontrolovanou dyslipidemií. Celkem 636 osob s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (HeFH) a 358 jedinců bez familiární hypercholesterolemie (non-FH) sledovaných v této studii bylo léčeno podkožně aplikovaným alirocumabem v dávce 75 mg nebo 150 mg jednou za 2 týdny, přičemž dávka byla titrována dle uvážení ošetřujícího lékaře. Primárním cílem projektu bylo stanovit bezpečnostní parametry podávané léčby, dále autoři zjišťovali dosahování terapeutických cílů po 12 týdnech terapie (koncentrace LDL-cholesterolu, případně jiné parametry lipidového spektra).

Jedinci s HeFH byli v průměru o 8 let mladší než ostatní pacienti (54 vs. 62 let), častěji se mezi nimi vyskytovaly ženy (42 vs. 27 %) a měli v průměru vyšší vstupní hladiny LDL-cholesterolu (pročež také ve větším procentu užívali intenzivnější, kombinovanou hypolipidemickou léčbu). Terapie PCSK9 inhibitorem byla pacientům podávána 12–30 týdnů, v průběhu kterých byly pečlivě registrovány všechny možné vedlejší účinky léčby. Nejčastěji byly referovány obtíže charakteru nasofaryngitidy (7,8 %), myalgií (7,1 %), bolestí hlavy (6,2 %) a chřipkových příznaků (5,3 %). Samotný hypolipidemický efekt podávaného alirocumabu byl u celé skupiny sledovaných pacientů jednotný – došlo k významnému poklesu ve všech sledovaných parametrech, především k redukci koncentrace LDL-cholesterolu celkem o 57,8 % (podrobněji viz *Tabulka 2*). Současně byl zaznamenán mírný vzestup hladiny HDL-cholesterolu o 4,4 % u všech osob.

Ve 12. týdnů sledování dosáhlo cílových hladin LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l 74,6 % pacientů (69,0 % osob s HeFH; 85,2 % pacientů bez HeFH), cílových hladin pod

Tabulka 1: Efekt léčby alirocumabem u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie

	Rozdíl vůči placebu	Rozdíl vůči vstupní hodnotě
LDL-cholesterol	-35,6 %	- 26,9 %
Non-HDL-cholesterol	-32,9 %	-24,8 %
ApoB	-29,8 %	-22,5 %
Lipoprotein (a)	-28,4 %	-19,6 %

Tabulka 2: Efekt léčby alirocumabem u pacientů s HeFH a non-FH ve studii ODYSSEY APPRISE (srovnání se vstupními parametry)

	Pacienti s HeFH	Pacienti non-FH
LDL-cholesterol	-53,4 %	-57,6 %
Non-HDL-cholesterol	-45,5 %	-46,7 %
Triglyceridy	-7,2 %	-10,3 %

1,8 mmol/l 50,2 % pacientů (43,6 % pacientů s HeFH; 62,6 % pacientů bez HeFH) a kombinace poklesu koncentrace LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l (70 mg/dl) a/nebo alespoň 50 % redukce ve srovnání se vstupní hodnotou LDL-cholesterolu dosáhlo celkem 69,1 % pacientů (64,7 % pacientů s HeFH; 77,4 % pacientů bez HeFH). Tyto terapeutické cíle přetrvávaly prakticky po celou dobu sledování, tedy až do 120. týdne trvání průzkumu.

Dle závěru studie ODYSSEY APPRISE byla léčba aliocumabem pacienty s dyslipidemií ve vysokém KV riziku v běžné klinické praxi dobře tolerovaná a po úpravě dávky podle uvážení ošetřujícího lékaře docílila klinicky významného poklesu koncentrací LDL-cholesterolu. Snížené hladiny LDL-cholesterolu navíc přetrvávaly po celou dobu trvání studie a byly srovnatelné u všech pacientů bez ohledu na přítomnost heterozygotní formy familiární hypercholesterolemie.

Další specifickou populaci zkoumá studie ODYSSEY KIDS, kde jsou sledované děti ve věku 8–17 let s HeFH. Dospělí pacienti s HeFH a dalšími nefamiliárními formami hypercholesterolemie jsou s úspěchem léčeni humánní monoklonální protilátkou aliocumabem, jak dokumentovaly také výše komentované studie. Aliocumab dosud nebyl testován v léčbě dětských pacientů s HeFH, proto jsou tyto nově prezentované výsledky fáze II studie ODYSSEY KIDS s napětím očekávány.

Děti sledované v tomto projektu měly vstupně koncentrace LDL-cholesterolu nad 3,37 mmol/l (130 mg/dl) i přes optimální hypolipidemickou léčbu. Do studie bylo zařazeno celkem 42 dětí, jejichž průměrný věk v době zahájení studie byl 12,4 let, 45,2 % byly dívky a většina pacientů (92,5 %) užívala statin.

Pacienti byli randomizováni do čtyř skupin podle dávky aliocumabu:

1. 30 mg aliocumabu každé 2 týdny (50 mg při tělesné hmotnosti nad 50 kg);
2. 40 mg aliocumabu každé 2 týdny (75 mg při tělesné hmotnosti nad 50 kg);
3. 75 mg aliocumabu každé 4 týdny (150 mg při tělesné hmotnosti nad 50 kg);
4. 150 mg aliocumabu každé 4 týdny (300 mg při tělesné hmotnosti nad 50 kg).

Primárně autoři sledovali změnu hladiny LDL-cholesterolu po 8 týdnech léčby, kdy v 1. kohortě zaznamenali pokles koncentrace LDL-cholesterolu v porovnání se vstupními hodnotami o 21,2 %, ve 2. kohortě o 46,1 %, ve 3. kohortě o 7,8 %

a v poslední 4. kohortě o 44,5 %. Lze tedy říci, že skupiny, kterým byla podávána vyšší dávka PCSK9 inhibitoru, měly po 8 týdnech léčby významně vyšší redukci koncentrací LDL-cholesterolu, v podstatě podobné jako vidáme u dospělé populace. U těchto dětí bylo také častěji dosaženo cílových hladin LDL-cholesterolu – ve 2. kohortě dosáhlo 88,8 % sledovaných hodnot pod 3,36 mmol/l, 76,8 % dokonce pod 2,84 mmol/l; ve 4. kohortě byl pokles pod 3,36 mmol/l a současně i pod 2,84 mmol/l zaznamenán u 72,7 % jedinců. Terapeutických cílů ve zbývajících dvou kohortách bylo dosaženo v menší míře – v 1. kohortě byla po 8 týdnech léčby naměřena hladina LDL-cholesterolu pod 3,36 mmol/l u 60 % dětí, koncentrace pod 2,84 mmol/l dosaženo nebylo. 3. kohorta sledovaných pacientů měla ve 27,3 % hladiny LDL-cholesterolu pod 3,36 mmol/l a pouze v 18,2 % pod 2,84 mmol/l. Překvapivý je pokles koncentrace LDL-cholesterolu ve 3. sledované kohortě po 8 týdnech léčby pouze o 7,8 % ve srovnání se vstupní hodnotou. Zdá se, že prodlužování dávkovacího intervalu přináší pouze nevýznamné změny lipidogramu. Zajímavé by jistě bylo sledování dynamiky koncentrací LDL-cholesterolu častěji v průběhu trvání studie, nejen pouze na konci dávkovacího intervalu – tato jediná hodnota může zkreslovat a průměrná koncentrace LDL-cholesterolu v čase by mohla být teoreticky nižší. Ve všech kohortách byl také pozorován pokles non-HDL cholesterolu a apolipoproteinu B v podobném měřítku jako v případě LDL-cholesterolu, tedy s výrazně větším úspěchem ve 2. a 4. kohortě.

Z hlediska bezpečnosti terapie se u 50–90 % pacientů napříč všemi kohortami vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek. Dva pacienti (z kohorty 1 a 4) měli v průběhu studie hyperglykemickou epizodu, kterou autoři nepřipisovali studiové léčbě – z těchto případů byl jeden následně diagnostikován jako první projev diabetu 1. typu.

V pediatrické populaci byly touto studií demonstrovány velice podobné výsledky jako u dospělé populace. Ve 2. a 4. kohortě bylo podáváním aliocumabu docíleno významné redukce hladin LDL-cholesterolu za obecně dobré tolerance léčby, lze jej tedy s výhodou využít jako další léčebnou strategii u dětských pacientů s HeFH. Vzhledem k těmto nadějným výsledkům byly dávky podávány ve 2. (40/75 mg každé 2 týdny) a 4. (150/300 mg každé 2 týdny) kohortě určené k podrobnějšímu průzkumu ve fázi III ODYSSEY KIDS v pediatrické populaci s HeFH.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165

LITERATURA

1. Blom D, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Alirocumab efficacy and safety in adults with homozygous familial hypercholesterolemia (ODYSSEY HoFH). On: <https://www.tctmd.com/slide/alirocumab-efficacy-and-safety-adults-homozygous-familial-hypercholesterolemia-odyssey-hofh>.
2. Gaudet D, L'pez-Sendón JL, Aversa M, et al. Efficacy and safety of aliocumab in a real-life setting in patients with or without familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY APPRISE Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(11): 1958.
3. Daniels SR, Caprio S, Chaudhari U, et al. The efficacy and safety of aliocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: ODYSSEY KIDS. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(11): 1860.

Arteriální hypertenze a infekce COVID-19

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

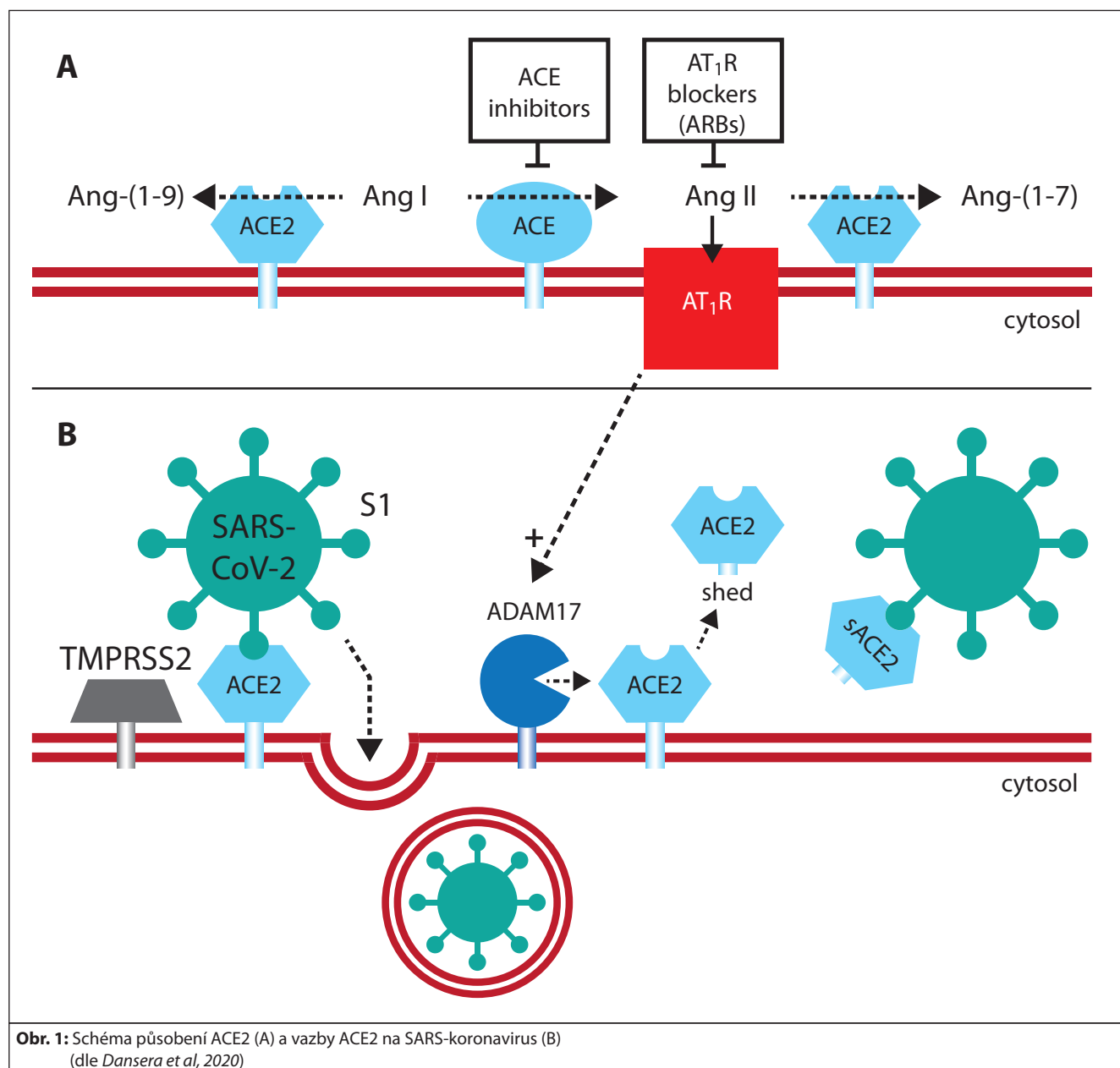
Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak) je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním se zvyšující se prevalencí (výskytem) v závislosti na věku. V současnosti je odhadováno, že jen v České republice máme kolem 2 milionu osob trpících tímto onemocněním.

V souvislosti se současnou pandemií způsobenou koronavirovou infekcí (COVID-19) se v médiích objevují nejrůznější spekulace a dohady o zvýšeném riziku osob s hypertenzí a dokonce i o zvýšeném riziku některých typů antihyper-

tenzní léčby ve vztahu ke koronavirové infekci. Tyto úvahy se odvíjejí od skutečnosti, že angiotenzin-konvertující enzym typu 2 (ACE2) je proteinovým receptorem, který facilite vstup koronaviru do buněk. Celá situace je komplikována nedostatkem klinických dat a komplexností systému renin-angiotensin.

Na základě dostupné nejrecentnější literatury (Danser et al, 2020, Esler et al, 2020) včetně odborných stanovisek Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society



of Hypertension, www.eshonline.org) a Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, www.escardio.org) se pokusím stručně zrekapitulovat problematiku a stručně formulovat nejdůležitější závěry pro praktickou potřebu naší veřejnosti. Tyto závěry jsou platné k datu publikace a jistě se mohou měnit díky rychlému vývoji výzkumu v současné éře pandemie.

Co je angiotenzin-konvertující enzym typu 2 (ACE2)?

ACE2 je enzym karboxypeptidáza konvertující vlastní účinnou presorickou látku angiotenzin II na vazodilatační peptid angiotenzin 1-7 a angiotenzin 1-9, jehož účinky jsou málo známe. Experimentální data svědčí pro potenciální protektivní účinky zvýšené exprese ACE2 v plicích a KV systému.

Koronavirus a ACE2

Již v minulosti bylo prokázáno, že ACE2 je receptorem pro vstup koronaviru (SARS) do buněk (přehled viz *Danser et al*, 2020). Vazba na ACE2 vyžaduje přítomnost povrchového virového proteinu S1. Následný vstup koronaviru do buňky vyžaduje rovněž interakci s transmembránovou serine proteázou (TMPRSS2). Uvolnění membránově vázaného ACE2 interakcí s disintegrinem a metalloproteázou 17 (ADAM17) vede ke vzniku rozpustného ACE. Ten již neumožňuje vstup koronaviru do buněk a může být dokonce protektivní díky udržování navázaného koronaviru v cirkulující tekutině (přehledně viz *Obr. 1*).

Vstup koronaviru do buněk může být blokován protilátkami proti S1 proteinu či inhibitory TMPRSS2. ACE2 je exprimován v plicní tkáni v pneumocytech a makrofázích. Plicní exprese ACE2 je však nízká ve srovnání s dalšími orgány jako tenké střevo, srdce či ledviny.

Antihypertenziva a ACE2

Bohužel klinických studií v tomto kontextu existuje velmi málo a současná evidence se často opírá jen o experimentální pozorování (stručný přehled viz *Esler M, Esler D*, 2020).

Zdá se, že AT₁-blokátory zvyšují expresi ACE2 v experimentu (*Esler M, Esler D*, 2020) na rozdíl od ACE-inhibitorů či beta-blokátorů. Navýšení ACE2 díky podávání AT₁ blokátorů se však může lišit mezi jednotlivými orgány. Není navíc jasné, zda toto navýšení lokálních koncentrací ACE2 může opravdu usnadňovat vstup koronaviru do lidských buněk.

Blokátory kalciových kanálů jsou v tomto kontextu nejspíše neutrální. Diuretika a antagonisté mineralokortikoidních receptorů sice zvyšují hladiny angiotenzinu II a tedy mohou navyšovat expresi ACE2, vedou však současně i ke zvýšené natriuríze potenciálně naopak snižující koncentrace ACE2.

Jaké lze vyvodit závěry pro klinickou praxi

V současné době neexistuje přesvědčivá evidence, že by vysoký krevní tlak sám o sobě představoval zvýšené riziko infekce COVID-19. S přibývajícím věkem však samozřejmě stoupá riziko vzniku hypertenze a dalších koincidujících onemocnění. 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 (citace níže).

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 zhoršovalo průběh infekce COVID-19. Naopak vysazení antihypertenzní medikace RAS-blokátory může zvyšovat kardiovaskulární riziko.

V případech těžkých klinických projevů u nemocných s hypertenzí a infekcí COVID-19 je však vhodné individuálně posoudit další podávání či vysazení antihypertenzních léků včetně ACE-inhibitorů či AT₁-blokátorů na základě klinického stavu.

Toto stanovisko zohledňuje dostupná data k 2. 4. 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. 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, Tsioufis 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.
4. 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. Tesař, J. Vítovec, T. Zelinka. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, 2018, supplement, str. 1-22.

Má využívání fixních kombinací smysl? Pokud ano, kdy a proč zvolit kombinaci s diuretikem?

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

V nedávné době bylo publikováno několik nových verzí doporučení na diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze – jako první byla na konci roku 2017 publikována americká (1), následně pak česká a evropská (2, 3). Jejich největším rozdílem je hodnota krevního tlaku (TK), která pacienta klasifikuje pro diagnózu arteriální hypertenze – ta americká ji snížila na 130/80 mm Hg, kdežto evropská (i česká) ji ponechala na stávající hodnotě 140/90 mm Hg. Po bližším pročtení však jde spíše jen o způsob klasifikace, protože americká verze doporučuje medikamentózní léčbu zahájit jen u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, včetně těch s renálním onemocněním nebo diabetes mellitus. U těchto pacientů však i evropská (a také česká) doporučují zahájení antihypertenzní léčby v případě tzv. vysokého normálního TK, neboť za cílový systolický TK je považována právě hodnota 130/80 mm Hg. Trochu nejasnosti o tom, zda tato hodnota TK nemá být ještě snížena, přinesla studie SPRINT zaměřená na srovnání intenzivního (systolický TK 120 mm Hg) a méně intenzivního (systolický TK 140 mm Hg) snížení TK. V intenzivní větvi studie SPRINT byl přítomný nižší výskyt kardiovaskulárních příhod než u méně intenzivně léčené větve (4). Základním metodologickým problémem studie SPRINT však byl způsob měření TK – nejvíce pacientů ve studii mělo pravděpodobně měřený TK v ordinaci bez přítomnosti zdravotníka. Poslední práce pak ukázaly, že takto měřené hodnoty TK jsou cca o 10 mm Hg systoly nižší, než při klasickém způsobu měření TK za přítomnosti zdravotníka v ordinaci (5). Cílová hodnota TK 130/80 mm Hg se ukazuje být ideální i dle post-hoc analýz některých studií s pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem, jako je například studie ONTARGET (6). Na druhou stranu se všechna doporučení shodují v tom, že antihypertenzní terapie má být zahájena nejen včas, ale že také záleží na rychlosti dosažení cílového TK. Z tohoto důvodu je doporučováno zahájení léčby hypertenze kombinací antihypertenzní léčbou. U pacientů, u nichž víme, že bude nutné snížit TK o nejméně 20/10 mm Hg, bychom měli vždy zahájit léčbu pomocí kombinace antihypertenzních látek. Výjimku z tohoto pravidla představují starší nemocní nebo pacienti s rizikem výraznějšího poklesu hodnot TK a tím spojených pádů. Kombinací léčbou však můžeme zahájit i léčbu u pacientů s potřebou menšího snížení TK – v tomto případě by se však mělo jednat o kombinaci léčby malými dávkami antihypertenziv (2).

