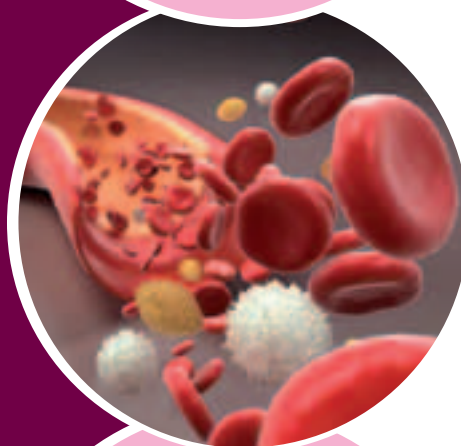


Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

02
2019

www.hypertension.cz

Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi Česká společnost pro aterosklerózu
Pracovní skupina: Asociace:	Pracovní skupina 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:	8.
Číslo:	2
Rok:	2019
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 59

Komentáře ke klinickým studiím

- Studie PARAGON (Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)
Stručný přehled výsledků studie
J. Widimský 60
- Dapagliflozin u pacientů se srdečním selháním
se sníženou ejekční frakcí
Zpráva z kongresu ESC 2019 v Paříži
J. Bělohávek 62

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Antihypertenzní léčba a riziko nádorů?
J. Widimský 66
- Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu
k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií
z roku 2019
M. Vrablík 68
- Rezistentní hypertenze: detekce, vyšetření a léčba:
Vědecké stanovisko American Heart Association
T. Zelinka 78
- Není thiazid, jako thiazid: proč při léčbě hypertenze
preferenčně volíme thiazidům podobná diuretika?
Z. Krátká 80
- Vaskulární věk a vaskulární paměť
J. Václavík 84
- Profil krevního tlaku, sekrece katecholaminů
a subklinické orgánové poškození u nemocných
s feochromocytomem/paragangliomem
O. Petrák (společně 1. místo v soutěži o nejlepší publikaci ČSH) 92
- Význam uromodulinu v renální exkreci kyseliny močové a albuminu
A. Krajčoviechová (společně 1. místo v soutěži o nejlepší publikaci ČSH) 94
- Aktuality ze světa inhibice PCSK9
M. Šnejdrlová 96
- Lipoprotein (a) – co nového?
L. Zlatohlávek 102

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH)
za nejlepší publikovanou originální práci 2018/2019
J. Widimský 106
- Volby do výboru společnosti
J. Mlíková Seidlerová 108
- Významné životní jubileum – prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc.
I. Kacířová 110
- Letní škola Evropské společnosti pro hypertenzi
(ESH Summer School 2019)
M. Kamasová, J. Novák 112

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

otevíráte stránky druhého letošního čísla časopisu Hypertenze a kardiovaskulární prevence, společného projektu České společnosti pro hypertenzi a České společnosti pro aterosklerózu. Co jsme pro Vás přichystali zajímavého, najdete na následujících stránkách, zde vyjímám jen některá témata.

Přinášíme stručné přehledy a stanoviska k aktualitám v diagnostice a léčbě hypertenze a dyslipidemie. Otázka potenciálních klinických rozdílů mezi hydrochlorothiazidem a dlouhodobě působícími thiazidovými analogy (indapamid, chlortalidon) je stále hojně diskutována. Stručně shrnujeme důvody preference indapamidu a chlortalidonu u hypertenze na základě nedávného přehledného stanoviska renomovaných kardiologů (M. Burnier, G. Bakris a B. Williams, publikováno v J. Hypertension). Závěry tohoto stanoviska jsou plně v souladu s posledními doporučeními České společnosti pro hypertenzi. Analyzujeme rovněž současné klinické přístupy u nemocných s rezistentní hypertenzí a publikujeme článek na téma vaskulární věk a vysoký krevní tlak.

Uvádíme rovněž stručnou analýzu potenciálního vztahu antihypertenzní léčby a rizika nádorů. Na základě současných dat včetně metaanalýz lze konstatovat, že riziko vzniku nádorů v důsledku antihypertenzní léčby je velmi sporné. Naopak benefity dlouhodobého užívání léků na vysoký krevní tlak vysoce převyšují rizika této léčby. Abstinence nikotinu je u hypertoniků daleko důležitějším preventivním opatřením snižujícím riziko vzniku nádorů. Klinicky užitečné je uvedení stanoviska k novým evropským doporučením pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Zajímavý je i přehled aktuálních poznatků o lipoproteinu Lp (a), který je nezávislým geneticky determinovaným

rizikovým faktorem aterosklerózy a aortální stenózy. Tradičně uvádíme i některé zprávy a aktuality z České společnosti pro hypertenzi či České společnosti pro aterosklerózu. Představujeme výsledky dalšího ročníku soutěže o nejlepší publikace mladých členů ČSH (do 40 let, partnerem firma Servier) a současně uvádíme stručně práce vítězů. V letošním roce se sešla mimořádně kvalitní konkurence, a tak rozhodování nebylo jednoduché. Všem uvedeným autorům na prvních třech místech blahopřejeme!