Všechna doporučení se také shodují na výběru léků, kterými by měla být léčba zahajována, a tedy používána při potřebě léčby 1–3 účinnými substancemi. Snad jediné česká doporu-

čení zatím připouští možnost zahájení léčby arteriální hypertenze pomocí betablokátorů u mladých pacientů s typickým obrazem hyperkinetické cirkulace. Nejčastěji se může jednat o mladé ženy, u nichž nemůžeme použít blokátory systému renin angiotensin aldosteron (RAAS) (2). Ve volbě kombinací léčby jsou evropská doporučení specifitější než americká – jako možnou dvojkombinaci připouští jen možnost kombinace blokátoru RAAS (inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu [ACEI] nebo sartanu) na jedné straně, na druhé pak jako druhou volbu blokátor kalciového kanálu nebo thiazidové diuretikum. Tato doporučení jsou podepřena nejen mnohými provedenými studiemi, ale také teoretickým předpokladem o výrazném aditivním účinku, kdy tyto skupiny léků působí na cévní systém rozdílným způsobem. Blokátory RAAS jsou představitelem léčby hypertenze na podkladě vasokonstrikčním (laboratorně vyjádřeném vyšší hodnotou plazmatického reninu) (R látka). Mezi R látky řadíme také betablokátory. Diuretika a blokátory kalciového kanálu by měly být účinné více u hypertenze založené na volumovém přetížení, jehož laboratorním obrazem je suprese plazmatického reninu (V látka). Podání R a V látky může velmi dobře podchytit různé patofyziologické podklady vzniku arteriální hypertenze (7). V některých případech může být ale i kombinace diuretika a kalciového blokátoru efektivní, jako například v léčbě černošské populace (8).

Velkým posunem v aktuálních doporučeních je zdůraznění role fixních kombinací v léčbě arteriální hypertenze – všechna ji uvádějí jako léčbu volby ve srovnání s léčbou pomocí jednotlivých látek. Výhodou fixních kombinací je především to, že mohou výrazně zlepšit adherenci pacienta k terapii. Ta závisí na mnoha faktorech – kromě motivace pacienta k terapii (tedy, zda se nám pacienta podaří přesvědčit o smyslu antihypertenzní terapie na jedné straně nebo na druhé straně ke špatné adherenci může přispět snaha pacienta získat nějakou výhodu díky „špatně ovlivnitelné“ hypertenzi při neužívání medikace) také hodně na počtu užívaných tablet antihypertenziv (9). Nedávno publikovaná práce (na níž se podílelo i naše pracoviště), která byla zaměřená spíše na pacienty s rezistentní hypertenzí, ukázala zhoršení adherence k terapii se vzrůstajícím počtem tablet (10). Jaké máme možnosti léků do kombinací léčby?

Blokátory renin-angiotensin-aldosteronového systému

První perorální ACEI (captopril) byl vyvinut v roce 1977 a postupně v 80.–90. letech následoval průlom v objevech dalších ACEI – od enalaprilu až po ramipril, perindopril,

trandolapril nebo například fosinopril. Pro léčbu hypertenze byl captopril schválen až v roce 1985. Z bohatého výběru ACEI preferujeme ty, které můžeme podávat 1x denně a mají data z velkých mortalitních studií jako jsou například perindopril, ramipril nebo lisinopril. Jedná se o léky s velmi univerzálním spektrem použití, které mají omezení z důvodu potenciální fetotoxicity u žen ve fertilním věku, které by mohly otěhotnět (11). Inhibitory ACE zamezují degradaci bradykininu, který působí vazodilatačně, protizánětlivě a reguluje natriurézu, oxidativní stres a apoptózu, což přispívá k jejich kardioprotektivnímu účinku.

Antagonisté receptorů AT_1 pro angiotensin II (sartany) patří mezi novější antihypertenziva. Preferovat bychom měli ty, které se mohou opřít o velké mortalitní studie jako je například telmisartan, candasertan, valsartan a nejspíše i losartan (v tomto případě se spekuluje, zda je ho možné podávat 1x nebo 2x denně). I pro sartany platí stejné omezení jako pro ACEI pro ženy ve fertilním věku – v tomto případě je dokonce fetotoxicita vyšší než u ACEI (11). Sartany neinhibují činnost ACE, ale působí na AT_1 receptory, čímž dochází k degradaci bradykininu ACE. Jejich použití nevede k suchému kašli.

Blokátory kalciového kanálu

I tato léková skupina je již dostatečně prověřená mortalitními studiemi. Všechny blokátory kalciového kanálu dostupné na našem trhu se mohou podávat při léčbě arteriální hypertenze 1x denně. Jejich velkou výhodou je skutečnost, že se jedná o univerzální antihypertenzivum – je možné je podávat prakticky všem skupinám pacientů, tedy i ženám, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. Jejich velkou nevýhodou je častý výskyt otoků dolních končetin, které jsou nejvíce popisovány u pravděpodobně nejúčinnějšího blokátoru kalciového kanálu – amlodipinu (12).

Thiazidová (thiazidům podobná) diuretika

V tomto případě se jedná o velmi staré léky – první thiazid byl popsán v roce 1957, chlorthalidon pak v roce 1959 a indapamid 1973. I thiazidová diuretika mají k dispozici důkazy z mnohých mortalitních studií. Na rozdíl od evropských doporučení, americká, anglická, kanadská i česká se odklání od hydrochlorothiazidu ve prospěch indapamidu a chlorthalidonu (13). Důvodem je, že indapamid a chlorthalidon mají větší vliv na snížení TK a regresi hypertrofie stěn levé komory (14). Ve srovnání s thiazidům podobnými diuretiky má hydrochlorothiazid kratší poločas účinku, což může vysvětlovat jeho slabší antihypertenzní účinek (15). Metaanalýza 19 randomizovaných studií naznačila, že thiazidům podobná diuretika mají výraznější kardioprotektivní účinek, především na srdeční selhání ve srovnání s hydrochlorothiazidem (16). Indapamid může zlepšit ve srovnání s hydrochlorothiazidem také nejen některé parametry endoteliálních a tepenných funkcí, ale také i longitudinální funkci levé komory u pacientů s diabetes mellitus (17). Dalším důvodem odklonu od hydrochlorothiazidu pak může být i problematika kožních nádorů, které se mohou něj vyskytovat častěji u thiazidům podobných diuretik (18).

Jak volit fixní kombinační léčbu?

V tomto případě musíme vycházet z nabídky na našem trhu. Fixní kombinační léčba blokátorů kalciového kanálu

s blokátorem RAAS je vhodná především pro pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem jako jsou pacienti s manifestní aterosklerózou, metabolickým syndromem a diabetes mellitus nebo s nefropatií. K dispozici jsou kombinace nejčastěji s amlodipinem, méně pak s verapamilem nebo felodipinem.

U fixních kombinací blokátorů RAAS s diuretikem situace na našem trhu moc nekopíruje publikovaná doporučení. Největší skupinu tvoří kombinace blokátoru RAAS (jak ACEI, tak i u sartanů) s hydrochlorothiazidem, které jsou často i s nízkým dávkováním hydrochlorothiazidu (12,5 mg). Opačným hydrochlorothiazidu v nabídce na našem trhu je pak chlorthalidon – na našem trhu je dostupný jen v kombinaci s amiloridem (nedávno se dokonce vyskytl i významný výpadek v distribuci), ne však ve fixní kombinaci s blokátorem RAAS. Naopak indapamid je ve fixních kombinacích dostupný, a to v kombinaci s perindoprilem. Kombinace perindoprilu s indapamidem je nejvíce prodávanou kombinací. V tomto případě se jedná o zvlášť výhodnou fixní kombinaci, vzhledem k tomu, že obě složky mají velmi dlouhý poločas účinku oproti hydrochlorothiazidu. V jakých případech bychom tedy měli preferovat diuretikum ve dvojkombinaci před blokátorem kalciového kanálu? Pravděpodobně nejjednodušší situace je u pacientů, kteří trpí na otoky dolních končetin včetně těch s chronickou žilní insuficiencí. U těchto pacientů bychom vždy měli preferovat kombinační terapii s diuretikem před kombinací s blokátory kalciového kanálu. Kombinační terapií blokátoru RAAS s diuretikem můžeme preferovat i u pacientů s obezitou nebo diabetes mellitus, u nichž je přítomný sklon k retenci tekutin (13). Další indikací diuretika do kombinační léčby je hypertenze starších osob. Terapie thiazidovými diuretiky vede kromě jiného také k snížení výskytu osteoporotických fraktur ve srovnání s ostatními třídami antihypertenziv (19). Toto snížení rizika fraktur je závislé na délce užívání thiazidových diuretik (20). Dalšími indikacemi pro terapii fixní kombinací blokátorem RAAS a diuretikem mohou být stavy po cévní mozkové příhodě (studie PROGRESS – kombinace perindoprilu a indapamidu) (21), hypertenze s hypertrofií stěn levé komory nebo také hypertenze u diabetiků 2. typu s nefropatií. Při terapii diuretikem (a to i v kombinaci s blokátorem RAAS, který může naopak vést k zvýšení kalemie) je velmi důležité znát kalemii (ideální kalemie je 4,1–4,4 mmol/l) (22). Jak sklon k hypokalemii, tak i k hyperkalemii je spojen s vyšší mortalitou (23).

Závěr

Terapie pomocí fixních kombinací se postupně stává základem kamenem v léčbě arteriální hypertenze, a to z důvodu zlepšení adherence pacientů k léčbě na jedné straně a na druhé straně i pro možnost rychlejší a účinnější kompenzace arteriální hypertenze než při postupné titraci léčby jednotlivými preparáty. S ohledem na to, že v dnešní době bychom měli z diuretik preferovat thiazidům podobná diuretika, jsou jedinou fixní kombinací diuretik z této skupiny kombinace založené na indapamidu. Fixní kombinaci perindoprilu a indapamidu bychom měli preferovat u starších nemocných, u pacientů po cévní mozkové příhodě nebo s hypertrofií stěn levé komory. Zvlášť výhodná je také u všech pacientů, kteří již trpí na otoky dolních končetin nebo je možné je očekávat po nasazení terapie blokátory kalciového kanálu.

LITERATURA

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-1324.
- Widimský J J, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence* 2018;7:1-20.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
- Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- Wohlfahrt P, Cifkova R, Krajcoviechova A et al. Comparison of three office blood pressure measurement techniques and their effect on hypertension prevalence in the general population. *J Hypertens* 2020;38:656-662.
- Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Cardiovascular outcomes and achieved blood pressure in patients with and without diabetes at high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;40:2032-2043.
- Laragh JH, Sealey JE. The plasma Renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (v) and Renin-Angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens* 2011;24:1164-80.
- Ojji DB, Mayosi B, Francis V et al. Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med* 2019;380:2429-2439.
- Poulter NR, Borghi C, Parati G et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens* 2020;38:579-587.
- Gupta P, Patel P, Štrauch B et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension* 2017;69:1113-1120.
- Weber-Schöendorfer C, Kayser A, Tissen-Diabate T et al. Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *J Hypertens* 2020;38:133-141.
- Vukadinovic D, Scholz SS, Messerli FH et al. Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Hypertens* 2019;37:2093-2103.
- Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens* 2019;37:1574-1586.
- Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Ernst ME, Sica DA, Kostis JB. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:1507-1515.
- Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:379-89.
- Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015;28:1453-63.
- Vinereanu D, Dulgheru R, Magda S et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J* 2014;168:446-56.
- Kreutz R, Algharably EAH, Douros A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens* 2019;37:1950-1958.
- Bokrantz T, Schioler L, Bostrom KB et al. Antihypertensive drug classes and the risk of hip fracture: results from the Swedish primary care cardiovascular database. *J Hypertens* 2020;38:167-175.
- Bokrantz T, Ljungman C, Kahan T et al. Thiazide diuretics and the risk of osteoporotic fractures in hypertensive patients. Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Hypertens* 2017;35:188-197.
- Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Krogager ML, Mortensen RN, Lund PE et al. Risk of Developing Hypokalemia in Patients With Hypertension Treated With Combination Antihypertensive Therapy. *Hypertension* 2020;75:966-972.
- Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J* 2017;38:104-112.

Indikace nemocného k vyšetření v centrech pro hypertenzi

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.¹, doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.²

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

²II. interní klinika FN a LF UK Plzeň

Všichni nemocní by měli před odesláním do Centra mít provedena tato vyšetření:

- kompletní anamnéza včetně farmakologické
- 24hodinové monitorování krevního tlaku (AMTK). S sebou nemocný přinese celý záznam, včetně grafického vyhodnocení. Preferována jsou vyšetření provedená na validovaných přístrojích (<https://www.stridebp.org/>; www.dableducational.cz; <https://medaval.ie>). V případě důvodného podezření na sekundární etiologii, např. těžká spontánní hypokalcémie atd. není AMTK nezbytné a postačí výsledky klinického či domácího měření TK
- základní laboratorní vyšetření (ionty, renální funkce, glykémie, lipidy + vyšetření moči)

Kterí nemocní mohou z vyšetření v centrech pro hypertenzi profitovat?

- mladí nemocní i s lehčí arteriální hypertenzí (vyšší pravděpodobnost sekundární hypertenze)
- pacienti s arteriální hypertenzí (i lehčí) a symptomy ukazující na možnou sekundární hypertenzi
 - hypokalcémie
 - záchvatovité obtíže (z valné většiny se v tomto případě může jednat o prosté panické ataky – je vhodné vyzkoušet alespoň efekt anxiolytika), opakem jsou například mladší hubení hypertenici s poruchou metabolismu glukózy)
 - možná stenóza renální tepny (USG, CT AG) u mladších pacientů (naopak u starších pacientů nelze očekávat výraznější profit z léčby)
- nemocní s těžšími formami renální insuficience
- těhotné nemocné, především ty, u kterých ke kontrole hypertenze nestačí 2kombinace antihypertenziv

- pacienti s rezistentní hypertenzí: jedná se o pacienty, kteří jsou léčeni nejméně 3kombinací antihypertenziv v racionální kombinaci, obvykle:
 - inhibitor RAAS
 - diuretikum v nejvyšší tolerované dávce (nejméně 25 mg hydrochlorothiazidu, 2,5 mg indapamidu nebo 25 mg chlorthalidonu)
 - blokátor kalciových kanálů

Výhodou je, pokud je potvrzena dobrá adherence k léčbě:

- buď jsou přítomny vedlejší příznaky léčby
 - nebo byla zjištěna přítomnost antihypertenziva v tělní tekutině (séru, moči) – seznam pracovišť, která provádějí tato vyšetření, je uveden níže
 - nebo byla zjištěna absence poklesu TK po podání léků před svědkem
- Odesílající lékař má také vyloučit možný vliv užívání léků/substancí přispívajících k zvýšení TK (NSA, kortikoidy, imunosupresiva...).

Malý profit z vyšetření lze očekávat:

- u starších nemocných (60–70 let a více), u nichž nejsou přítomny jednoznačné známky případné sekundární hypertenze. U nich je pravděpodobně nejvhodnějším opatřením přidání spironolaktonu, zpočátku v malé dávce za kontroly kalémie a renálních funkcí (opatrnost je nutná především u diabetiků a u pacientů s poruchou funkce ledvin)
- u nemocných s nízkou kvalitou života a předpokládanou krátkou dobou dožití

Seznam pracovišť, která poskytují stanovení hladin antihypertenziv (odkazy na seznam metod či žádanky jsou uvedeny na www.hypertension.cz)

- 1) Ústav soudního lékařství a toxikologie – toxikologie 1. LF UK a VFN, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2
tel. 224 967 190 (sekretariát), e-mail: toxikologie@vfn.cz
- 2) Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
tel. 495 833 810
- 3) Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc
 - a) betablokátory: Ústav soudního lékařství a medicínského práva, tel. 585 639 571, e-mail: soudni@fnol.cz
 - b) ostatní antihypertenziva: Oddělení klinické biochemie, tel. 588 444 249, e-mail: biochemie@fnol.cz
- 4) Ústav soudního lékařství – úsek toxikologie, FNUSA, Tvrdého 562/2a, 602 00 Brno
kontakt: Mgr. Andrea Brzobohatá, Ph.D., tel. 543 185 817
- 5) Ústav laboratorní diagnostiky – oddělení klinické farmakologie FN Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava
tel. laboratoř: 597 374 394, konzultace: 597 372 289
- 6) Laboratoře AGEL a. s., Revoluční 2214/35, 741 01 Nový Jičín
call centrum: 800 700 701

Léčba betablokátory u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Souhrn:

Betablokátory patří k základním pilířům farmakologické léčby různých kardiovaskulárních onemocnění. Arteriální hypertenze jako velmi časté onemocnění narůstající s věkem se pochopitelně zcela běžně vyskytuje u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a je rovněž jednou z nejčastějších komorbidit u těchto osob. Podle některých studií se koexistence hypertenze a CHOPN vyskytuje až u 2,5 % dospělé populace. Přítomnost CHOPN dále zvyšuje kardiovaskulární riziko hypertenziků, které je navíc potencováno eventuálním výskytem hypoxie.

U nemocných s CHOPN a současnou arteriální hypertenzí by se měly používat výhradně kardioselektivní betablokátory. Použití kardioselektivních betablokátorů snižuje počet exacerbací CHOPN a celkovou mortalitu v případě současných přesvědčivých indikací pro léčbu betablokátory jako je srdeční selhání či ischemická choroba srdeční. Navzdory těmto klinickým přínosům jsou kardioselektivní betablokátory u nemocných s CHOPN a dalšími indikacemi pro BB málo využívány, což může negativně ovlivňovat morbiditu těchto osob. Zdá se tak, že máme v klinické praxi v použití betablokátorů u CHOPN značné rezervy.

Klíčová slova: Chronická obstrukční plicní nemoc, arteriální hypertenze, betablokátory

Úvodní obecné poznámky

Betablokátory patří k důležitým skupinám léků kardiovaskulárního systému s celou řadou vhodných indikací. Vedle ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání jsou betablokátory často používány i v léčbě hypertenze, kde mají řadu výhod. Vykazují schopnost bránit emočně indukovanému zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence a zmenšují výrazně hypertenzní reakci při svalové práci. Při léčbě betablokátory nepozorujeme posturální hypotenzi, proto jsou vhodné i v léčbě hypertenze starších osob (Vítvec J, Widimský J. *Betablokátory*, 2019).

Tabulka 1: Přehled betablokátorů používaných v léčbě KV onemocnění		
	Generický název	Denní dávkování
neselektivní	propranolol	40–240 mg/den
	labetalol	200–1200 mg/den
	carvedilol	12,5–50 mg/den
	sotalol	80–320 mg/den
selektivní	betaxolol	1x 10–20 mg
	bisoprolol	1x 5–10 mg
	metoprolol	2x 50–100 mg
	metoprolol SR	1x 100–200 mg
	metoprolol ZOK	1x 25–200 mg
	atenolol	2x 50–100 mg
	nebivolol	1x 5–10 mg
selektivní s ISA	acebutolol	1x 400–800 mg
	celiprolol	1x 200–400 mg

Přehled a indikace betablokátorů

Betablokátory představují poměrně heterogenní skupinu. Mechanismus antihypertenzního účinku může tak záviset na typu použité látky. *Tabulka 1* podává přehled betablokátorů používaných v léčbě KV onemocnění.

Betablokátory se také dělí na lipofilní a hydrofilní.

Lipofilní BB (betaxolol, carvedilol, metoprolol, propranolol)

- mají rychlejší a kompletní resorbci z GIT
- jsou plně metabolizovány ve střevní stěně a játrech – „first pass effect“ = nízká bioavail. (10–30 %)
- mají kratší dobu $t_{1/2}$ 1–5 hodin
- mohou se kumulovat při nízkém hepatálním průtoku (stáří, CHSS, cirhosa atd.)
- procházejí hematoencephalicou bariérou (vedlejší centrální účinky)

Hydrofilní BB (acebutolol, atenolol, sotalol)

- mají pomalejší a menší resorbci z GIT
- málo se váží na bílkoviny plazmy (lze je odstranit dialýzou)
- mají delší dobu $t_{1/2}$ 6–24 hodin
- neprocházejí hematoencephalicou bariérou (nejsou účinky na CNS)
- vylučují se hlavně ledvinami (redukce dávky při CHRI či u starších)

Ostatní betablokátory mají víceméně podobnou eliminační cestu jak játry, tak ledvinami (bisoprolol, celiprolol, nebivolol) (Opie et al. 2013).

Tabulka 2: Vhodné indikace použití betablokátorů
hypertenze se známkami zvýšené sympatické aktivity
hypertenze a hyperkinetická cirkulace
angina pectoris
stavy po infarktu myokardu
chronické srdeční selhání s postupnou titrací dávek*
tachyarytmie
* bisoprolol, carvedilol, metoprolol ZOK, nebivolol

Vhodné indikace použití betablokátorů u hypertenze dle současných guidelines ČSH sumarizuje *Tabulka 2*.

Mezi absolutní kontraindikace betablokátorů u hypertenze patří astma bronchiale a závažné bradykardie pod 50/min. včetně síňo-komorové blokády (AV blok) 2. nebo 3. stupně, která není zajištěna kardiostimulací. O použití betablokátorů u nemocných s chronickou obstrukční nemocí (CHOPN) se vedou časté diskuze a polemiky, proto se v následujících řádcích stručně soustředím na tuto problematiku.

CHOPN a hypertenze

CHOPN postihuje na celém světě podle nedávných dat 174 milionů osob a je pravděpodobné, že toto číslo bude rychle narůstat díky zvyšující se prevalenci nikotinu ve vývojových zemích a stárnutí populace v ekonomicky vyspělejších oblastech (*Finks et al, 2020*). Arteriální hypertenze se vyskytuje u nemocných s CHOPN velmi často a je spolu s dyslipidemií, diabetes mellitus, obezitou a srdečním selháním nejčastější komorbiditou u těchto osob. Hypertenze je rovněž velmi častá podle některých názorů i u osob s tzv. astma-CHOPN overlap syndromem. Jedná se o podskupinu pacientů s CHOPN s klinickými projevy astmatu, kde terapie astmatu přináší pacientům prospěch (*Finks et al, 2020*). Podle některých studií se koexistence hypertenze a CHOPN vyskytuje až u 2,5 % dospělé populace. Přítomnost CHOPN dále zvyšuje kardiovaskulární riziko hypertoniků, které je navíc potencováno eventuálním výskytem hypoxie. Dlouhodobé používání anticholinergních látek a beta-2 mimetik může vést k nežádoucím účinkům, k tachykardii a zvýšení krevního tlaku. Situace je navíc komplikována častou přítomností dalších komorbidit jako je obezita, diabetes mellitus, srdeční selhání či recidivující infekty.

Stručný přehled farmakologické léčby hypertenze u CHOPN podala nedávná evropská doporučení (*Williams 2018*) anebo stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi (*Farsang 2016*). Podrobněji jsou farmakologické přístupy k léčbě hypertenze s možnými úskalími rozvedeny v nedávném přehledném článku v NEJMu (*Finks et al. 2020*).

Betablokátor a CHOPN

Prospěšnost léčby betablokátoru u srdečního selhání, ischemické choroby srdeční (stav po IM, angina pectoris) nebo různých arytmií je dobře známa s následnou implementací do stávajících evropských (*Williams et al, 2018*) či národních doporučení (*Widimský et al, 2018*).

Použití nízkých dávek kardi selektivních betablokátorů s pozvolnou uptitrací je u nemocných s plicními chorobami považováno za bezpečné (*Morales et al, 2014, 2017*).

Při používání betablokátorů může však dojít k nežádoucímu snížení plicních funkcí, redukcí účinnosti beta-2 agonistů. Rozlišení mezi astma bronchiale a CHOPN nemusí být vždy snadné (*Baker 2017*). Používání neselektivních betablokátorů (např. propranolol či carvedilol) bychom se proto měli u nemocných s CHOPN vyhnout (přehled *Finks et al, 2020*). Naproti tomu, pokud jsou kardi selektivní betablokátoru nemocnými s CHOPN dobře tolerovány, je jejich použití bezpečné. Může podle některých zpráv dokonce snižovat mortalitu a exacerbace základního onemocnění (*Rutten 2010*). V přítomnosti srdečního selhání a CHOPN vede použití kardi selektivních BB ke snížení celkové mortality (*Liao et al, 2017*). Podobných výsledků bylo dosaženo při použití BB i u pacientů s CHOPN a ICHS, po aortokoronárním bypassu (přehled viz *Finks et al, 2020*). Metaanalýza observačních studií s použitím BB u CHOPN prokázala rovněž přesvědčivý benefit se snížením celkové mortality a současně i redukcí počtu exacerbací CHOPN (*Qinxiang et al, 2014*). V kontrastu s těmito výsledky však v nedávné randomizované studii metoprolol nezabránil exacerbacím CHOPN (*Dransfield et al, 2019*). Vysvětlením těchto rozporných výsledků může být skutečnost, že ve zmíněné studii Dransfielda a spolupracovníků byly podávány BB u nemocných s CHOPN bez známek srdečního selhání či ICHS, tedy typických indikačních kritérií pro BB.

V současnosti je tedy použití kardi selektivních BB u nemocných s CHOPN a dalšími kardiovaskulárními onemocněními (indikacemi pro BB) považováno za přínosné a bezpečné.

V kontrastu s těmito názory a doporučeními je ve skutečnosti používání BB v jejich přesvědčivých indikacích u nemocných s CHOPN (přehled *Finks et al, 2020*) poměrně nízké. Je prokázáno, že sotva polovina pacientů s CHOPN je léčena kardi selektivními BB přes nepochybné indikace pro jejich použití (*Finks et al, 2020*). Je přitom prokázáno, že menší užívání léků majících přesvědčivou pozitivní evidenci vede ke zvýšení celkové mortality (*Su et al, 2017*). Zdá se tak, že jsou v použití betablokátorů u nemocných s CHOPN v klinické praxi velké rezervy.

Výběr a dávkování betablokátorů u CHOPN

Je třeba používat výhradně kardi selektivní BB v nízkých počátečních dávkách. V případě pochybností o přítomnosti podílu astma bronchiale je vhodné doplnit před zahájením léčby funkční vyšetření plic. Navyšování dávek BB by se mělo realizovat jen velmi pomalu a obezřetně tak, abychom minimalizovali rizika bronchospasmu, hypotenze či bradykardie. Přítomnost zvýšených koncentrací eozinofilů může signalizovat přítomnost astma bronchiale, a proto bychom u těchto pacientů měli být s používáním BB velmi opatrní. V případě emergentní hypertenzní krize u nemocných s CHOPN je třeba se vyhnout podávání intravenózního labetalolu či sotalolu. Potenciálním řešením může být použití krátkodobě působícího kardi selektivního esmololu i. v. za předpokladu použití nižších dávek (*Finks et al, 2020*).

Závěr

Betablokátoru stále patří k základním a velmi důležitým skupinám léků kardiovaskulárního systému s celou řadou vhodných indikací. Koincidence hypertenze a CHOPN je v klinické praxi poměrně častá. U nemocných s CHOPN a současnou arteriální hypertenzí by se měly používat výhradně kardi selektivní betablokátoru. Použití kardi sele-

lektivních betablokátorů snižuje počet exacerbací CHOPN a celkovou mortalitu v případě současných přesvědčivých indikací pro léčbu betablokátorů jako je srdeční selhání či ischemická choroba srdeční. Navzdory těmto nesporným

klinickým přínosům jsou kardioselektivní betablokátorů stále málo používány u nemocných s CHOPN a dalšími indikacemi pro BB. Existují tak v tomto kontextu pro použití betablokátorů u nemocných s CHOPN velké rezervy.

LITERATURA

1. Vítovec J, Widimský J. Beta-blokátory, kapitola v monografii Hypertenze, str. 189-199, V. vydání, Triton, 2019.
2. Opie L.H. β -Blocking Agents. pp. 1-37 in Opie L.H., Gersh B.J. et al. Drugs for Heart 8th Edition, Elsevier Saunders 2013
3. Fink SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2020 Jan 23;382(4):353-363. doi: 10.1056/NEJMr1805377.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
5. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, et al. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ESH Scientific Newsletter. 2016;17:62.
6. J. Widimský jr., J. Filipovský, J. Ceral, R. Cífková, A. Linhart, V. Monhart, H. Rosolová, J. Seidlerová Mlíková, M. Souček, J. Špínar, V. Tesař, J. Vítovec, T. Zelinka. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi Vnitřní lékařství 2018;7-8, 771-796.
7. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population based nested case control study. BMC Med 2017; 15: 18.
8. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Chest 2014; 145: 779-86.
9. Baker JG, Wilcox RG. Beta-Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. Thorax. 2017;72:271-6.
10. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2010;170:880-7.
11. Liao KM, Lin TY, Huang YB, Kuo CC, Chen CY. The evaluation of β -adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12: 2573-81.
12. Qingxia Du, Yongchang Sun, Ning Ding, Lijin Lu, Ying Chen Beta-Blockers Reduced the Risk of Mortality and Exacerbation in Patients with COPD: A Meta-Analysis of Observational Studies. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0113048 November 26, 2014, 2014.
13. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. N Engl J Med 2019; 381: 2304-14.
14. Su TH, Chang SH, Chen PC, Chan YL. Temporal trends in treatment and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population based observational study. J Am Heart Assoc 2017; 6(3): e004525.

Jak nejlépe načasovat prevenci aterosklerózy (u žen)

MUDr. Tomáš Hlinka, prof. MUDr. Jan Pitha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, IKEM

Souhrn:

Kardiovaskulární onemocnění jsou celosvětově stále hlavní příčinou úmrtí jak mužů, tak i žen. Mezi muži a ženami je však řada rozdílů a rizikové faktory vždy nepůsobí na obě pohlaví stejně. V současné době pocházejí data týkající se kardiovaskulárních onemocnění a jejich terapie primárně ze studií prováděných na mužích, nicméně data popisující specifika kardiovaskulárních onemocnění u žen postupně přibývají. Kapitoulou výhradně ženskou je pak menopauza, která ovlivňuje řadu orgánových systémů, kardiovaskulární systém nevyjímaje a její lepší poznání představuje zřejmě velký potenciál k pozitivnímu ovlivnění ženského zdraví. Ačkoli z pohledu optimálního načasování preventivních opatření kardiovaskulárních chorob u žen je nejvíce diskutována hormonální terapie po menopauze, daleko účinnější by mohla být intervence zcela tradičních rizikových faktorů v období přechodu do menopauzy zahrnující kouření, hypertenzi, poruchy látkové výměny lipidů a sacharidů, případně další.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, rizikové faktory, ženy, menopauza, prevence

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění, především aterosklerotického původu, jsou v České republice i v rozvinutých průmyslových zemích hlavní příčinou úmrtí. I když v absolutních číslech jsou počty postižených mužů a žen velmi podobné, jsou ženy stále považovány za výrazně méně rizikovou populaci (1, 2). Hlavní rozdíl je v tom, že u většiny žen se tato onemocnění manifestují průměrně o 10 let později než u mužů; určitým předělem je menopauza, tedy přibližně 51. rok věku (3). Přesná definice menopauzy je rok bez anamnézy menstruačního krvácení či gynekologická operace vedoucí k absenci menstruačního krvácení (ovarektomie, ale i hysterektomie). Vzhledem k delšímu průměrnému věku dožití žen a vzhledem k tomu, že 6 z 10 úmrtí způsobených kardiovaskulárními onemocněními lze zabránit, měla by být prevence těchto onemocnění u žen stejně důležitá (4, 5). Na počátku aterosklerotického procesu vedoucího ke klinickým příhodám jsou u obou pohlaví abnormality v zastoupení krevních lipidů, především vyšší koncentrace LDL cholesterolu, který reprezentuje aterogenní LDL částice. Pravidlo, že bez LDL částic není aterosklerotického procesu, platí zřejmě pro muže i ženy. Na druhou stranu, u žen dochází k hlavním negativním změnám v lipidovém profilu pravděpodobně nárazově v období přechodu do menopauzy (6–8), zatímco u mužů takové období zatím neznáme. Z hlediska počáteční úlohy jednotlivých lipidových frakcí je statisticky a epidemiologicky u žen vyšší riziko spojeno i s vyššími koncentracemi triglyceridů, případně nižší hladinou HDL cholesterolu. To navíc může být částečným vysvětlením ne zcela přesvědčivých výsledků snižování LDL cholesterolu v primární prevenci u žen, i když tato data nejsou zdaleka jednoznačná (9–13). Možnou roli by zde mohly hrát takzvané remnantní částice lipidů (14). Nicméně hlavním ověřeným cílem léčby dyslipidemií u žen zůstává LDL cholesterol, intervence v oblasti triglyceridů a HDL cholesterolu přinesly zatím spíše zklamání.

Fakt, že se ženy liší od mužů i v procesu aterosklerotických změn, není jistě nijak strhující objev. Na příčině rozdílného průběhu aterosklerózy u žen se také téměř všichni experti shodují, jedná se o změny koncentrací protektivně působících pohlavních hormonů, především, estrogenů před menopauzou a po ní. Nicméně další úvaha, že ženy různého reprodukčního věku mohou být různě citlivé na rizikové faktory aterosklerózy, již poměrně zajímavá je. Ještě zajímavější by pak mohla být prevence aterosklerotických příhod založená na tomto předpokladu.

Patofyziologická poznámka

Představme si cévní stěnu žen jako jakousi obrannou linii proti působení agresivních útočníků z cirkulující krve, například nadbytku aterogenních LDL částic (vyšší koncentrace LDL cholesterolu) či remnantních částic (vyšší koncentrace triglyceridů). Zda se zmíněným útočníkům podaří tuto překážku překonat, záleží na jejich počtu, době, kterou mají k neblahému působení, ale také na odolnosti cévní stěny vůči těmto vlivům. Účinky ženských pohlavních hormonů pak působí na obě složky. Na jedné straně snižují počty a agresivitu útočníků, například příznivě ovlivňují látkovou výměnu lipidů a cukrů, působí protizánětlivě a mají řadu dalších příznivých účinků. Na druhé straně zlepšují obranyschopnost cévní stěny, například stimulací produkce ochranného kyslíčnicku dusnatého (NO) (snižují i jeho odbourávání), stabilizují hladké svalstvo cév a další. Již zde je vhodné zmínit, že kouření a obezita vedoucí k diabetu mellitu dokáží ochrannou funkci ženských pohlavních hormonů téměř zcela eliminovat ještě před menopauzou. Nicméně estrogeny mají z hlediska stability cévního systému ještě jeden důležitý úkol – chránit ženy před vykrvácením, tedy mají efekt protrombotický. Tento efekt je jistě zcela vítaný u zdravých tepen vystavených poraněním, v současné době a v našich zemích naštěstí velmi vzácný. Je však zcela nevídaný u tepen již postižených aterosklerózou, v součas-

né době a v našich zemích bohužel velmi častou právě u žen ve vyšších věkových kategoriích; zde může aterosklerotické postižení přejít do aterosklerotického se všemi klinickými důsledky. O tom se přesvědčili autoři a posléze čtenáři dvou rozsáhlých studií zaměřených na prevenci kardiovaskulárních příhod podáváním hormonální terapie ženám po menopauze (15, 16).

Důležitou roli při překonávání obranných linií cévní stěny hraje ještě jeden důležitý, i když velmi obtížně zjištělný faktor – rychlost změn poměru sil na obou stranách. Pokud jsou i nepříznivé změny pozvolné, má céva čas reagovat dalšími obrannými/adaptačními mechanismy (dilatací, tvorbou vaziva při destabilizaci plátů apod.), pokud však jsou změny velmi rychlé, pak tyto obranné linie nefungují. Nezáleží tedy ani tolik na velikosti, ale především na rychlosti změn. Nepříznivá varianta rychlých změn zřejmě nastává právě žen při přechodu do menopauzy, kdy kolísání hladin estrogenů a dalších pohlavních hormonů a s nimi spojených rizikových faktorů (krevního tlaku, krevních lipidů a glykémie) probíhá doslova „tobogánově“.

Změny rizikových faktorů navozené menopauzou

V období přechodu do menopauzy dochází ke zvýšenému působení již známých rizikových faktorů (větší tendence k obezitě androidního typu, snížené glukózové toleranci, vyššímu krevnímu tlaku, endoteliální dysfunkci), některé (diabetes mellitus, kouření), jak již bylo zmíněno, mají u žen dokonce silnější negativní vliv než u mužů (6, 9, 17, 18). Další zásadní rizikový faktor je zvýšené množství tělesného tuku s tendencí ke škodlivějšímu – androgennímu typu obezity. K největšímu nárůstu viscerálního tuku dochází z hormonálních důvodů právě v období krátce před menopauzou a po ní. Není jasné, jestli menopauza sama o sobě ovlivňuje metabolické nároky organismu, data v této oblasti jsou zatím protichůdná. Biologickým podkladem může být ukládání viscerálního tuku při poklesu hladin estrogenů, buď přímo, nebo díky poklesu hladiny globulinu vázajícího sexuální hormony a vzestupu koncentrace testosteronu. Estrogeny například stimulují lipolýzu a inhibují liponeogenezi ve viscerálních adipocytech a tím brání ukládání viscerálního tuku u premenopauzálních žen. Testosteron na druhou stranu podporuje ukládání viscerálního tuku, a tím by mohl u žen v menopauze podporovat vznik inzulinové rezistence a následně metabolického syndromu. V období menopauzy ale dochází i k snížení cílené i spontánní fyzické aktivity, což by mohlo zvýšenému ukládání tělesného tuku také napomáhat (3, 9, 19–21). Se zvyšováním tělesné hmotnosti je poté spojen nárůst řady dalších rizikových faktorů jako inzulinová rezistence, hypertenze, složení krevních lipidů. V období menopauzy se během deseti let zdvojnásobí počet žen trpících hypertenzí; i zvýšený normální krevní tlak způsobuje ve větší míře endoteliální dysfunkci a více kardiovaskulárních komplikací u žen než u mužů. Každých 20 mm Hg nárůstu systolického krevního tlaku a 10 mm Hg diastolického krevního tlaku způsobí u žen ve věku 40–89 let zdvojnásobení kardiovaskulární mortality (9, 22, 23). Kouření je pak jeden z naprosto klíčových rizikových faktorů pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Ženy mají navíc o 25 % vyšší kardiovaskulární riziko vzniklé v souvislosti s kouřením než muži (24). Negativní efekt kouření by navíc mohl být v období perimenopauzy ještě umocněn (25).

Nicméně menopauza samotná, i ve fyziologickém věku, je například americkým kardiologickým společenstvem vnímána jako rizikový faktor srovnatelný s rizikovým faktorem, jakým je mužské pohlaví (26). Rizikový faktor vzniku kardiovaskulárního onemocnění představuje zejména časná menopauza – nastane-li před 40. rokem věku – samovolně i navozeně/i iatrogeně (27–29). Právě u žen s časnou menopauzou, především operačně navozenou, bylo potvrzeno, že hormonální substituční terapie snižuje riziko vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS) (30). Data o protektivním či rizikovém vlivu pozdní či časné menarche jsou zatím protichůdná (31–34).

Kromě menopauzy jsou sledovány i rizikové faktory specifické pro ženy: předčasný porod, hypertenzní onemocnění v těhotenství, gestační diabetes, přetrvávající zvýšená tělesná hmotnost po těhotenství, autoimunní onemocnění (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus), dále chemo- a radioterapie nádorů, především prsu a deprese (35).

Kromě klinických, antropometrických a laboratorních charakteristik jsou v současnosti zdůrazňovány i psychosociální aspekty působící jak přímo (vyvoláním somatických reakcí), tak nepřímo (snížením compliance s léčbou, ignorováním známých rizikových faktorů) na rozvoj aterosklerotického postižení (36, 37). Řada studií se zabývá zkoumáním patofyziologických mechanismů, které tento vliv vysvětlují. Psychosociální faktory se pravděpodobně podílí na vzniku endoteliální dysfunkce, mají vliv na hypothalamo-hypofyzární osu a ovlivňují i sympatický nervový systém. Lze je rozdělit na faktory:

- 1) emoční – deprese, úzkostné stavy, hostilita, vztek
- 2) chronické stresory – nízký socioekonomický status, stres v práci/ v manželství.