Uvádíme rovněž stručnou informaci o nadcházejících podzimních volbách do výboru ČSH.

V letošním roce se dožívá významného životního jubilea náš přední farmakolog a dlouholetý člen výboru České společnosti pro hypertenzi prof. Grundmann. Milane, jménem celého výboru Ti přejeme všechno nejlepší a těšíme se na setkání v Mikulově!

Na závěr mi dovoluji poděkovat všem autorům za velmi dobrou spolupráci a agentuře TARGET-MD za rychlé a flexibilní zpracování 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 Mikulově (3.–5. října 2019) či konferenci ČSAT v Plzni (5.–7. prosince 2019).

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

*III. interní klinika, Centrum pro hypertenzi 1. LF UK
a VFN Praha*

*předseda České společnosti pro hypertenzi
šéfredaktor časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence*

Studie PARAGON (Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)

Stručný přehled výsledků studie

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

V Hot-Lines sekci v průběhu recentního Evropského kardiologického kongresu v Paříži byly prezentovány výsledky studie PARAGON se sakubitril-valsartanem (inhibitor neprilysinu-blokátor angiotenzinových receptorů II typu 1) v léčbě nemocných s chronickým srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí. Současně s prezentací této studie byly výsledky publikovány v časopise NEJM. Pojďme se stručně podívat na hlavní výsledky této studie. V dřívější studii PARADIGM-HF podávání sakubitril-valsartanu (ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) u nemocných s chronickým srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí (HFrEF) vedlo ve srovnání s enalapilem k signifikantnímu snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a snížení rizika kardiovaskulární mortality. U nemocných se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) nemáme však dosud k dispozici žádnou přesvědčivě účinnou farmakologickou léčbu příznivě ovlivňující prognózu nemocných. Proto byla koncipována rozsáhlá randomizovaná mezinárodní mortalitní studie PARAGON, která si dala za cíl vyzkoušet účinky sakubitril-valsartanu u této formy srdečního selhání (HFpEF).

Základní metodika studie

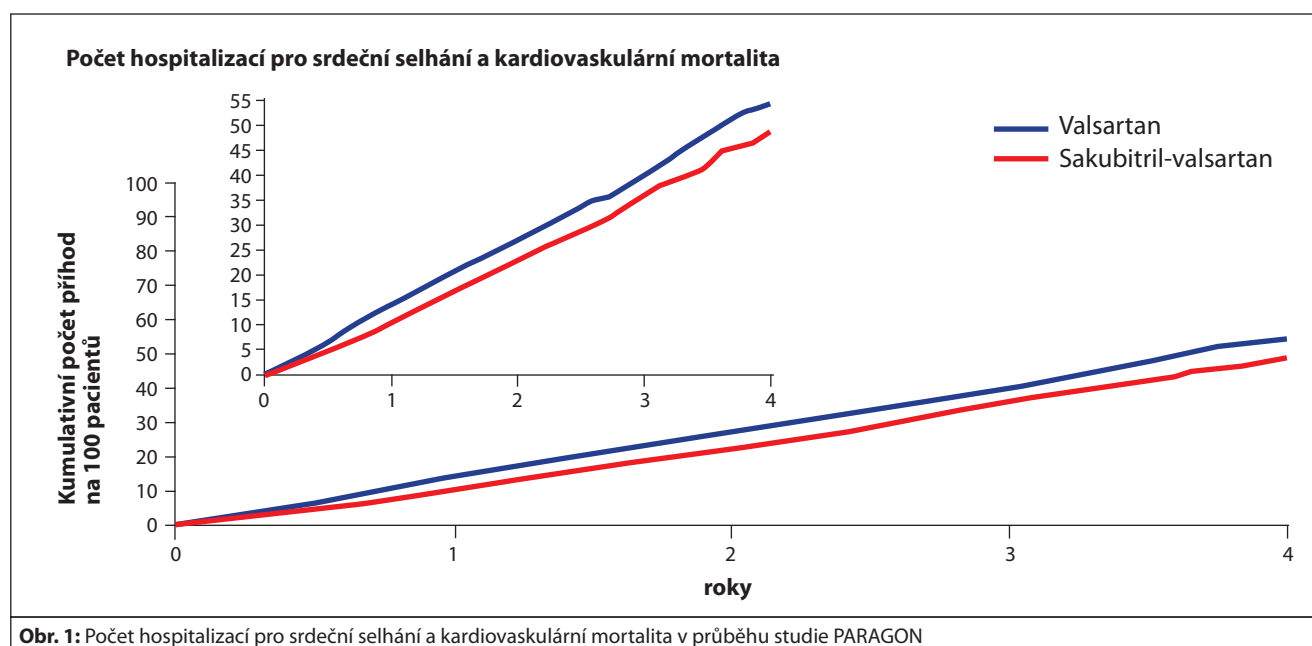
Bylo randomizováno celkem 4 822 nemocných na diuretické léčbě s dušností NYHA II-IV, ejekční frakcí nejméně 45 %, zvýšenými hladinami natriuretických peptidů