Nejpevnější spojení lze v současné době například najít mezi depresí a ICHS, tedy klasickým a často fatálním klinickým projevem aterosklerotického procesu. Nejedná se pouze o spojení jednostranné – deprese jako následek ICHS, ale i naopak – deprese zvyšuje riziko vzniku ICHS a s ní spojené mortality (38, 39). Zajímavá jsou i data týkající se vztahu ICHS a sociálního začlenění u žen ve středním věku a starších. Ženy s největší mírou sociálního začlenění (měřeného formou indexu kvality a kvantity sociálních interakcí) měly o 50 % nižší riziko ICHS, než ženy sociálně izolované (36, 40). Oblast psychosociálních rizikových faktorů zůstává zatím z větší části neprobádaná, přesto představuje potenciálně velmi významný bod primární i sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění.

K celkové a přehledné stratifikaci kardiovaskulárního rizika se obecně používá řada skórovacích systémů. V České republice a evropských zemích zejména systém SCORE, ve Spojených státech amerických a Kanadě spíše Framinghamské skóre. Z pohledu ženské populace je jedním z důležitých skórovacích systémů Reynoldsovo skóre, vytvořené v roce 2007 na podkladě kohorty žen z Women's Health Study, zahrnující kromě tradičních rizikových faktorů (věk, pohlaví, kouření, systolický tlak krve a hladina celkového cholesterolu) navíc koncentrace C-reaktivního proteinu, glykovaného hemoglobinu a anamnézu infarktu myokardu u rodičů před 60. rokem věku. Zajímavé je srovnání Framinghamského a Reynoldsova skóre, ze kterého vyplývá, že Reynoldsovo skóre je přesnější v předpovídání rizika vzniku kardiovaskulárního onemocnění a s větší pravděpo-

dobností odhalí ženy, které by mohly profitovat z terapie statiny (41).

Intervence rizikových faktorů u žen

Kromě kouření stojí za pozornost u žen zejména diabetes a vyšší systolický tlak krve, jelikož ženy s těmito rizikovými faktory mají větší relativní riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění než muži (10, 42). Při souběžném onemocnění diabetem a hypertenzí je u žen relativní riziko úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění 4,57 (95% CI 3,06–6,82) zatímco u mužů 2,32 (95% CI 1,83–2,94). Zdá se ale, že větší význam lze připsat hypertenzi, jejíž přísná kontrola (medián 144/82 mm Hg), má na snížení kardiovaskulárního rizika výraznější vliv než přísná kontrola diabetu (cílová glykémie < 6 mmol/l) (9, 43). Hypertenze je u žen obecně nedostatečně diagnostikována a léčena, a to představuje významný potenciál pro prevenci (31, 44). Monitorování krevního tlaku je zásadní u žen ve všech životních fázích a správná léčba pomůže předcházet kardiovaskulárním onemocněním v pokročilém věku (9, 31).

Z hlediska poruchy metabolismu lipidů, především u žen s již přítomným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, jsou cílové hodnoty rizikových faktorů, včetně lipidů identické s mužskou populací; identické jsou i postupy jak kýženého stavu dosáhnout, současné době je například použití statinů doporučeno i k primární prevenci u žen s vysokým rizikem a samozřejmě u žen v sekundární prevenci, tedy s manifestním kardiovaskulárním onemocněním aterosklerotického původu (45).

Hormonální terapie po menopauze

Zcela samostatnou, ale velice významnou kapitolou prevence v oblasti kardiovaskulárních onemocnění je hormonální terapie po menopauze, která vycházela z logické patofyziologické úvahy o úloze poklesu ženských pohlavních hormo-

nů při procesu aterosklerózy, kdy jejich substituce měla vést ke zpomalení či dokonce zastavení celého procesu. Výsledky řady observačních studií provedených u žen v menopauze a experimentální studie skutečně opakovaně potvrdily pozitivní vliv hormonální terapie po menopauze na výskyt aterosklerotických změn, kardiovaskulárních onemocnění a mortalitu vzniklou v souvislosti s nimi. I když by podávání ženských pohlavních hormonů mělo teoreticky vést k prevenci aterosklerózy a jejích komplikací, dvě rozsáhlé kontrolované klinické studie, ve kterých byla podávána hormonální substituční terapie, tento účinek neprokázaly, dokonce došlo ke vzestupu některých kardiovaskulárních příhod (15, 16). Pouze menší dánská studie (46) prokázala celkový příznivý efekt této léčby u relativně mladších žen. Vysvětlením absence účinku hormonální substituční terapie na prevenci aterosklerotických komplikací je teorie „načasování“ (47, 48), která předpokládá, že různá stadia aterosklerotických změn mohou na léčbu reagovat s odlišnou citlivostí a pokročilé aterosklerotické změny již na léčbu estrogeny nereagují, či dokonce progredují do stádia aterotrombózy. Je zajímavé, že pokud ženy užívaly současně s hormonální terapií statiny, nebyly vystaveny vyššímu riziku a z hormonální terapie spíše profitovaly. Jednalo se však až o následné subanalýzy, jejichž výpovědní hodnota je nižší. Na základě uvedených klinických studií není hormonální substituční léčba k prevenci kardiovaskulárních příhod v současnosti doporučována (45).

Je však důležité zmínit, že podávání hormonální substituční terapie u žen po hysterektomii a/nebo ovariectomii ve věku 50–59 let mírně, ale významně snížilo mortalitu především na kardiovaskulární onemocnění – 13 z 10 000 žen za rok při této léčbě se vyhnulo úmrtí na kardiovaskulární příhodu. U mladších žen, které do studie zařazeny nebyly, lze teoreticky očekávat ještě větší účinek. V publikaci zaměřené na tuto problematiku autoři spočítali, že vinou

Tabulka 1: Intervence rizikových faktorů u žen dle přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění aterosklerotického původu a odchylky od mužské populace

	Ženy bez manifestního aterosklerotického onemocnění	Ženy s manifestním aterosklerotickým onemocněním	Rozdíl proti mužům
Kouření	Úplná abstinence		Žádný
Pohybová aktivita	3x 30 minut týdně aerobní	Přiměřená s ohledem na základní onemocnění	Žádný
Obvod pasu (cm)	Méně než 88, zcela optimálně méně než 80		94 a 102
LDL cholesterol	Dle celkového rizika nižší než 3,0 u nízkého rizika, nižší než 2,6 u středního a nižší než 1,8 mmol/l u vysokého rizika, případně redukovat LDL cholesterol alespoň o 50 %	Nižší než 1,4 mmol/l, u opakovaných klinických příhod v kratším časovém úseku (přibližně během 2 let) nižší než 1,0 mmol/l, případně redukovat LDL cholesterol alespoň o 50 %	Žádný
Glykémie	Co nejtěsnější kontrola diabetu, je-li přítomen	Optimální kontrola diabetu, je-li přítomen (tedy u starších žen s již přítomným onemocněním nemusí být zcela těsná)	Žádný
Systolický krevní tlak	Optimální 120–130/80 mm Hg	Optimální 120–130 mm Hg, u těsných a intervenčně neřešitelných stenoz v oblasti několika řečišť (karotické arterie) výjimečně tolerován vyšší (140–150 mm Hg)	Žádný
Hormonální terapie po menopauze	Nyní studován vliv v období do 3–10 let po menopauze	ne	–
Intervence v oblasti psychosociální	Není standardizována, ověřena, ale významná	Není standardizována, ověřena, ale zřejmě téměř kritická	Větší důraz u žen

nekriticky vysazované hormonální terapie u žen po hysterektomii/ovarektomii, které v hlavních analýzách hodnoceny nebyly, jich jenom ve Spojených státech amerických umírá až 100 000 ročně navíc; těmto úmrtím lze přitom zabránit (49). Z dosavadní dat vyplývá, že hormonální terapie by mohla mít protektivní účinek, je-li podávána ženám před 60. rokem věku a/nebo do 6–10 let po začátku menopauzy. Za těchto podmínek působí na kardiovaskulární systém protektivně a oddaluje vznik aterosklerózy (50), zároveň ale může mít vyložené negativní účinky u již vzniklé aterosklerózy, je-li podávána s delším časovým odstupem po menopauze (27, 51). Protektivní působení v časně fázi je zřejmě způsobeno vlivem na složení krevních lipidů, podporou produkce NO a udržováním endoteliální celistvosti. U již vzniklé významné aterosklerózy však může dojít ke zvýšené tvorbě matrixových metaloproteináz, a tím snížení stability již vzniklých plátů (27). Jak bylo zmíněno v úvodu, estrogeny mají i protrombogenní vliv a mohou tak zvýšit riziko trombotizace nestabilních aterosklerotických plátů a tím i závažných kardiovaskulárních příhod.

Proto se stále častěji hovoří o tzv. „window of opportunity“ a z něj vyplývajících možnostech správného načasování správné léčby – „timing hypothesis“. V případě vhodného načasování léčby dochází k významnému zlepšení kvality života (46, 52). Užívají-li ženy hormonální terapii do 10 let od menopauzy, sníží se celková mortalita o 30 % a výskyt ICHS o 48 % (relativní riziko) (53). Benefit je v zásadě tím větší, čím dříve po nástupu menopauzy je podávání hormonální terapie po menopauze zahájeno (27, 46, 54).

Příležitost pro tradiční rizikové faktory

Dá se předpokládat, že obdobné „window of opportunity“ bude existovat i pro řadu tradičních rizikových faktorů, jejichž intervence by byla ekonomicky i realizačně nenáročná a měla by významný pozitivní efekt na snížení rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění u žen. Nicméně pozornost je zatím téměř výhradně zaměřena na hormonální substituci po menopauze, zejména její načasování. Na druhé straně paradoxně zcela chybí právě data o intervenci tradičních kardiovaskulárních faktorů – kouření, dyslipidémie, hypertenze a diabetu mellitu v období přechodu do menopauzy. Přitom tyto intervence jsou zcela bezpečné a ověřené v řadě studií, i když především na mužské populaci; data pro tuto oblast jsou proto zatím vzácná či spíše zcela chybí. Dle společných doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu

z roku 2019 přes pozitivní vliv hormonální terapie po menopauze na složení krevních lipidů nejsou data potvrzující snížení kardiovaskulárního rizika jednoznačná, a proto nelze použití hormonální terapie po menopauze pro prevenci kardiovaskulárních příhod doporučit (45). Intervence hlavních rizikových faktorů je shrnuta v *Tabulce 1*.

Praktický přístup k ovlivnění rizikových faktorů u žen v přechodu do menopauzy

Jistě v běžné internistické ambulanci nebudeme zvažovat nasazení či vysazení hormonální terapie u žen dle jejich reprodukčního stavu. Jednoduchý dotaz na pravidelnost a datum posledního menstruačního krvácení u žen by nás však mohl přivést k populaci žen (zatím teoreticky) nejcitlivějších na (zatím) režimová opatření. Určitě však není riskantním postupem, pokud ženě, která má nepravidelnou menstruaci, či měla poslední menstruační krvácení před déle než 60 dní, nebo měl poslední menstruační krvácení naposledy před ne více než 6, možná 10 lety, zdůrazníme, že právě ona by mohla mít největší prospěch z ukončení kouření, redukce váhy, pohybové aktivity, omezení příjmu živočišných tuků, jednoduchých cukrů apod. Tedy zdůraznit její výjimečnost, spíše v tom pozitivním smyslu: „Nyní nastala ta nejvhodnější doba s vaším životním stylem skutečně něco dělat. Přestaňte kouřit, více se pohybujte a lépe se stravujte.“ Mohou následovat i rafinovanější psychologické postupy, ale ty jdou již výrazně nad rámec této publikace.

Závěr

Období přechodu do menopauzy je obdobím prudkého nárůstu řady rizikových faktorů, včetně kardiovaskulárních, a potenciálně vhodným obdobím pro jejich intervenci (17, 25). V tomto období by mohly být přínosné zcela jistě intervence režimového stylu, tedy nefarmakologické na úrovni celé populace, ale možná i farmakologické (21). Ačkoli z pohledu optimálního načasování preventivních opatření kardiovaskulárních chorob u žen je nejvíce diskutována hormonální terapie po menopauze (53, 54), z obecného pohledu není důvod se nezaměřit v období přechodu do menopauzy i na zcela tradiční rizikové faktory aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění, jakými jsou kouření, hypertenze, poruchy látkové výměny lipidů a další. Jejich příznivé ovlivnění již bylo opakovaně ověřeno v řadě studií na mužské populaci a lze očekávat podobný efekt v populaci ženské, který by ještě mohl být posílen i jejich vhodným načasováním.

LITERATURA

1. Zdravotnická ročenka ČR 2018. 2018:203.
2. Woodward M. Cardiovascular Disease and the Female Disadvantage. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(7):1165. doi:10.3390/ijerph16071165.
3. Humphries K, Izadnegadar M, Sedlak T, et al. Sex Differences in Cardiovascular Disease – Impact on Care and Outcomes. *Front Neuroendocrinol*. 2017;46:46–70. doi:10.1016/j.yfrne.2017.04.001.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Version 2012). *Int J Behav Med*. 2012;19(4):403–488. doi:10.1007/s12529-012-9242-5.
5. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women. *Maturitas*. 2009;63(3):186–190. doi:10.1016/j.maturitas.2009.02.014.
6. Pitha J, Auzký O, Kovář J, et al. Changes in cardiovascular risk profile in women after menopause (Prague Pre and Post Menopausal Female study). *Cor et Vasa*. 2014;56(2):e113–e117. doi:10.1016/j.crvasa.2014.01.004.
7. Agrinier N, Cournot M, Dallongeville J, et al. Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: a population based study. *Maturitas*. 2010;65(3):237–243. doi:10.1016/j.maturitas.2009.11.023.
8. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause-J N Am Menopause Soc*. 2019;26(10):1213–1227. doi:10.1097/GME.0000000000001424.
9. Rosano DGM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*. 2007;10(sup1):19–24. doi:10.1080/13697130601114917.
10. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. 1984;76(2A):4–12. doi:10.1016/0002-9343(84)90952-5.

LITERATURA – pokračování na str. 30

LITERATURA – pokračování ze str. 29

11. Mancia G, Rosei EA, Cifkova R, et al. 2003 European society of hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(6):1011-1053. doi:10.1097/01.hjh.0000059051.65882.32.
12. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2002;360(9346):1623-1630. doi:10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
14. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J Intern Med.* March 2020. doi:10.1111/joim.13059.
15. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288(1):49-57. doi:10.1001/jama.288.1.49.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321.
17. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2366-2373. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.009.
18. Dam V, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Association of menopausal characteristics and risk of coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Int J Epidemiol.* 2019;48(4):1275-1285. doi:10.1093/ije/dyz016.
19. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(6):949-958. doi:10.1038/ijo.2008.25.
20. Shi H, Clegg DJ. Sex differences in the regulation of body weight. *Physiol Behav.* 2009;97(2):199-204. doi:10.1016/j.physbeh.2009.02.017.
21. ESHRE Capri Workshop Group. Perimenopausal risk factors and future health. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):706-17. doi: 10.1093/humupd/dmr020.
22. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1291-1297. doi:10.1056/NEJMoa003417.
23. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-1913. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
24. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *The Lancet.* 2011;378(9799):1297-1305. doi:10.1016/S0140-6736(11)60781-2.
25. Pitha J, Lesná K, Sekerková A, et al. Menopausal transition enhances the atherogenic risk of smoking in middle aged women. *International Journal of Cardiology.* 2013;168(1):190-196. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.095.
26. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
27. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health.* 2018;24(1):44-49. doi:10.1177/2053369117749675.
28. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767-776. doi:10.1001/jamacardio.2016.2415.
29. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragom K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019;322(24):2411-2421. doi:10.1001/jama.2019.19191.
30. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: Influence of Hormone Therapy. *Maturitas.* 2006;53(2):226-233. doi:10.1016/j.maturitas.2005.04.009.
31. Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women - an update. *Climacteric.* 2016;19(4):329-336. doi:10.1080/13697137.2016.1198574.
32. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4953-4960. doi:10.1210/jc.2009-1789.
33. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at Menarche and Risks of All-Cause and Cardiovascular Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(1):29-40. doi:10.1093/aje/kwu113.
34. Canoy D, Beral V, Balkwill A, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation.* 2015;131(3):237-244. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010070.
35. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res.* 2016;118(8):1273-1293. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307547.
36. Okereke OI, Manson JE. Psychosocial Factors and Cardiovascular Disease Risk: An Opportunity in Women's Health. *Circ Res.* 2017;120(12):1855-1856. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311113.
37. Favocchia C, Pietrabissa G, Castelnuovo G, et al. Psychosocial risk factors in cardiovascular disease. In: ; 2014:53-76.
38. Lespérance F, Frasere-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;105(9):1049-1053. doi:10.1161/hc0902.104707.
39. Rozanski AL, Blumenthal James A., Kaplan Jay. Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation.* 1999;99(16):2192-2217. doi:10.1161/01.CIR.99.16.2192.
40. Chang S-C, Glymour M, Cornelis M, et al. Social Integration and Reduced Risk of Coronary Heart Disease in Women: The Role of Lifestyle Behaviors. *Circ Res.* 2017;120(12):1927-1937. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309443.
41. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk Prediction in the Multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation.* 2012;125(14):1748-1756. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075929.
42. Hu G, DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(5):608-617. doi:10.1007/s00125-003-1096-6.
43. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *American Journal of Kidney Diseases.* 2000;36(3):646-661. doi:10.1053/ajkd.2000.16225.
44. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension.* 2011;57(3):397-405. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828.
45. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
46. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012;345. doi:10.1136/bmj.e6409.
47. Clarkson TB. Can Women Be Identified That Will Derive Considerable Cardiovascular Benefits from Postmenopausal Estrogen Therapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):37-39. doi:10.1210/jc.2007-2445.
48. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause.* 2007;14(3 Pt 1):373-384. doi:10.1097/GME.0b013e31803c764d.
49. Sarrel PM, Nijke VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health.* 2013;103(9):1583-1588. doi:10.2105/AJPH.2013.301295.
50. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. BRIEF REPORT: Coronary Heart Disease Events Associated with Hormone Therapy in Younger and Older Women. *J Gen Intern Med.* 2006;21(4):363-366. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x.
51. Santen RJ. Use of cardiovascular age for assessing risks and benefits of menopausal hormone therapy. *Menopause.* 2017;24(5):589-595. doi:10.1097/GME.0000000000000847.
52. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric.* 2012;15(3):217-228. doi:10.3109/13697137.2012.656401.
53. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;(3). doi:10.1002/14651858.CD002229.pub4.
54. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen HK, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause.* 2015. doi:10.1097/GME.0000000000000450.

Nebivolol v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Úvod

Betablokátory patří k základním třídám léků používaných v léčbě různých kardiovaskulárních chorob, zejména arteriální hypertenze, chronického srdečního selhání a ischemické choroby srdeční. Betablokátory jsou spolu s blokátory systému renin-angiotenzin, blokátory mineralokortikoidních receptorů, statiny a antitrombotiky významnou třídou farmak, která příznivě ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u nemocných se srdečně-cévním postižením. Arteriální hypertenze představuje jednu z nejčastějších indikací pro betablokátory. Navzdory některým kontroverzním názorům současná evropská guidelines kladou betablokátory zcela na roveň dalším skupinám antihypertenziv jako jsou blokátory RAS, kalciové blokátory či diuretika (Williams *et al*, 2018). Podobný přístup uvádějí i naše národní doporučení diagnostiky a léčby arteriální hypertenze (Widimský *et al*, 2017). Je tak jasné, že betablokátory můžeme podávat jak v monoterapii, tak v kombinační léčbě. Antihypertenzní účinek betablokátorů je pravděpodobně komplexní a zahrnuje různé mechanismy ovlivňující jak minutový srdeční výdej, tak i periferní cévní rezistenci (Tabulka 1).

V minulosti jsme na stránkách tohoto časopisu zmiňovali potenciální antiaterogenní působení molekuly nebivololu. V následujících řádcích se zaměříme na působení nebivololu u arteriální hypertenze a srdečního selhání se zohledněním nedávného přehledného textu na toto téma (Olawi *et al*, 2019).

Nebivolol patří do skupiny vazodilatačně působících betablokátorů (přehled viz Tabulka 2).

Tabulka 1: Mechanismy antihypertenzního působení betablokátorů

snížení minutového srdečního výdeje
centrálně nervový účinek
inhibice periferní sympatické aktivity (vyšší při vysokých koncentracích)
potlačení výdeje reninu
zmenšení venózního návratu a plasmatického objemu
nastavení (resetting) baroreceptorů
stimulace tvorby vazodilatačních prostaglandinů
zvýšení vaskulární compliance
blokáda presynaptických beta receptorů – snížené uvolňování noradrenalinu
zmenšení presorické odpovědi na katecholaminy při stresu a námaze

Farmakologické vlastnosti nebivololu

Zdá se, že vazodilatační účinek nebivololu je zprostředkován převážně stimulací lokální tvorby oxidu dusnatého (NO) v endotelu cév. NO je tkáňový hormon, který se v organismu tvoří z L-argininu a kyslíku za přítomnosti řady enzymů. Má komplexní vazodilatační, antioxidační a protizánětlivé účinky. Hypotéza o vazodilatačním působení nebivololu díky stimulaci NO je podpořena výsledky práce u osob se selháním autonomního nervového systému a hypertenzí vleže, kde podávání nebivololu vedlo na rozdíl od metoprololu ke snížení krevního tlaku nezávisle na blokádě beta-1 receptorů (Okamoto *et al*, 2014). Přesný mechanismus stimulace tvorby NO nebivololem není do detailu objasněn. Z experimentálních dat vyplývá, že odstranění cévního endotelu zablokuje vazodilatační účinky nebivololu (Ignarro *et al*, 2004). Tyto účinky byly inhibovány podáním N-mono-methyl-L-arginine (L-NMMA), specifického inhibitoru nitric oxid syntázy (eNOS). Přesný mechanismus, jakým nebivolol zvyšuje aktivitu eNOS aktivity, není znám. Předpokládá se vazba nebivololu nebo jeho metabolitu na B3 receptory a estrogenní receptory beta s následnou vazodilatací nebo přímé působení na eflux endotelialního adenosine trifosfátu přes purinergní G protein inhibiční receptory (Howlet, 2014).

Ve třídě betablokátorů se nebivolol vyznačuje nejvyšším indexem kardioselektivity k beta-1 adrenergním receptorům (Cleophas 1998, Špinarová 2006, Olawi *et al*, 2019), což může vést ke snížení rizika bronchospasmu u nemocných se současným plicním onemocněním, zejména CHOPN. Je však pochopitelné, že v případě astma bronchiale bychom se měli všem BB včetně nebivololu vyhnout a je to absolutní kontraindikace!

Nebivolol má duální antihypertenzní účinek, který je zprostředkován jednak blokádou beta-1 receptorů a jednak výše uvedenou stimulací uvolňování nitric oxidu. Nebivolol tak působí jednak snížení minutového srdečního výdeje a jednak i pokles periferní cévní rezistence. Nebivolol má dostatečně dlouhý biologický poločas umožňující dávkování 1x denně. Základní dávkování je u hypertenze 5 mg 1x denně, u srdečního selhání je uvedeno vzestupné dávko-

Tabulka 2: Mechanismy antihypertenzního působení betablokátorů

	beta 1	beta 2	alfa 1	alfa 2	NO
Carvedilol	+	+	+	-	-
Celiprolol	+	agonista	-	+	-
Labetalol	+	+	+	-	-
Nebivolol	+	-	-	-	+

NO – nitric oxid

vání 1,25 mg až 10 mg 1x denně. Je tak trochu překvapivé uvádění vyšší dávky dle SPC u srdečního selhání než u hypertenze. Podrobná klinická charakteristika nebivololu je uvedena jinde (Olawi et al, 2019).

Nebivolol u arteriální hypertenze

Nebivolol má významný antihypertenzní účinek, který při podávání 1x denně vede k dostatečnému ovlivnění 24 hod. krevního tlaku. Antihypertenzní účinky nebivololu mohou zesilovat v závislosti na délce podávání, jak prokázala klinická studie (Cleophas et al., 2001). V této studii byl sledován antihypertenzní účinek a tolerance nebivololu u 3 741 pacientů. Pacienti byli zařazeni do dvou skupin: dříve léčení (n = 1 656) tvořili skupinu A a dosud neléčení (n = 2 085) byli zařazeni do skupiny B. Po 2 týdnech léčby nebivololem bylo ve skupině A 52 % responderů a ve skupině B 61 %. Tento počet se po 10 týdnech léčby zvýšil na 64 % ve skupině A a 78 % ve skupině B. Na konci této šestiměsíční studie bylo ve skupině A 74 % pacientů s efektivním snížením krevního tlaku a ve skupině B dokonce 86 %. Nebivolol byl po dobu 6 měsíců trvání studie velmi dobře snášen. Výskyt nežádoucích účinků byl velmi nízký, jak dokládají následující čísla: únava 1,3 %, chlad končetin 0,8 %, impotence 0,08 % a dušnost 0,05 %. Celkově se nežádoucí účinky vyskytly u 10,6 % pacientů. V další studii byl nebivolol srovnáván s atenololem u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí a diastolickou dysfunkcí. Nebivolol byl titrován od 2,5 mg do 5 mg a atenolol od 50 mg do 100 mg. Po šestiměsíčním sledování došlo po obou léčích k srovnatelnému poklesu krevního tlaku a srdeční frekvence, ale pouze nebivolol zvýšil současně index srdečního výdeje a snížil střední tlak v pravé síni, v zaklínění a v plicnici (Nodari et al, 2001). Zdá se tak, že nebivolol na rozdíl od atenololu vede u hypertenze s diastolickou dysfunkcí k významnému hemodynamickému zlepšení.

Podávání nebivololu vede ve srovnání s metoprololem k porovnatelnému snížení periferního krevního tlaku. Na rozdíl od metoprololu, nebivolol snižuje významně i centrální systolický a diastolický krevní tlak a vede i k výraznému poklesu hypertrofie levé komory srdeční (Kampus 2011).

Podle klinických dat nebivolol nemá nežádoucí metabolické účinky popisované u některých betablokátorů. Léčba nebivololem u hypertenzních diabetiků nevedla k nežádoucímu ovlivnění glykémie či inzulínové senzitivity (Fogari et al, 1997). K podobným závěrům dospěla i další randomizovaná studie (Kaiser et al, 2006), ve které byl srovnáván nebivolol v dávce 5 mg s enalapilem v dávce 10 mg/den u hypertenzních diabetiků 2. typu. Po 12týdenní léčbě byla měřena inzulínová senzitivita pomocí euglykemického clampu. Mezi oběma látkami nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly v ovlivnění inzulínové senzitivity. Rovněž účinky na krevní tlak, periferní průtok dolními končetinami a aortální tuhost byly srovnatelné. V další studii YESTONO (Schmidt et al, 2006) vedlo podávání nebivololu u osob s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu nejen k významnému antihypertenznímu účinku, ale i k příznivému ovlivnění některých metabolických parametrů (koncentrace lipidů, HbA1C, mikroalbuminurie). Zdá se tak, že nebivolol nemá nežádoucí metabolické účinky popisované u některých betablokátorů a může být podáván i u osob s diabetes mellitus 2. typu/metabolickým syndromem.

Nebivolol u srdečního selhání

V kratší 14 týdnů trvající dvojité zaslepené a randomizované studii byla sledována účinnost nebivololu v dávce 2,5 mg a 5 mg oproti placebu u pacientů s chronickým srdečním selháním léčených diuretiky a digoxinem. Podávání nebivololu bylo dobře tolerováno, avšak na konci studie nebyly zaznamenány rozdíly v délce trvání zátěžového testu a v ejekční frakci levé komory srdeční mezi oběma léčebnými větvemi (Uhlir et al, 1997). Příčinou neutrálních výsledků mohlo být chybné zařazení některých pacientů do placebové skupiny.

Jiná studie u chronického srdečního selhání srovnávala randomizovaným způsobem nebivolol v dávce 2,5 a 5 mg s atenololem 50 mg a placebem (Rousseau et al, 1996). Zatímco oba betablokátoři vedly k poklesu srdeční frekvence a ke zvýšení ejekční frakce levé komory, pouze nebivolol zlepšil i diastolickou funkci. Podávání nebivololu vedlo navíc i k prodloužení tolerance zátěže.

Nebivolol se ukázal být účinný i u nemocných s dilatační kardiomyopatií. Pacienti se srdečním selháním na podkladě dilatační kardiomyopatie ve funkční třídě NYHA II a III s průměrnou ejekční frakcí 24 % byly randomizovány buď na tříměsíční terapii nebivololem nebo placebem. Léčba nebivololem vedla k příznivým hemodynamickým účinkům (zvýšení tepového objemu a ejekční frakce levé komory srdeční, snížení telediastolického tlaku, tlaku v zaklínění a periferní cévní rezistence) (Wiesenbaugh et al, 1993).

Studie ENECA zkoumala účinky nebivololu oproti placebu u starších pacientů nad 65 let s chronickým srdečním selháním s ejekční frakcí pod 35 %. Nebivolol byl podáván jako add-on léčba navíc k ACE-inhibitorům nebo sartanům, diuretikům a/nebo digoxinu. Podávání nebivololu po dobu jednoho roku vedlo ve srovnání s placebem ke zvýšení ejekční frakce o 6,51 % ($p \leq 0,008$) (Edes et al, 2005).

Rozsáhlá mezinárodní studie SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) měla za cíl zhodnotit účinek originálního nebivololu na morbiditu a mortalitu starších pacientů s chronickým srdečním selháním (Flather et al, 2005). Vstupním kritériem byl věk nad 70 let a srdeční selhání, definované jako hospitalizace pro městnavé srdeční selhání v posledních 12 měsících, nebo ejekční frakce levé komory nižší než 35 % při hodnocení v posledních 6 měsících. Primárním cílem byl kombinovaný parametr celkové mortality nebo kardiovaskulární hospitalizace. Sekundárním cílem byla celková mortalita, kombinace celkové mortality a hospitalizace z jakékoliv příčiny, celková hospitalizace, kardiovaskulární hospitalizace, kombinovaný parametr kardiovaskulární mortalita nebo hospitalizace z kardiovaskulární příčiny, funkční kapacita NYHA a 6minutový „walk test“. Celkem bylo zařazeno 2 135 pacientů z 11 zemí.

Léčba nebivololem byla zahájena dávkou 1,25 mg denně s postupnou titrací až na cílovou dávku 10 mg /den. Podávání nebivololu vedlo ke snížení výskytu primárního cíle (ve skupině s nebivololem 31,1 % vs. 35,3 % u placeba, $p < 0,039$). Snížení absolutního rizika je 4,2 %, což představuje léčbu 24 pacientů po dobu 21 měsíců k zabránění jedné události. Příznivý efekt nebivololu byl prokázáný i v jednotlivých podskupinách – pohlaví, věk, ejekční frakce, diabetes mellitus nebo předchozí infarkt myokardu.

Celková mortalita se ve skupině nebivololu a placebo ne-
lišila, i když trend ve prospěch nebivololu byl zřejmý:
15,8 vs. 18,1 %, $p < 0,21$. Příznivé účinky nebivololu byly
patrné u nemocných jak s nízkou tak i zachovalou ejekční
frakcí levé komory srdeční (Flather *et al*, 2005).

Nebivolol byl velmi dobře tolerován, o čemž svědčí sku-
tečnost, že 65 % nemocných dosáhlo cílové dávky 10 mg
a jen u 6 % se projevil známky intolerance přípravku.
Studie SENIORS tak rozšiřuje podání betablokátorů
u nemocných s chronickým srdečním selháním i na ri-
zikovou populaci pacientů starších 70 let. Je to důleži-

tý poznatek, uvědomíme-li si, že incidence srdečního
selhání narůstá s věkem.

Závěr

Na základě klinických dat je nepochybné, že nebivolol je
účinnou látkou s velmi dobrou tolerancí v léčbě arteriální
hypertenze a chronického srdečního selhání.

Nebivolol je díky vysoké kardioselektivitě, vazodilatační-
mu potenciálu a metabolickým účinkům vhodný do kom-
binační léčby i u pacientů s hypertenzí a metabolickým
syndromem/diabetes mellitus či CHOPN.

LITERATURA

- 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, Tsioufis 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.
- J. Widimský jr., J. Filipovský, J. Ceral, R. Cífková, A. Linhart, V. Monhart, H. Rosolová, J. Seidlerová Mlíková, M. Souček, J. Špinar, V. Tesař, J. Vitovec T. Zelinka. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, 2018, supplement, str. 1-22.
- Olawi N, Kruger M, Grimm D *et al.*: Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019, 1225, 189-201.
- Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, Arnold AC *et al.*. Nebivolol, But Not Metoprolol, Lowers Blood Pressure in Nitric Oxide-Sensitive Human Hypertension. *Hypertension*, 2014;64:1241-1247.
- Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl* 2004;1:2-16.
- Howlet H.G. Nebivolol: Vasodilator Properties and Evidence for Relevance in Treatment of Cardiovascular Disease. *Canadian Journal of Cardiology* 30 (2014) S29eS37.
- Cleophas JT. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on beta 1 adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998;2:2-8.
- L. Špinarová. Nebivolol. *Farmakoterapie* 2006,2, 140-144.
- Cleophas TJ, Grabowsky I, Menco G, *et al.* Long-term efficacy of nebivolol monotherapy in patients with hypertension. *Curr Therap Res* 2001;62:451-61.
- Nodari S, Mehra M, Dei Cas L. Beta blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. *Eur J Heart Failure* 2003;5:621-7.
- Kampus P *et al.* Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011, 57,6,1122-8.
- Fogari R *et al.*: Comparative effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 1997,11, 753-757.
- Kaiser T, Hnise T, Nosek L. *et al.*: Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J of Hypertension* 2006, 24, 1397-1403.
- Schmidt AC, Graf C, Brixius K: Blood Pressure-Lowering Effect of Nebivolol in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus The YESTONO Study. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (12): 841-849.
- Uhlir O, Dvorák I, Gregor P, *et al.* Nebivolol in the treatment of cardiac failure: A double blind controlled clinical trial. *J Card Failure* 1997;4:271-6.
- Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyll C, *et al.* Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: A double-blind, placebo controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Cardiac Failure* 1996;2:15-23.
- Wisenbaugh T, Katz I, Davis Y, *et al.* Long term (3 months) effect of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1094-100.
- Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:631-39.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.

Ramipril v současné paletě inhibitorů ACE

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha

Úvod

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) se dnes celosvětově řadí mezi nejčastěji využívanou skupinu léčiv nikoliv pouze v kardiologii, nýbrž v rámci farmakoterapie jako takové. Vděčí za to nejenom své účinnosti, ale též veskrze příznivému bezpečnostnímu profilu, o čemž referují mnohé klinické studie. Své uplatnění přitom nacházejí především v léčbě esenciální arteriální hypertenze a u nemocných stížených srdečním selháním nebo nefropatií. Nejinak je tomu i v případě ramiprilu.

Po chemické stránce jde o kyselinu (2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[[[(2S)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl]amino]propanoyl]-octahydrocyclopenta[b]pyrrole-2-karboxylovou, jejíž sumární vzorec je $C_{23}H_{32}N_2O_5$ a molekulová hmotnost 416,51 g/mol. Obdobně, jako je tomu u ostatních inhibitorů ACE, i tato látka je užívána jakožto proléčivo (prodrug), které je záhy po své absorpci hydrolyzováno na aktivní metabolit ramiprilát, jenž mj. vykazuje významně vyšší afinitu k ACE, nežli je tomu např. u enalaprilátu nebo kaptoprilu (1).

Farmakologické poznámky

Ramipril navozuje inhibici angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) vazbou na jeho C- i N- doménu. *De facto* jde o proléčivo, jehož účinnou formou je ramiprilát, jenž přímo kompetuje s angiotensinem I o jeho vazbu s ACE. Finálním důsledkem této blokady je tedy významně snížená tvorba vasokonstrikčně působícího angiotensinu II a paralelně s tím vyšší hladina vazodilatačně působícího bradykininu, jenž tuto enzymatickou cestu využívá ke své degradaci. Omezeny jsou však rovněž proliferace mesangia, aktivita sympatiku, pocit žízně či tvorba aldosteronu. Úroveň navozené inhibice koreluje s navýšením plazmatické aktivity reninu (1).

Krom toho ramipril disponuje i celou řadou dalších účinků, které lze jistě označit jako klinicky relevantní z klinického hlediska. V preklinických experimentech tak např. výrazně zpomaloval rozvoj endoteliální dysfunkce v aortě potkanů při expozici oxidovanými LDL-částicemi (2), což se finálně promítlo do menší tloušťky intimy v karotických tepnách (3). V jiné experimentální práci, s ovce, byl pozorován jeho příznivý vliv ve smyslu zabránění rozvoje dysfunkce levé komory a omezení fibrotizace srdeční tkáně (4). U spontánně hypertenzních potkanů pak byl zaznamenán příznivý vliv na celkové přežití a funkci levé komory (5, 6).

Farmakokinetické minimum

Po perorálním podání se ramipril velmi rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu s dosažením plazmatického

maxima (C_{max}) do 1 hodiny (u ramiprilátu jde o 2 až 4 hodiny), přičemž proces absorpce není nikterak významně ovlivněn současným příjmem potravy. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je cca 45 %. Na proteiny plazmy se ramipril váže ze 73 %, ramiprilát z 56 %.

Jak již bylo uvedeno výše, ramipril se metabolizuje na aktivně působící ramiprilát; dále rovněž na ester diketopiperazinu, kyselinu diketopiperazinovou a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu. Veškeré vzniklé metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami. Pro svou silnou satureovatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích. Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13 až 17 hodin po dávkách 5 až 10 mg a delší po nižších dávkách 1,25 až 2,5 mg (1).

Klinické zkušenosti

Výše popsaný mechanismus účinku ramiprilu, resp. jeho aktivně působícího metabolitu, společně se závěry preklinických experimentů se těsně promítají i do klinických pozorování. Compliance a pružnost karotid se významně zvýšily v rámci dvojité zaslepené randomizované klinické studie u hypertoniků léčených ramiprilem v denní dávce 2,5 mg po dobu 12 týdnů (7). V randomizované 3leté studii pak denní užívání ramiprilu v dávce 5 mg hypertoniky významně snižovalo rozvoj hypertrofie levé komory, zatímco analogické užívání dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů felodipinu v téže dávce k takovému účinku nevedlo (8).

Ve dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii s nemocnými po akutním infarktu myokardu ($n = 120$) užívání ramiprilu v dávce 0,625 či 10 mg/den po dobu dvou týdnů příznivě ovlivňovalo fibrinolytickou aktivitu plazmy (9). V dalších dvou dvojité zaslepených 6měsíčních randomizovaných studiích pak bylo pozorováno signifikantní zlepšení systolické funkce levé komory (užití dávky 5 mg 2x denně nebo 1,25 a 5 mg/den) u osob s již přítomnou dysfunkcí a srdečním selháním po akutním infarktu myokardu nebo u nemocných se stabilní formou ischemické choroby srdeční a zachovanou funkcí levé komory (10, 11). Ramipril rovněž navozoval signifikantní regresi levostranné srdeční hypertrofie v randomizované a placebem kontrolované studii u diabetiků 2. typu bez přítomné hypertenze či albuminurie (12).

Z pohledu výše nastíněné nefroprotektce je pak jistě zajímavý signifikantní pokles albuminurie při užívání ramiprilu v denní dávce 1,25 nebo 5 mg u diabetiků 1. typu bez pří-

tomné hypertenze (13) a stejně tak i u diabetiků 2. typu s hypertenzí (14). Nemocní s chronickou nefropatií a perzistující proteinurií s/bez hypertenze léčení ramiprilem měli v jiné studii oproti placebo nižší pravděpodobnost dospění do terminální stádia selhání ledvin (ESRD) či významné proteinurie (15).

Veškeré výše uvedené vlastnosti ramiprilu se jasně promítají do jeho současného klinického využití. V České republice je tak aktuálně schválen v těchto indikacích:

- léčba hypertenze;
- kardiovaskulární prevence za účelem snížení KV morbiditu a mortality u pacientů:
 - s manifestním aterosklerotickým KV onemocněním;
 - s diabetem a s nejméně jedním KV-rizikovým faktorem;
- léčba onemocnění ledvin:
 - incipientní glomerulární diabetická nefropatie definovaná přítomností mikroalbuminurie;
 - manifestní glomerulární diabetická nefropatie definovaná makroproteinurií u pacientů s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem;
 - manifestní glomerulární nediabetická nefropatie definovaná makroproteinurií ≥ 3 g/den;
- léčba symptomatického srdečního selhání;
- sekundární prevence po akutním infarktu myokardu.