a strukturálním srdečním onemocněním (zvětšení levé síně a/nebo hypertrofie levé komory srdeční). Pacienti dostávali zaslepeným způsobem buď sakubitril-valsartan (cílová dávka činila 97 mg sakubitrilu + 103 mg valsartanu 2x denně) nebo valsartan samotný (cílová dávka 160 mg 2x denně). Primárním cílem studie byl součet hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality. Sekundární cíle studie byly následující: změna klasifikace NYHA, zhoršení renálních funkcí a změna klinické klasifikace skóre dotazníku *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* [KCCQ] (skóre 0–100, vyšší skóre znamená méně symptomů a limitací) a zhodnocení bezpečnosti.

Hlavní výsledky

V sakubitril-valsartanové větvi se vyskytlo v průběhu studie celkem 894 primárních příhod u 526 pacientů, zatímco ve valsartanové větvi bylo pozorováno celkem 1 009 primárních příhod u celkem 557 osob (rate ratio 0,87; 95% confidence interval (CI), 0,75–1,01; $p = 0,06$) (Obr. 1). Incidence KV mortality činila 8,5 % u sakubitril-valsartanové skupiny a 8,9 % u valsartanové skupiny (hazard ratio 0,95; 95% CI, 0,79–1,16). Výskyt hospitalizací pro srdeční selhání byl 690 (sakubitril-valsartan) a 797 (valsartan) (rate ratio 0,85; 95% CI, 0,72–1,00).

Podávání sakubitril-valsartanu vedlo ke zlepšení funkční třídy NYHA u 15,0 % pacientů, ve valsartanové větvi toto



Tabulka 1: Primární a sekundární cíle studie PARAGON

	Sakubitril-valsartan (n = 2407)	Valsartan (n = 2389)	Poměr/rozdíl
Hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalita			0,87 (0,75–1,01)
Počet příhod	894	1009	
Počet hospitalizací pro srdeční selhání	690	797	RR 0,85 (0,72–1,00)
Kardiovaskulární mortalita n (%)	204 (8,5)	212 (8,9)	HR 0,95 (0,79–1,16)
Změna klasifikace skóre KCCQ	-1,6 ± 0,4	-2,6 ± 0,4	rozdíl 1,0 (0,0–2,1)
Zhoršení renálních funkcí n (%)	33 (1,4)	64 (2,7)	HR 0,50 (0,33–0,77)
Celková mortalita n (%)	342 (14,2)	349 (14,6)	HR 0,97 (0,84–1,13)

zlepšení bylo pozorováno jen u 12,6 % osob (odds ratio 1,45; 95% CI, 1,13–1,86). Renální funkce se zhoršily u 1,4 %, resp. 2,7 % osob (hazard ratio 0,50; 95% CI, 0,33–0,77). Průměrná změna KCCQ skóre po 8 měsících léčby byla o 1,0 bodu vyšší (95% CI, 0,0–2,1) u nemocných užívajících sakubitril-valsartan. Nemocní v sakubitril-valsartanové skupině měli vyšší výskyt hypotenze a angioedému a současně nižší incidenci hyperkalemie. Analýza celkem 12 předem specifikovaných podskupin naznačila klinický benefit léčby sakubitril-valsartanu u žen a u osob s nižší ejekční frakcí. Primární a sekundární cíle studie PARAGON jsou sumari-zovány v *Tabulce 1*.

Hlavní závěry studie

Léčba sakubitril-valsartanem nevedla u nemocných s chronickým srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí k signifikantnímu snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a snížení KV mortality.

Stručný komentář autora článku

Podávání sakubitril-valsartanu nedosáhlo sice statisticky významných rozdílů ve vztahu ke snížení rizika primárního cíle, avšak trend k vyšší klinické účinnosti ve srovnání se samotným valsartanem se zdá být nepochybný. Možná – kdyby celá studie trvala o 6 měsíců déle – byly by již výsledky významnější (viz *Obr. 1*). Je nepochybné, že sakubitril-valsartan prokázal vyšší účinnost v podskupině osob s nižší ejekční frakcí pod 57 %, kde došlo k významné redukci rizika primárního cíle o 22 % (rate ratio 0,78; 95% CI 0,64–0,95). Podobně významná účinnost byla pozorována u žen (snížení rizika primárního cíle o 27 % (rate ratio 0,73; 95% CI 0,59–0,90). Zdali se na těchto pohlavních rozdílech může podílet nižší výskyt amyloidózy u žen či jiné mechanismy, bude jistě předmětem dalších zkoumání. Zajímavé jsou rovněž rozdíly v nefroprotektivitě – léčba sakubitril-valsartanem vedla k markantnímu snížení rychlosti deteriorace renálních funkcí oproti samotnému valsartanu.