Dané indikace se neopírají pouze o preklinické a výše uváděné dílčí klinické studie, nýbrž o klinické studie primárně zaměřené na zhodnocení účinnosti, respektive celkového přínosu léčby ramiprilem. Jde např. o studie ATHES, AIRE, HYCAR, RACE, HOPE, DIAL a mnohé další. Ve zkratce uveďme alespoň ty nejvýznamnější.

Pravděpodobně nejvýznamnější a nejčastěji zmiňovanou klinickou studii realizovanou s ramiprilem je studie HOPE (*the Heart Outcomes Prevention Evaluation*; $n = 9\,297$). Ramipril zde ve srovnání s placebem signifikantně redukoval (14,0 vs. 17,8 %; $p < 0,001$) incidenci primárně sledovaného kompozitního ukazatele sestávajícího z IM, iktu a kardiovaskulární mortality u osob starších 55 let ve vysokém riziku rozvoje takové příhody (tj. nemocní s ischemickou chorobou srdeční, pozitivní anamnézou na cévní mozkovou příhodou či přítomným diabetem). Pokles relativního rizika takové příhody klesl o 22 %. Oproti placebo ramipril

rovněž signifikantně snižoval výskyt cévní mozkové příhody (3,4 % vs. 4,9 %; $p < 0,001$), IM (9,9 % vs. 12,3 %; $p < 0,001$) i úmrtí z kardiovaskulární příčiny (6,1 % vs. 8,1 %; $p < 0,001$). Léčba ramiprilem navíc signifikantně snižovala počet úmrtí z jakékoliv příčiny (o 16 % vs. placebo) a počet revaskularizačních procedur (o 15 % vs. placebo); signifikantně poklesl rovněž výskyt komplikací diabetu (16).

Při zaměření na podskupinu nemocných s diabetem (studie MICRO-HOPE) byl zachycen zřejmý přínos ramiprilu ve smyslu signifikantního zabránění rozvoje nefropatie (17). U osob bez diabetu dokonce významně snižoval pravděpodobnost rozvoje diabetu (18). Příznivý vliv ramiprilu na činnost ledvin byl zaznamenán rovněž ve studii REIN, kde byl oproti placebo zjištěn výrazně pomalejší pokles glomerulární filtrace (19).

Klinická studie SECURE pak prokazuje zřejmý benefit ramiprilu v denní dávce 10 mg ve smyslu zpomalení progresu zvětšování tloušťky stěny karotid (20, 21).

Dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná randomizovaná klinická studie AIRE hodnotila terapeutický potenciál ramiprilu v sekundární prevenci u nemocných po právě prodělaném infarktu myokardu s klinickými známkami srdečního selhání ($n = 2\,006$) (22). Ukázalo se, že celková mortalita při léčbě ramiprilem je signifikantně nižší nežli při užívání placebo (17 % vs. 23 %) se zřejmým snížením rizika úmrtí dokonce o 27 % ($p = 0,002$) (23).

Stran bezpečnosti se ramipril svým profilem nikterak nevymyká celé skupině inhibitorů ACE. Mezi nejčastěji pozorované nežádoucí účinky v klinických studiích i v běžné klinické praxi patří suchý kašel, bolest hlavy, závratě a únava. U inhibitorů ACE často zmiňovaný suchý kašel byl např. ve studii HOPE příčinou vysazení léčby u 7,3 %; klinicky potenciálně závažný angioedém se zde vyskytoval s četností 0,4 % (vs. 0,2 % u placebo) (16).

Závěr

Ramipril se řadí k základním zástupcům inhibitorů ACE s dlouhým trváním svého účinku umožňujícím užívání jednou denně. Jeho terapeutický přínos je dostatečně dokumentován nejenom literárně, nýbrž také bohatou, již tři dekády trvající, klinickou zkušeností, což se ostatně odráží i v příslušných terapeutických doporučeních ESC/ESH (24).

LITERATURA

1. Todd PA, Benfield P. Ramipril. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; **39**: 110-135.
2. Berkenboom G, Langer I, Carpentier Y, Grosfils K, Fontaine J. Ramipril prevents endothelial dysfunction induced by oxidized low-density lipoproteins: a bradykinin-dependent mechanism. *Hypertension* 1997; **30**: 371-376.
3. Berkenboom G. Bradykinin and the therapeutic actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 115-135.
4. Kramer CM, Ferrari VA, Rogers WJ *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition limits dysfunction in adjacent noninfarcted regions during left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 211-217.
5. Nguyen T, El SE, Rouleau JL. Postinfarction survival and inducibility of ventricular arrhythmias in the spontaneously hypertensive rat: effects of ramipril and hydralazine. *Circulation* 1998; **98**: 2074-2080.
6. Linz W, Wohlfart P, Schoelkens BA, Becker RH, Malinski T, Wiemer G. Late treatment with ramipril increases survival in old spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; **34**: 291-295.
7. Lafleche A, Gautier S, Topouchian J *et al.* Differential responses of the heart and vasculature to chronic blood pressure reduction in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1998; **64**: 96-105.
8. Cacciapuoti F, Capasso A, Mirra G, De NA, Minicucci F, Gentile S. Prevention of left ventricular hypertrophy by ACE-inhibitor, ramipril in comparison with calcium-channel antagonist, felodipine. *Int J Cardiol* 1998; **63**: 175-178.

LITERATURA – pokračování na str. 38

LITERATURA – pokračování ze str. 37

9. Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM, Arnold JM, Menapace FJ, Pfeffer MA. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. *Circulation* 1997; **96**: 442-447.
10. Kongstad-Rasmussen O, Blomstrand P, Broqvist M, Dahlstrom U, Wranne B. Treatment with ramipril improves systolic function even in patients with mild systolic dysfunction and symptoms of heart failure after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1998; **21**: 807-811.
11. Willenheimer R, Rydberg E, Oberg L, Juul-Moller S, Erhardt L. ACE inhibition with ramipril improves left ventricular function at rest and post exercise in patients with stable ischaemic heart disease and preserved left ventricular systolic function. *Eur.Heart J* 1999; **20**: 1647-1656.
12. Nielsen FS, Sato A, Ali S *et al*. Beneficial impact of ramipril on left ventricular hypertrophy in normotensive nonalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; **21**: 804-809.
13. O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, O' Callaghan CJ, Viberti GC. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2000; **23**: 1823-1829.
14. Fogari R, Zoppi A, Corradi L *et al*. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum.Hypertens*. 1999; **13**: 47-53.
15. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G *et al*. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; **354**: 359-364.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N.Engl.J Med* 2000; **342**: 145-153.
17. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; **355**: 253-259.
18. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B *et al*. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; **286**: 1882-1885.
19. Ruggenenti P, Remuzzi G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for non-diabetic progressive renal disease. *Curr. Opin.Nephrol.Hypertens*. 1997; **6**: 489-495.
20. Lonn EM, Yusuf S, Doris CI *et al*. Study design and baseline characteristics of the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E: SECURE. *Am J Cardiol*. 1996; **78**: 914-919.
21. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V *et al*. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; **103**: 919-925.
22. Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SG. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study: rationale, design, organization, and outcome definitions. *J Cardiovasc.Pharmacol* 1991; **18 Suppl 2**: S105-S109.
23. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; **342**: 821-828.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W *et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur.Heart J* 2018; **39**: 3021-3104.

SGLT-2 inhibitory – glifloziny a kardiovaskulární a renální výsledky u diabetiků 2. typu

**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:

Diabetes mellitus, především druhého typu je epidemií 21. století. Již v roce 2008 *Food and Drug Administration (FDA)* vyhlásila, že kardiovaskulární bezpečnost po perorálních antidiabetikách je významnější cíl než snížení glykémie, což byl začátek pro rozsáhlý program klinických studií s perorálními antidiabetiky a kardiovaskulárními cíli. V roce 2016 pak doporučení pro kardiovaskulární prevenci a pro srdeční selhání zdůrazňují především pozitivní kardiovaskulární účinky SGLT-2 inhibitorů, které mají indikaci IIa. V roce 2019 jsou prezentovány dva významné dokumenty týkající se kardiovaskulárních a renálních cílů a oba potvrzují pozitivní efekt SGLT2 inhibitorů.

Klíčová slova: diabetes mellitus – glifloziny – renoprotekce

Summary:

Diabetes mellitus type 2 is an epidemic of the 21st century. The Food and Drug Administration (FDA) announced that cardiovascular safety after peroral antidiabetics is a more important goal than the lowering of glycemia and this was the beginning of a large programme with antidiabetics and cardiovascular goals. The guidelines for heart failure accent the positive effect of SGLT-2 inhibitors with the indication IIa in 2016. Two important documents on SGLT2 and cardiovascular and renal outcomes were published in 2019 and both show a benefit of SGLT2.

Key words: diabetes mellitus – gliflozins – renoprotection

Diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění

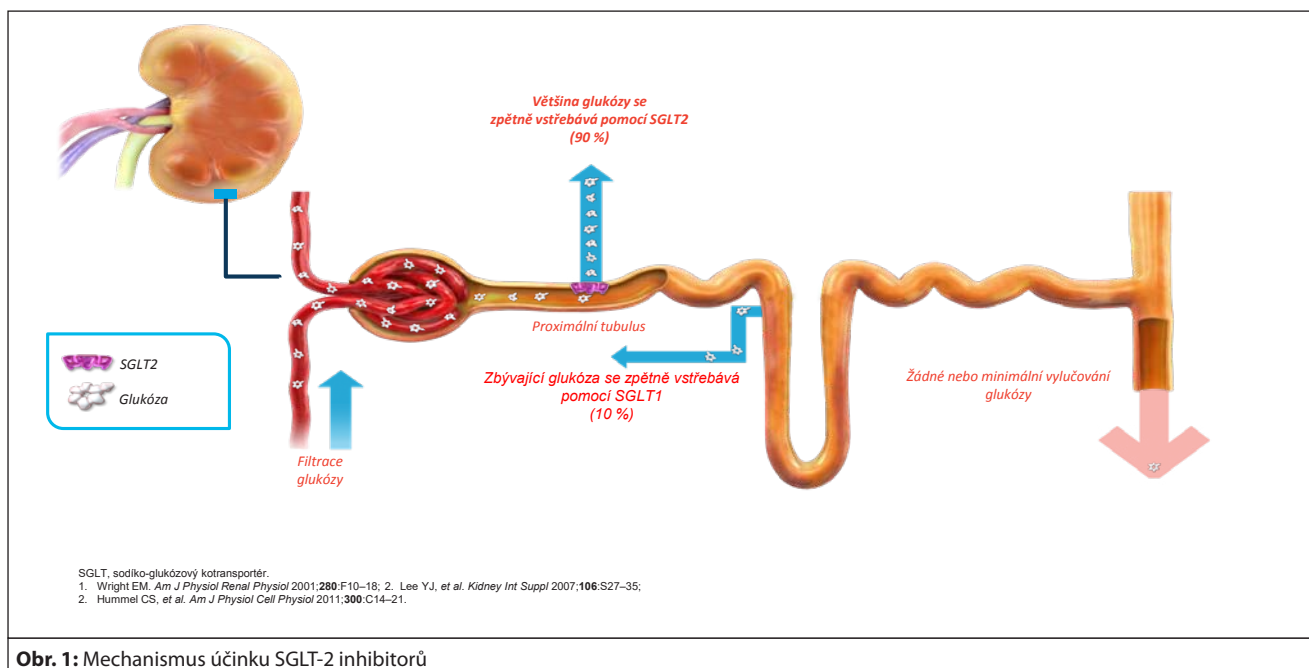
Diabetes mellitus je vážné metabolické, často dědičné onemocnění. Postihuje všechny věkové kategorie bez rozdílu pohlaví. Při cukrovce jde vlastně o soubor chorob s odlišnou příčinou, příznaky, průběhem i léčbou. Největším problémem jsou závažné zdravotní komplikace, jejichž společný jmenovatel je ateroskleróza. Změny organismu a zdraví jsou nezvratné. Diabetes mellitus je závažným zdravotnickým a ekonomickým problémem současnosti. Nemoc není vyléčitelná. Stávající terapií lze ale dosáhnout bezpříznakového stavu, proto je terapie vnímána jako prevence pozdních komplikací diabetu. Většina farmakoekonomických analýz uvádí, že náklady spojené s terapií diabetes mellitus jsou z větší části spotřebovány na terapii komplikací (1). Naděje dožití se u pacientů s diabetem v České republice v posledních 15 letech výrazně prodloužila (2, 3). V roce 2017 zemřelo v České republice 35 715 diabetiků. U 3 739 byla jako hlavní příčina úmrtí uvedena diagnóza diabetes mellitus (3,4 % všech úmrtí v České republice). U mužů do 75 let věku bylo onemocnění oběhové soustavy uvedeno jako hlavní příčina smrti v 36 % a novotvar v 33 %. U žen do 75 let věku bylo onemocnění oběhové soustavy uvedeno jako hlavní příčina smrti v 32 % a novotvar v 35 % (3).

Nová perorální antidiabetika

V posledních letech se objevilo několik zajímavých lékových skupin, které řadíme mezi perorální antidiabetika. Především jsou to tzv. inkretiny a dále léky, které působí vylučováním glukózy močí, tzv. glifloziny neboli inhibitory sodíkglukózového kotransportéru 2 (SGLT-2).

SGLT-2 inhibitory jsou léky zvyšující uvolňování cukru do moči a jsou to moderní léky proti cukrovce známé jako glifloziny. Léky této skupiny působí na ledviny a zvyšují ztráty cukru do moči, což vede ke snížení hladiny krevního cukru (Obr. 1). Obávané komplikace ve smyslu zvýšení četnosti infekcí močových cest a snadnější dehydratace pacienta se prozatím nepotvrdily. Užívané preparáty jsou například: dapagliflozin, canagliflozin nebo empagliflozin.

V roce 2018 byly publikovány dva významné dokumenty Evropské kardiologické společnosti, týkající se léčby diabetes mellitus 2. typu u kardiaků resp. u nemocných se srdečním selháním a diabetem (4, 5) a o těchto dvou dokumentech jsme informovali již na podzim 2018 (6). Na podzim na kongresu AHA v Chicagu byla prezentována studie DECLARE (7, 8) (Obr. 2) a následně na jaře 2019 je prezentována významná shrnující práce prof. Zelnikera a kolektivu o SGLT-2 (9) a podobná práce prof. Cherneyho z USA (10). Přinášíme souhrn obou prací.

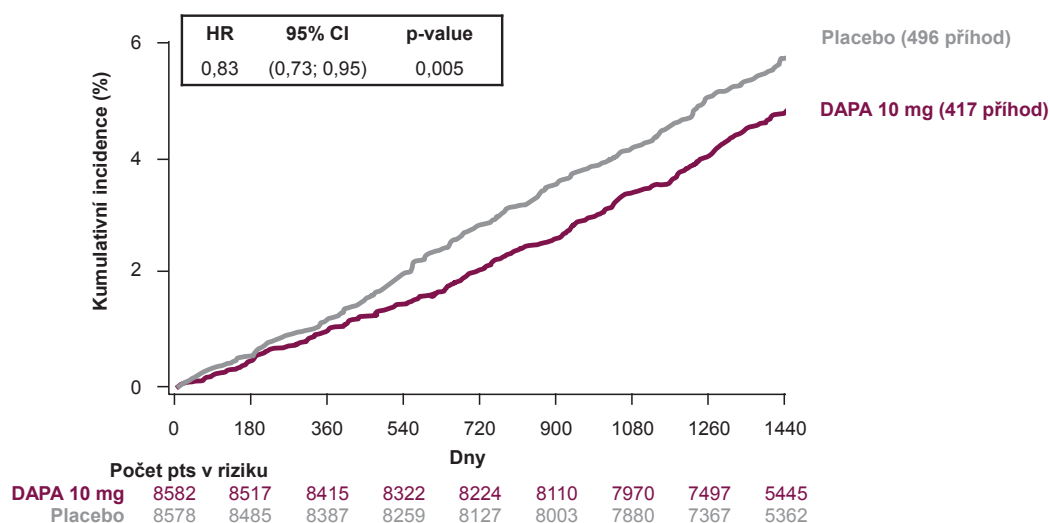


Obr. 1: Mechanismus účinku SGLT-2 inhibitorů

Zelniker a kolektiv provedli přehled a metaanalýzu randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s SGLT-2 inhibitory u diabetiků 2. typu. Zahrnuty byly studie publikované do září 2018, proto v analýze ještě není např. studie DECLARE či DAPA HF. Hlavní účinnostní cíle byly kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda či kardiovaskulární úmrtí) a tzv. kompozitní cíl kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání nebo zhoršení srdečního selhání. Dalším sledovaným cílem byly renální funkce.

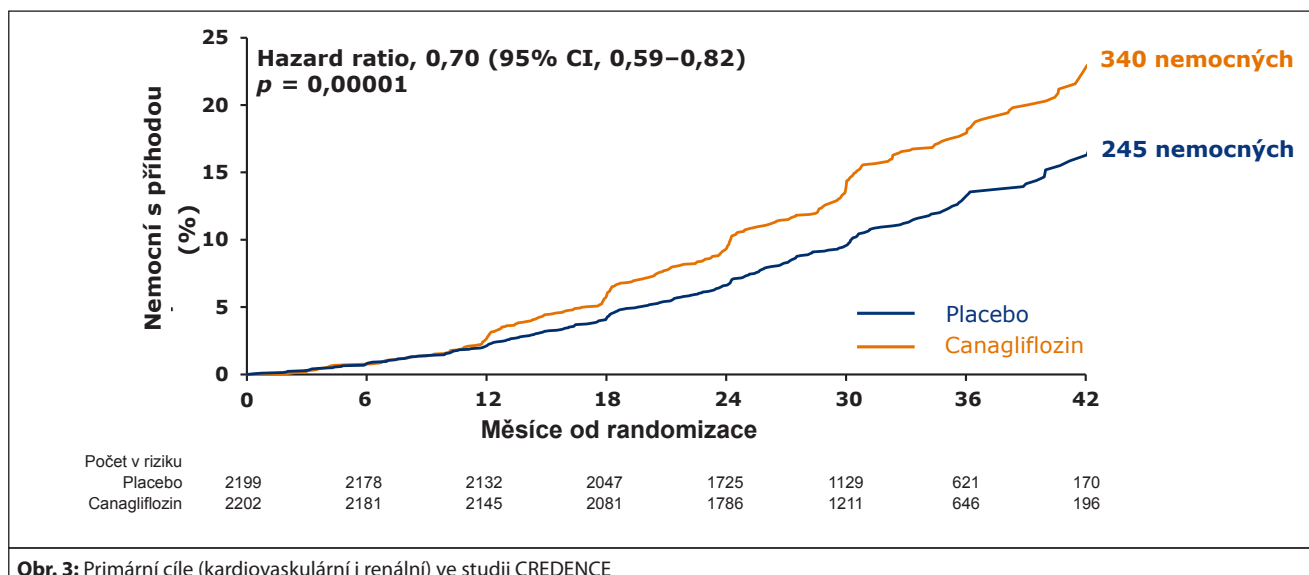
Analyzována byla data ze 3 velkých klinických studií s 34 222 nemocnými, z nichž 60,2 % mělo prokázanou aterosklerotickou kardiovaskulární nemoc a u nichž bylo 3 342 velkých kardiovaskulárních příhod, 2 028 kardiovaskulárních úmrtí nebo hospitalizací pro srdeční selhání

a 766 renálních kompozitních cílů. SGLT-2 inhibitory snižovaly kardiovaskulární příhody o 11 % ($p = 0,0014$), ale pouze u nemocných s aterosklerotickým kardiálním postižením, i když ten rozdíl byl na hranici statistické významnosti ($p = 0,0501$). SGLT-2 inhibitory snižovaly riziko kardiovaskulárního úmrtí a srdečního selhání o 23 % ($p < 0,0001$), a to jak u nemocných s aterosklerotickým srdečním postižením či bez něho, a stejně tak u nemocných s i bez srdečního selhání. SGLT-2 inhibitory snižovaly progresi renálního onemocnění o 45 % ($p < 0,0001$) a opět se stejným efektem u nemocných s i bez aterosklerotického srdečního onemocnění. Tento efekt závisel na stupni renálního postižení s menší účinností u nemocných s těžším renálním selháním. Autoři uzavírají, že SGLT-2 inhibitory mají mohutný účinek na kardiovaskulární příhody



Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med*. 2018.

Obr. 2: Primární cíl mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání ve studii DECLARE



u nemocných s aterosklerotickým onemocněním, ale stejně tak mají mohutný účinek na snížení hospitalizací pro srdeční selhání u nemocných s i bez aterosklerotického onemocnění (9).

Tuto metaanalýzu doplňuje podobný přehledný článek Cherneyho publikovaný v JACC taktéž v roce 2019, kdy upozorňuje především na výsledky studie CREDENCE (*Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants with Diabetic Nephropathy*), která byla cíleně zaměřena na nemocné s diabetickou nefropatií a ukázala, že SGLT-2 inhibitory zlepšují kardiovaskulární prognózu i renální funkce u těchto nemocných. Primární cíl byl snížen canagliflozinem (43,2 vs 61,2 na 1000 patientských let, $p < 0,0001$) (Obr. 3), a to dokonce i u nemocných s těžkým renálním onemocněním, včetně oddálení dialýzy či transplantace ledvin. Důležité bylo, že nebyl zvýšen počet amputací dolních končetin, což byl překvapivý nálezn z předchozí studie CANVAS s canagliflozinem.

Autoři uzavírají:

- pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací a progresu renálního onemocnění.
- SGLT-2 inhibitory snižují riziko hospitalizací pro srdeční selhání a zpomalují progresi renálního selhání u těchto nemocných.
- výběr perorálních antidiabetik by měl zohledňovat několik faktorů, včetně metabolických účinků, bezpečnosti a zohledňovat přidružená onemocnění jako aterosklerózu, srdeční selhání a renální komplikace.
- probíhající a budoucí klinické studie by měly studovat efekt SGLT-2 inhibitorů i u nemocných bez diabetu mellitu, ale s kardiovaskulárním či renálním onemocněním.

LITERATURA

1. Bartášková D., Kožnarová r., Kvapil. M.: Analýza farmakoekonomických aspektů léčby diabetes mellitus v České republice. *Remedia* 2004;14(4):377-384.
2. Brož J, Honěk P, Dušek L, Pavlík T, Kvapil M. [The mortality of patients with diabetes mellitus using oral antidiabetic drugs in the Czech Republic decreased over the decade of 2003-2013 and came closer to the population average]. *Vnitr Lek.* 2015 Nov;61(11 Suppl 3):3S14-20.
3. Kvapil M, Benešová K, Jarkovský J, Dušek L: Nejčastější příčiny hospitalizace a úmrtí u pacientů s diabetem – výsledky českého diabetologického registru. *Kardiologická revue a interní medicína* 2019; (1): v tisku.
4. Niessner A, Tamargo J., Koller L et al: Noninsulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European Heart Journal* 2018; 39: 2274-2281.
5. Seferovic PE, Petrie MC, Filipatos GS et al: Type 2 diabetes mellitus and Heart failure: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European Heart Journal* 2018; 39: doi 10.1002/ehj.1170.
6. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al: Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J. Heart Failure* 2019; 21:1169-1186.
7. Wiviott SD, Raz M, Bonaca O et al: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2018; DOI:10.1056/NEJM, doa1812389.
8. Špinar J., Špinarová L., Vítovc J: Studie DECLARE potvrdila příznivý efekt dapagliflozinu. *Kardiologická revue* 2019; 21 (1): 7-14.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of cardiovascular outcome trial. *Lancet* 2019; 393: 31–39.
10. Cherney DZ, Odutayo A, Eronson R: Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection. *JACC* 2019; 74 (20): 2512-2524.

Hypertenzní Mikulov v roce 2019

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Ve dnech 2.–5. října 2019 se konala již XXXVI. konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH), XXVIII. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti a Blok České asociace srdečního selhání České kardiologické společnosti (ČKS).

Konferenci zahájil předseda České společnosti pro hypertenzi prof. J. Widimský. Na konferenci zaznělo více jak 60 sdělení. Pracovní skupina Preventivní kardiologie ČKS připravila dva velmi zajímavé bloky: *Kardiovaskulární riziko u specifických skupin a Doporučení pro léčbu dyslipidemií 2019: co by nám nemělo uniknout*. Česká asociace srdečního selhání ČKS připravila dvouhodinový blok věnující se především novinkám v léčbě srdečního selhání a léčby hypertenze po transplantaci srdce. Ze zahraničních hostů se představil prof. Růžička z Kanady s přednáškou týkající se dietních opatření. Slovenská hypertenzní společnost (SHS) byla reprezentována její předsedou, doc. Filipovou, prof. Gašparem a MUDr. Pastrňákovou. Konference se účastnilo také kolem 100 sester a jejich program byl rozdělen do tří bloků v pátečním dopoledni, které byly hojně navštíveny, a diskuze byla bohatá.

ČSH připravila dva bloky, které zazněly v úvodu konference: *Aktuality v diagnostice a léčbě hypertenze I* a *Aktuality*

v diagnostice a léčbě hypertenze II. Přednášek se ujali členové výboru ČSH a pozvaní renomovaní hosté. V slavnostním bloku vystoupila prof. Rosolová s přednáškou *Význam aortální sklerózy v kardiovaskulárním riziku a možnosti prevence*. Dále byly uděleny ceny ČSH mladým lékařům za nejlepší publikovanou originální práci za uplynulý rok. Společnou první cenu získali MUDr. Krajcoviechová (Centrum preventivní kardiologie TN Praha) a doc. Petrák (III. interní klinika VFN Praha). Na společném druhém místě se umístili: MUDr. Behuliak (Fyziologický ústav Akademie věd Praha), MUDr. Klímová (III. interní klinika VFN Praha) a MUDr. Kvasnička (III. interní klinika VFN Praha). Třetí místo připadlo MUDr. Lábrovi (I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny v Brně).

Ve čtvrtek večer se konala „Valná hromada ČSH“. Posterová sekce s diskuzí probíhala v poledních přestávkách. V pátek ještě byl na programu blok *Sekundární hypertenze* a *Varia I*. Sobotní program byl zahájen blokem *Varia II*, dále byl velmi zajímavý blok *Lékařská péče o sportovce hypertonika* a v závěru poslední blok *Hot Lines*.

V Mikulově jsme se setkali již podeváté. Na konferenci přijelo 660 lékařů a 100 sester. Většina účastníků se vrací, protože jsou zde kouzelná místa jako Mikulovský zámek se



Obr. 1: Předávání cen ČSH mladým hypertenziologům



Obr. 2: Výstava firem

zcela unikátní vinařskou expozici s obřím sudem a dřevěnými kládovými lisy. Začíná zde i vinařská stezka – po trase okolo Pálavy. Centrum města bylo již v roce 1952 vyhlášeno památkovou rezervací. Je zde barokní sloup – Sousoší Nej-

světější trojice, na východní straně náměstí pak Dietrichsteinská hrobka. Z gotických staveb stojí za zmínku farní a kolegiátní kostel sv. Václava. Ve chvílích volna se mohli účastníci projít po dalších známých lokalitách Mikulova, navštívit Svatý kopeček, Koží hrádek. Svatý kopeček se stal v 17. století významným poutním místem, je zde kostel sv. Šebestiána, zvonice a kaple křížové cesty.

Organizací konference byla pověřena společnost Meritis s.r.o., která se sjezdu zhostila tradičně velmi dobře. Musím poděkovat Vám všem, kteří jste přijeli do Mikulova a vytvořili příjemnou pracovní a společenskou atmosféru, firmám, které se účastnily, generálním sponzorům: firmám SERVIER a Zentiva.

Doufám, že odborný a společenský program se líbil, ale to už musí posoudit ti, pro které jsme ho organizovali.

*Za organizační a programový výbor
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.*



Obr. 3: Členové výboru ČSH

23. kongres o ateroskleróze ČSAT

Mgr. Kristýna Čillíková

23. výroční kongres České společnosti pro aterosklerózu se konal v Plzni a vůbec poprvé také na Mikuláše – i proto byla nálada ještě předvánočně slavnostnější než jindy. Nechyběly bloky zaměřené na tradiční témata ani zahraniční přednášející. Blok mezioborových sdělení tentokrát připravila Česká revmatologická společnost ČLS JEP.

Hosté, kteří v prosinci 2019 přijali pozvání vystoupit na kongresu, byli opět významní: prof. Lale Tokgözoğlu, současná prezidentka Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS), se v Plzni rozebrala klíčové body nových doporučení ESC/EAS pro management dyslipidemií a prof. Arnold von Eckardstein z University of Zurich se věnoval postavení HDL částic v procesu aterosklerózy. Na kongres zavítaly i známé domácí tváře oboru psychiatrie a psychologie: prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., spolu s prof. PhDr. Radkem Ptáčkem, Ph.D. z Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, zaměřili svoji pozornost na stále více akcentovanou problematiku adherence pacientů, která je u chronických metabolických onemocnění tradičně nízká. Na své si přišli i příznivci původních výzkumných sdělení, v posterové sekci jich bylo jednadvacet. V září 2019 vydané evropské doporučené postupy pro management dyslipidemií obsahují řadu důležitých novinek, proto jim byl na kongresu věnován hodinový diskusní blok za účasti předních odborníků souvisejících oborů. Již potřetí také Česká společnost pro aterosklerózu (ČSAT) podpořila konání edukačního semináře pro pacienty s familiární hypercholesterolemii (FH), který organizovala Diagnóza FH, z.s. O prevenci infarktu myokardu na semináři promluvila prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., z Centra preventivní kardiologie FN v Plzni a praktické aspekty jídelníčku v KV prevenci shrnula Věra Boháčová, DiS. Program kongresu v sobotu 7. prosince uzavřela sekce Hot lines, reagující na aktuální dění v oblasti klinických studií. Významným hostem této sekce, který promluvil o výsledcích studie COMPASS, byl prof. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D., první místopředseda České kardiologické společnosti. Během dvou pracovních večerů byla udělena tradiční ocenění ČSAT. První místo v publikační soutěži za rok 2019, spojené s finanční odměnou, vyhrála Mgr. Tereza Dusilová z Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha, které vyšel článek v časopise American Journal of Clinical Nutrition zabývající se rozdílnými účinky podávané fruktózy a glukózy na složení tuku v játrech. Druhé místo obsadil Mgr. Matej Vicen z Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Ten ve FASEB Journal publikoval článek o roli endoglinu při cholesterolem indukované endoteliální a vaskulární dysfunkci in vivo a in vitro. O třetí místo se podělily dvě autorky, MUDr. Alena Krajčoviechová, Ph.D. z Centra kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha a Mgr. Soňa Kauzerová, Ph.D. (rozená Čejková) z Laboratoře pro výzkum aterosklerózy, IKEM Praha. V posterové soutěži uspěli Mgr. Hana Kubátová – *Vztah subpopulací makrofágů k sonografickým ukazatelům (ne)stability karotického plátu*, M.Sc. Ivone

Cristina Igreja e Sá – *Soluble endoglin, cholesterol and bile acids metabolism in NASH mouse model* a Ing. Jan Šilhavý, Ph.D. – *Snížené množství mitochondriální acyl-koenzym A syntetázy (Acs3) může přispívat k hypertriglyceridémii u polydaktilního kmene laboratorního potkana*. Laureátům soutěže budou uhrazeny náklady, tedy registrační poplatek a ubytování, spojené s účastí na 24. kongrese ČSAT v Brně v prosinci 2020.

Na kongresu o ateroskleróze nemohla chybět problematika FH a s ním souvisejícího projektu MedPed. Proběhl pracovní oběd center MedPed, odborný blok věnovaný FH a také bylo uděleno ocenění pracovníkům a centrům MedPed. Za dlouhodobý přínos v oblasti diagnostiky závažných dyslipidemií a za zásluhy o rozvoj projektu MedPed byl oceněn Mgr. Lukáš Tichý, Ph.D. Vynikajícím centrem MedPed v roce 2019 se stala Třebíč a MUDr. Jan Lacko a IKEM Praha a prof. MUDr. Věra Adámková, CSc. a MUDr. Janka Franeková, Ph.D.

Kardiovaskulární riziko a revmatická onemocnění

Na poli vztahů mezi dnou a KV rizikem stále panují určité kontroverze, které v rámci bloku České revmatologické společnosti ČLS JEP shrnul prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. Jedna z nich je, jak se dívat na hyperurikemii. Je nezávislým rizikovým faktorem KV onemocnění (KVO)? Bohužel to zatím není jednoznačné. Dalšími kontroverzemi např. je, zda se liší situace u asymptomatické hyperurikemie a dnové artritidy, zda terapie hyperurikemie snižuje riziko KVO nebo které pacienty s hyperurikemií vůbec léčit. „Jedna ze studií ukázala, že dlouhodobá normalizace hladiny kyseliny močové měla ochranný vliv na ledviny. Co se týče ovlivnění kardiovaskulárního rizika, máme poměrně málo dat. Menší randomizované studie například naznačily, že inhibitory xantinoxidázy zlepšují endoteliální dysfunkci a oxidační stres nebo se ukázalo, že allopurinol v dávce 600 mg denně vedl k regresi masy levé komory u téměř sedmdesáti pacientů s ICHS a zvyšoval jejich schopnost cvičení,“ řekl prof. Pavelka. Podle jedné z metaanalýz pak allopurinol snižoval systolický krevní tlak u pacientů léčených i neléčených na hypertenzi a diastolický tlak u léčených hypertoniců. Jak konstatoval prof. Pavelka, zatím nejsou k dispozici přesvědčivé důkazy o tom, že snížení koncentrace kyseliny močové v krvi snižuje KV riziko. Význam intervence spočívá především ve snížení atak dny a nefrolitiázy. Připomněl také, že podle Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) je v terapii dny aktuální koncept „treat-to-target“, tedy léčba k cíli, založená na pravidelném hodnocení a adjustaci léčby. Na začátku léčby dny je stanovení terapeutického cíle (u pacientů s dnou koncentrace kyseliny močové < 360 mikromol/l a < 300 mikromol/l u pacientů s dnavými tofy), edukace pacientů a profylaktická léčba (nyní se u každého pacienta doporučuje při zahájení hypourikemické léčby podat na dobu 3–6 měsíců malou dávku kolchicinu). Doporučuje se také zahajovat léčbu allopurinolem v menší dávce a postupně ji titrovat – je to jednak prevence alergií a jednak by prudké snížení



Obr. 1: 23. kongres o ateroskleróze v Plzni

hyperurikémie mohlo vyvolávat nové dnové ataky. „Většinou dosáhneme cíle v první linii léčby. Pokud ne, v druhé linii je možné podat febuxostat. Nyní bude dostupné také nové urikosurikum lesinurad. K léčbě hyperurikémie jsou indikováni nemocní s dnou s častými atakami akutního zánětu, s chronickou tofózní dnou, destrukcí kloubů a urolitiázou. S otázkou jsou nemocní s řídkými záchvaty dny a opakovanými asymptomatickými hyperurikémiemi > 540 mikromol/l. U nich by každopádně měly být hladiny kyseliny močové monitorovány v intervalu šesti měsíců. U pacientů s dnou je rovněž důležité hodnotit renální funkce, poprvé v době diagnostikování a pak v pravidelných intervalech.“ Jak podotkl prof. Pavelka, u dny bohužel nejsou známy prediktory odpovědi na léčbu ani prediktory průběhu choroby.

Mezi důležité komorbidity u dny patří arteriální hypertenze (u cca 50 % pacientů), poškození ledvin, diabetes (u 20 %) nebo dyslipidemie (u 80 %). Komorbidity asociované s dnou by měly být řádně léčeny a sledovány, je však třeba pamatovat na to, že léky používané k léčbě přidružených onemocnění mohou ovlivňovat resp. zhoršovat metabolismus kyseliny močové. Nelze proto opomíjet zásady životního stylu jako snížení tělesné hmotnosti, pravidelné cvičení, preference nízkotučných mléčných výrobků, abstinence alkoholu, omezení slazených nápojů, těžkých jídel a nadměrného požívání masa a mořských plodů.

Revmatoidní artritida (RA) je nejčastější autoimunitní závažnou chronickou ortopatií – postihuje asi jedno procento populace a je asi 5x častější u žen středního věku. Většinou se jedná o symetrickou polyartritidu, zasahující zpravidla drobné klouby nohou a rukou, s progredujícím charakterem. Standardní mortalita je asi 1,7x vyšší u etablované RA ve srovnání se zdravou populací. „Hlavní příčinou úmrtí pacientů jsou kardiovaskulární komorbidity. Tento trend se za posledních zhruba pět dekad nezměnil. Příčinou je časnější

nástup a rychlejší progresse aterosklerózy a vyšší náchylnost pacientů k ruptuře plátů. Uplatňuje se navíc lipidový paradox, kdy při zvýšeném systémovém zánětu dochází paradoxně k poklesu koncentrací většiny lipidů a při systémové protizánětlivé léčbě dochází k normalizaci stavu,“ řekl MUDr. Michal Tomčík z RÚ v Praze. Doplnil, že existují ovšem i netradiční a pro nemoc specifické rizikové faktory, které dokážou vysvětlit další část KV rizika (trvání a aktivita RA a systémové zánětlivé parametry). Dle MUDr. Tomčíka se rozvíjí KV riziko u pacientů s RA velmi záhy – už v prvním roce choroby se pomocí ultrazvuku dá detekovat zvýšená prevalence subklinické aterosklerózy. Absolutní 10leté KV riziko je u RA je stejné jako u zdravého člověka, který je ale o 5 až 10 let starší. Nejvyšší KV riziko je přítomno u pacientů s pozitivními revmatoidními faktory a s diagnózou RA stanovenou do 50 let věku. Dokonce bylo detekováno vyšší riziko infarktu myokardu (IM) ještě dva roky před manifestací RA. Při RA je asi o 48 % zvýšeno riziko všech KV chorob, o 68 % zvýšeno riziko IM, o 40 % riziko iktu a o 87 % riziko městnavého srdečního selhání. Dle metaanalýzy z roku 2017 ke zvýšení KV rizika o 47 % přispívá také léčba RA glukokortikoidy. Základní pilíř terapie, metotrexát (MTX), má naopak protektivní efekt, o 28 % snižuje KV riziko. AntiTNF léky snižují KV riziko také – riziko všech KV příhod o 30 %, riziko IM a CMP o 41 %. Podstatné je, jak pacient na antiTNF léčbu odpovídá. Ti s dobrou odpovědí mají riziko relativně nejbližší zdravé populaci, zatímco při suboptimální odpovědi je KV riziko stále zvýšené. „Biologické léky jsou na tom s kardiovaskulární protektivitou podobně jako antiTNF. O nových léčích, inhibitory Janusovy kinázy, zatím víme jen to, že při jejich podávání nebylo prokázáno zvýšené srdečně-cévní riziko,“ uzavřel MUDr. Tomčík.

Celý článek o odborném programu kongresu najdete na www.athero.cz v sekci Novinky.

Významné životní jubileum

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc.



V současné době se prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc. dožívá 95 let. Když se jubilant 31. března 1925 v Plzni narodil, daly mu sudičky do vínku mimořádné nadání, pílí, houževnatost, dobrou paměť a formulační schopnosti. Tyto dary rozvíjel jak při studiu na klasickém gymnáziu v Plzni, tak při studiu na Lékařské fakultě Karlovy univerzity v Praze, kde

ve roce 1950 „sub summis auspiciis“ promoval. Jsme rádi, že mu tyto „dary“ jako nestorovi české kardiologie zůstaly plně zachovány i v následujících desetiletích.

Při setkání s profesorem Widimským s výborem České společnosti pro hypertenzi při příležitosti jeho 90. narozenin před 5 lety nás překvapila jeho neuvěřitelná duševní svěžest a aktivita. Svědčil pro to i seznam prací publikovaný od jeho osmdesátin, tedy v době, kdy většina autorů již nepublikuje vůbec nebo významně méně. Prof. Widimský při oslavě svých 90. narozenin vyslovil přání, že by si jako dárek přál k životnímu jubileu barevnou tiskárnu k počítači. Je potěšitelné, že tento dárek byl plně využit.

Laudatio k 90. narozeninám prof. Widimského sepsal v prvním čísle časopisu *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* (2015) prof. Karel Horký, který již bohužel není mezi námi. Jménem výboru České společnosti pro hypertenzi toto laudatio nyní aktualizujeme.

Celá profesní minulost prof. MUDr. Jiřího Widimského, DrSc., FESC, FAHA, FCMA je spojena s výzkumnými ústavami v královské areálu od Ústavu chorob oběhu krevního (ÚCHOK) po dnešní Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM) a Institut pro další vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ). V letech 1970–1993 zastával funkci vedoucího subkatedry kardiologie IPVZ a významně přispěl k výchově celé generace kardiologů. Prof. Widimský patřil k náročným examinátorům a u posluchačů budil vždy respekt svou perfektní znalostí a interpretací jednotlivých klinických studií. Jeho náročnost při atestacích z kardiologie jistě přispěla k vysoké úrovni české kardiologie a kardiologů.

Jeho prvotní vědecký zájem se soustředil na problematiku juvenilní hypertenze a hyperkinetické cirkulace. Možnost využití invazivních katetrizačních metod přeměrovala zájem prof. Widimského na studium plicní cirkulace a příčin vzniku cor pulmonale. Výsledky studií celé pracovní skupiny byly podkladem pro vznik „pražské školy plicní cirkulace“ a využity při uspořádání několika sympozií o plicní cirkulaci.

Vedle čestných členství v domácích odborných společnostech byl profesor Widimský vzhledem k mezinárodnímu přínosu zvolen do výboru European Society of Cardiology (1976–1984), z toho v letech 1980–1984 jako viceprezident. Z dalších mezinárodních funkcí charakterizuje široké rozmezí zájmů jubilanta i zvolení prezidentem Evropské společnosti pro patofyziologii dýchání v letech 1974–1976 a jmenování konzultantem WHO (1974–1984). Jeho dlouholeté zkušenosti v oblasti postgraduálního vzdělávání odrážely i delegování prof. Widimského do Evropského výboru pro specializaci v kardiologii Evropské unie (EU).

Kromě volby do exekutivních orgánů zahraničních společností byla celoživotní vědecká činnost jubilanta v r. 2007 oceněna prestižní Hlávkovou medailí na zámku v Lužanech. Prof. Widimský byl navíc zvolen řádným členem prestižní výběrové vědecké organizace Česká lékařská akademie. Již dřívější čestná členství ve společnosti kardiologické, internistické a společnosti pro hypertenzi (viz dále) byla rozmnožena o čestná členství ve společnosti angiologické (2007) a České společnosti pro aterosklerózu (2007). Mezinárodní ohlas jubilanta dosvědčuje udělení čestného členství European Society of Hypertension na kongresu v Miláně v r. 2007.

Prof. Widimský byl spolu s prof. Horkým spoluzakladatelem Pracovní skupiny pro hypertenzi Československé kardiologické společnosti v roce 1983 a stal se také jejím prvním předsedou. V roce 1984 tato pracovní skupina zorganizovala prvou konferenci v moravském Kyjově. V následujících letech se tyto konference konaly střídavě v Čechách, na Moravě a na Slovensku až do roku 1992. Po vzniku samostatné České republiky v roce 1993 střídavě v Čechách a na Moravě. V roce 1998 se prof. Widimský zúčastnil založení samostatné České společnosti pro hypertenzi a vedle svého aktivního členství ve výboru byl zvolen čestným předsedou této Společnosti.

Studiu patogeneze, kliniky a především terapie arteriální hypertenze věnoval profesor Widimský několik desetiletí. Jeho výborná paměť mu dovozovala perfektně se orientovat ve všech klinických studiích v oblasti hypertenze a zaujímat k nim kritická stanoviska a rozborů. Práce s počítačem, internetem a dalšími novými IT technikami mu dovolila včasnou informovanost o výsledcích studií – mnohdy ještě před vydáním oficiální časopisecké verze. Proto nás často překvapoval, že ihned po návratu z nějakého zahraničního kongresu byl schopen podat kritický rozbor aktuálních „hotlines“. Jubilant se významně podílel na vypracování a opakovaných revizích *Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze ČSH*. Navíc se významně podílel (často jako hlavní autor) i na opakovaných vydáních přehledných monografií *Hypertenze* v nakladatelství Triton. Například třetí přepracované vydání monografie *Hypertenze* bylo oceněno vědeckou radou IPVZ jako nejlepší publikace r. 2008. Je po-

těšitelné a téměř neuvěřitelné, že se prof. Widimský aktivně podílel i na vydání zatím poslední, páté aktualizované verze monografie hypertenze v roce 2019, tedy ve svých 94 letech! Kromě arteriální hypertenze je další oblastí odborného zájmu prof. Widimského srdeční selhání. Své poznatky shrnul v monografii *Selhání srdce* z r. 2009.

Plný výčet článků, monografií, kapitol v knihách atd. by zaplnil celou kapacitu časopisu a jistě není hlavním smyslem tohoto textu. Celoživotní počet publikací v časopisech převyšuje 1000 článků, více než 60 monografií a bezpočet přednášek na odborných sjezdech a doškolovacích akcích doma i zahraničí.

K úspěšnosti v odborné oblasti přispěla neúnavná osobní a domácí všestranná podpora jeho manželky paní Dáši Widimské i podpora rozvětvené rodiny Widimských. Oba synové profesora Widimského se „potatili“ a patří dnes mezi špičkové odborníky v oborech invazivní kardiologie (prof. Petr Widimský) a arteriální hypertenze (prof. Jiří Widimský jr.). Rádi bychom při příležitosti životního jubilea popřáli profesorovi Widimskému jménem výboru České společnosti pro hypertenzi, aby se ještě další léta mohl těšit v dobré kondici s vlastní rodinou svých blízkých, ale i se širší rodinou hypertenziologů a kardiologů.

Výbor České společnosti pro hypertenzi

Významné životní jubileum

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.



V dubnu letošního roku oslavila prof. Renata Cífková významné životní jubileum. Protože se jedná o významnou osobnost české i mezinárodní kardiologie a hypertenziologie, jsem rád, že mohu v následujících řádcích jménem výboru České společnosti pro hypertenzi připomenout její aktivitu.

Po absolvování gymnázia a Fakulty všeobecného lékařství v Praze nastoupila jubilantka v roce 1980 na studijní pobyt do IKEMU v rámci interní aspirantury. V roce 1984 složila úspěšně atestaci z vnitřního lékařství I. st. Po úspěšném obhájení kandidátské práce v roce 1986 v oboru vnitřní lékařství/kardiologie se dr. Cífková stala odbornou asistentkou v Institutu pro doškolování lékařů a farmaceutů v Praze. V roce 1988 úspěšně složila atestaci z vnitřního lékařství II. st. V letech 1989–1992 pracovala dr. Cífková v kanadském Newfoundlandu, v Memorial University St. John's. Po návratu v roce 1992 nastoupila na pracoviště preventivní kardiologie IKEM, kde pracovala ve funkci přednosty. V roce 2004 úspěšně habilitovala v oboru vnitřní lékařství 1. LF UK v Praze (název habilitační práce: *Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění v České republice*). V roce 2006 doc. Cífková složila atestaci z kardiologie a tři roky poté byla v roce 2009 jmenována profesorkou pro obor vnitřních nemocí. Od roku 2010 pracuje prof. Cífková ve funkci vedoucí Centra kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTN a II. interní kliniky 1. LF UK a VFN, ICRC, FN u Sv. Anny, Brno.

Hlavní oblastí odborného zájmu prof. Cífkové byla a je arteriální hypertenze – epidemiologie, klinické studie, orgánové postižení – prevence, dále epidemiologie kardiovaskulárních nemocí, preventivní kardiologie a angiologie. V této problematice publikovala velké množství domácích a mezinárodních prací v renomovaných časopisech s impakt faktorem. Velmi známé jsou její epidemiologické studie v ČR v rámci projektu MONICA, které jsou hojně citovány doma i v zahraničí.

Prof. Cífková absolvovala mezinárodní evropskou školu hypertenze a je nositelkou titulu Clinical Hypertension Specialist Evropské společnosti pro hypertenzi i Fellow of the European Society of Cardiology (FESC). Díky svým aktivitám byla prof. Cífková zvolena v r. 1997 do výboru Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH), kde od r. 1999 do r. 2005 pracovala ve vysoce prestižní funkci sekretářky. Od roku 2005 je členkou výboru ESH pro edukační aktivity a významně se podílí na organizaci týdenních letních i zimních hypertenzních kurzů/škol ESH. Díky těmto aktivitám

bylo možno prosazovat účast na letní či zimní škole pro hypertenzi pro řadu mladších členů České společnosti pro hypertenzi. V posledních letech jsou ESH pořádány již jen letní školy pro hypertenzi, avšak jen málokdo ví, kolik energie, času a práce prof. Cífková této záslužné aktivitě věnuje. Prof. Cífková vychovala a vychovává řadu svých spolupracovníků, řada z nich patří již mezi uznávané osobnosti české interny či kardiologie.

Prof. Cífková získala řadu vyznamenání a ocenění, která přehledně uvádíme níže:

- | | |
|-----------|---|
| 1979–1980 | studentské vědecké konference |
| 1984 | udělení Libenského medaile za vítězství na Dnu mladých vědeckých pracovníků |
| 1987 | Travel Grant for Young European Investigators 3rd European Meeting on Hypertension, Milan, Italy |
| 1992 | Canadian Hypertension Society Trainee/Travel Award |
| 1999 | Honorary Visiting Professor, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA |
| 2001 | Prusíkova cena České angiologické společnosti JEP za nejlepší publikovanou práci |
| 2003 | Čestné členství Maďarské společnosti pro hypertenzi |
| 2005 | Prusíkova cena České angiologické společnosti JEP za nejlepší publikovanou práci v roce 2004 |
| 2005 | Čestné členství Slovenské společnosti pro hypertenzi |
| 2008 | Čestné členství Polské společnosti pro hypertenzi |
| 2009 | Cena Petera Sleighta za mimořádný přínos výzkumu, vzdělání a vedoucí postavení v oblasti hypertenze a prevence kardiovaskulárních onemocnění (uděluje Evropská společnost pro hypertenzi) |
| 2010 | Čestné členství České angiologické společnosti JEP |
| 2011 | Cena veřejnosti MZ ČR za nejlepší medicínský výzkum |
| 2011 | Prusíkova cena České angiologické společnosti JEP za nejlepší publikovanou práci v roce 2010 |
| 2014 | Čestné členství Rumunské společnosti pro hypertenzi |
| 2015 | Cena ministra zdravotnictví za výzkum |
| 2015 | Čestné členství České společnosti pro hypertenzi |
| 2015 | Čestné členství České internistické společnosti JEP |
| 2019 | Čestné členství Evropské společnosti pro hypertenzi |
| 2019 | Stříbrná medaile Senátu Parlamentu ČR |

Uvádíme přehledně členství v odborných společnostech:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

Česká společnost pro hypertenzi

1997–2005 předsedkyně

2005–2010 místopředsedkyně

2011 pokladník

Česká kardiologická společnost

1994–2000 člen výboru Pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS

2000–2002 člen revizní komise ČKS

2005–2009 člen výboru Pracovní skupiny preventivní kardiologie

2009–2013 předsedkyně Pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS

2013–2017 místopředsedkyně Pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS

2017–2020 člen výboru Pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS

2020 člen výboru České asociace preventivní kardiologie ČKS

Česká společnost pro aterosklerózu

1997–2005 člen výboru

2005–2011 člen revizní komise

2011 pokladník

Int. Soc. and Federation of Cardiology

Int. Soc. of Hypertension

European Society of Hypertension

1997–2005 člen výboru

1999–2005 sekretářka

2005 člen výboru pro edukační aktivity

World Hypertension League

2002 oblastní zástupce

(Regional Representative for Europe)

European Society of Cardiology

2012–2014 předsedkyně pracovní skupiny

Hypertension and the Heart

2014–2016 místopředsedkyně ESC Council on Hypertension

člen Second, Third, Fourth, and Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension on prevention of coronary heart disease in clinical practice

člen European Society of Cardiology Task Force on cardiovascular disease in pregnancy (2012, 2018)

člen ESH/ESC Task Force for Joint Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (version 2013)

Dovolte mi na závěr říci pár osobních poznámek. Jsem rád, že se s prof. Cífkovou setkávám a spolupracuji již mnoho let ve výboru České společnosti pro hypertenzi. Prof. Cífková byla důležitou osobou při zakládání samostatné České společnosti pro hypertenzi (ČSH) v roce 1997 a stala se také první předsedkyní výboru tohoto nově ustaveného orgánu. Rád vzpomínám i na naši dlouholetou spolupráci v přípravném organizačním výboru Mezinárodního hypertenzního sjezdu (ISH/ESH) v Praze v roce 2002. Dodnes je tento kongres s účastí téměř 8000 osob považován za největší kardiologickou akci pořádanou na území České republiky.



S trochou nadsázky můžeme být pyšní, že se nám podařilo zorganizovat „mistrovství světa v hypertenzi“.

Není žádným tajemstvím, že prof. Cífková je příjemnou společníci se smyslem pro humor. Jen málokdo ví, že výborně plave (v mládí závodně) a lyžuje. Osobně si vážím jejího smyslu pro konstruktivní analýzu a neutuchající elán nezištně a velmi aktivně pracovat ve výboru ČSH.

Na závěr bych chtěl jménem výboru České společnosti pro hypertenzi poděkovat profesorce Cífkové za vše, co učinila pro rozvoj hypertenze, epidemiologie a preventivní kardiologie v České republice.

Milá Renato, do dalších let Ti všichni přejeme vše dobré a budeme se těšit na společnou oslavu v budoucnosti!

*Za výbor ČSH
Jiří Widimský*

Významné životní jubileum

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.



Milý Jindřiše, je to k nevíře, ale už i Ty ses dožil věku, jehož nositelům se dříve říkalo slovatný kmete a odcházeli do důchodu, ale doba je taková, že na důchod jsi ještě nedozrál, za což jsou vděční nejen Tvoji pacienti, medicí a kolegové.

Od počátků naší známosti, kdy jsi jako medik fiškusoval u prof. Dvořáka a začal svou odbornou kariéru ve

SVOČ, jsme spolu prožili mnohé. A tak teď sedím u počítače a vzpomínám na mnohé naše disputace o životě, medicíně, politice a dalších věcech.

Nejprve musím přiblížit našim kolegyním a kolegům několik dat z Tvého profesního života:

Prof. Jindřich Špinar se narodil 25. června 1960, promoval v roce 1985 s vyznamenáním na lékařské fakultě MU (tehdy UJEP) a byl přijat u ministra školství jako nejlepší student LF. Na II. interní klinice FN na Pekařské se už jako medik v rámci SVOČ zapojil spolu i se svou budoucí manželkou Lenkou Pliczkovou do studentské vědecké činnosti ve skupině prof. Dvořáka.

Po promoci nastoupil jako sekundární lékař na interní oddělení v Ivančicích, po základní vojenské službě od roku 1987 začal pracovat na II. interní klinice FN u sv. Anny v Brně na jednotce intenzivní péče s kardiologickým zaměřením pod vedením prof. Štejfky. Zde začalo také naše společné přátelství, které šlo v ruku v ruce s přednáškovou a publikační činností.

Jindřich postupně zvyšoval svoji kvalifikaci jak odbornou, tak akademickou: Atestace 1. a 2. st. z vnitřního lékařství úspěšně složil v letech 1988 a 2003 a kardiologickou atestaci v roce 1993. Dizertační práci a titul CSc. obhájil v roce 1995, úspěšně habilitoval v roce 1997 a profesorem vnitřního lékařství na MU byl jmenován 2002 a také se stal Fellow of European Society of Cardiology FESC a získal také titul European Hypertension Specialist.

Co se týče přednáškové činnosti, má prof. Špinar na svém kontě více než 1500 přednášek na našem i světovém kardiologickém fóru. V databázi Scopus má 508 publikací; H-index: 45; citovanost: 15 026. Je autorem či spoluautorem více než 15 knih, první společnou knihu jsme vydali v roce 1999 v nakladatelství Grada: *Hypertenze – diagnostika a léčba*.

Opakovaně přednáší na Novoměstské radnici na Symposiích arteriální hypertenze: současné klinické trendy, které pořádá prof. Jiří Widimský jr. Samozřejmě každoročně také na konferencích České společnosti pro hypertenzi.

Prof. Špinar je hlavním řešitelem několika grantů, včetně mezinárodních, do kterých patří velmi úspěšně probíhající registr AHED, týkající se akutního srdečního selhání, CORD – registr hypertoniků, FAR NHL – registr nemocných s chronickým srdečním selháním.

Dále byl prof. Špinar organizátorem řady celostátních i mezinárodních kardiologických sjezdů – jejich výčet přesahuje rozsah tohoto laudatia. Dále byl „Principle investigator“ asi 30 mezinárodních studií, národním koordinátorem 8 klinických studií. Je také členem výboru České společnosti pro hypertenzi, kde byl vědeckým sekretářem v letech 2005–2011, místopředsedou výboru České internistické společnosti, místopředsedou Asociace srdečního selhání ČKS, kterou jako předseda zakládal, nyní je předsedou pracovní skupiny KV farmakoterapie ČKS.

Velkým oceněním jeho odborné práce je zastoupení v TIMI skupině, v jejímž čele stojí prof. Eugene Braunwald. Prof. Špinar je národním koordinátorem všech studií, které jsou touto skupinou organizované a probíhají v ČR.

Za mimořádné výkony ve vědě a výzkumu převzal v roce 2016 z rukou rektora Masarykovy univerzity Mikuláše Beka prestižní ocenění MU.

Další ocenění se mu dostalo v roce 2018 v jeho rodném městě, kde prof. Špinar dostal Čestné občanství města Kyjova za významnou lékařskou, vědeckou a pedagogickou činnost v oblasti kardiologie.

V roce 2003 vyhrál prof. Špinar konkurz na místo přednosta Interní kardiologické kliniky LF MU a FN Brno a stal se zároveň proděkanem pro postgraduální studium na LF MU a v současnosti je předsedou pro Ph.D. studium Vnitřní lékařství na LF MU. Během svého působení v letech 2004–2018 kliniku nejenže zvelebil, dostal ji mezi přední kardiologická pracoviště, ale vychoval řadu docentů, profesorů a postgraduálních studentů. Také zde založil Hypertension Excellence Centre, což je prestižní ocenění, které uděluje výbor Evropské společnosti pro hypertenzi. Pracoviště s tímto označením poskytují nejvyšší hospitalizační i ambulantní péči o pacienty s arteriální hypertenzí.

A nyní, milý Jindřichu, několik osobních postřehů z našeho kamarádství a přátelství. Osobně jsem Tě poznal jako medika v polovině 80. let na 2. interní klinice ve FN u sv. Anny. Poté, co jsi nastoupil na kliniku jako sekundární lékař a stal se mým spolupracovníkem na JIP 65, začala naše společná odborná spolupráce a také rodinné přátelství. Musím zde říci, že Tys byl vždy aktivním a inovativním spolupracovníkem, který přicházel s novými nápady pro naši společnou práci.

Nelze nezpomenout naše rodinné přátelství, kdy jsme trávili nejen společné dovolené s našimi manželkami Lenkami i s Tvou dcerou Monikou (také úspěšnou kardioložkou) a jejím manželem Petrem.

Tak Ti, mladší můj kamaráde a příteli, přeji vše nejlepší, hlavně zdraví a štěstí, obojí musí jít ruku v ruce. To zna-

mená, aby sis užil svou 2letou vnučku Belinku, která je v této době asi Tvým největším štěstím. Určitě budeš pomáhat své ženě Lence, která vede kardiologickou kliniku ve FN u sv. Anny, je přední profesorkou české kardiologie a na její klinice nyní pracuješ, opět se naše osudy spojují na stejné klinice.

A Tobě speciálně, kromě pohody, kterou kolem sebe šíříš, abys byl stále skvělým kardiologem i učitelem a naše přátelství a spolupráce nejen na odborném poli byla nadále tak pevná jako doposud.

A na závěr přidávám závěr poselství „Max Ehrmann, *Desiderata*, Copyright 1952“, které jsme měli vyvěšeno na našem společném inspekčním pokoji.

With all its sham, drudgery & broken dreams, it is still a beautiful world. Be careful. Strive to be happy.

Tvůj kamarád, přítel a jak jsi vždy říkal, i starší bratr

Jiří Vítovec