LITERATURA

Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, I.S. Anand et al.: for the PARAGON-HF Investigators and Committees

The New England Journal of Medicine, September 1, 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.

Dapagliflozin u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Zpráva z kongresu ESC 2019 v Paříži

doc. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN Praha

Na kongresu ESC 2019 byla v sekci Hotlines přednesena zpráva o výsledcích multicentrické randomizované studie DAPA-HF. Hlavním řešitelem studie byl John J. V. McMurray (UK), studie probíhala ve 20 zemích, 410 centrech, skrínovalo bylo 8134 pacientů, zařazeno 4744. V České republice bylo zařazeno celkem 210 pacientů. Podkladem k provedení studie byly výsledky předchozích studií s SGLT2 inhibitory (sodium-glucose-co-transporter 2, glifloziny), které vedly u pacientů s cukrovkou II. typu (DM II) a kardiovaskulárními riziky ke snížení výskytu srdečního selhání. Nabízela se tedy otázka, zda by se u pacientů se srdečním selháním nemohly využít glifloziny k léčbě právě srdečního selhání. Mezi příznivé účinky gliflozinů totiž patří i ty, které jsou nezávislé na jejich vlivu na cukrovku, a tedy šlo předpokládat příznivý vliv i u pacientů bez DM II. typu.

Ve studii DAPA-HF bylo testováno podání SGLT2 inhibitoru dapagliflozinu v dávce 10 mg 1x denně vs. placebo, a to nad rámec standardní optimální léčby srdečního selhání jak u pacientů s cukrovkou, tak bez.

Hlavní vstupní kritéria zahrnovala symptomatické srdeční selhání s ejekční frakcí $\leq 40\%$ a s hodnotou NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (pokud byl pacient hospitalizován v posledních 12 měsících pro akutní dekompenzaci, tak jen ≥ 400 pg/ml; u fibrilace nebo flutteru síní pak ≥ 900 pg/ml). Hlavní vylučovací kritéria byla renální insuficience s eGFR pod 30 ml/min/1,73m², symptomatická hypotenze nebo systolický krevní tlak pod 95 mm Hg a cukrovka I. typu. Primární sledovaný ukazatel byl kompozit dekompenzovaného srdečního selhání nebo kardiovaskulárního úmrtí.

Za zmínku stojí fakt, že epizoda dekompenzovaného srdečního selhání v této studii byla definována jednak jako neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání nebo jako urgentní návštěva ambulance s nutností intravenózní léčby diuretikem, což v minulých studiích nebylo zvykem. Jednalo se o tzv. endpoint driven studii, neboli se čekalo, až bude dosaženo výskytu více jak 844 endpointů, což poskytne dostatečnou statistickou sílu k vyjádření, zda je rozdíl ve výskytu primárního endpointu ve skupině s dapagliflozinem vs. s placebem významný.

Vstupními charakteristikami se pacienti v obou skupinách nelišili a jednalo se o typickou populaci pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí – viz *Tabulka 1*. Průměrný věk byl lehce nad 65 let, většinou se jednalo o muže, ve stadiu srdečního selhání NYHA II, průměrná ejekční frakce byla 31 %, hodnota NT-proBNP při vstupu do studie kolem 1400 pg/ml, přes polovinu pacientů mělo ischemickou etiologii srdečního selhání a přes 40 % v obou skupinách mělo DM II. typu.

Pacienti zařazení ve studii měli dobře léčené srdeční selhání, diuretika užívalo přes 90 %, stejně jako inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a betablokátory, v porovnání se studií PARADIGM HF se sacubitril-valsartanem bylo více účastníků studie léčeno implantabilními přístroji, viz *Tabulka 2*.

Celkově bylo skrínoováno 8134 pacientů, z nichž bylo nakonec randomizováno 4744, pacienti byli průměrně sledová-

Tabulka 1: Klíčové vstupní charakteristiky pacientů ve studii DAPA-HF

Characteristic	Dapagliflozin (n = 2373)	Placebo (n = 2371)
Mean age (yr)	66	67
Male (%)	76	77
NYHA class II/III/IV (%)	68/31/1	67/32/1
Mean LVEF (%)	31	31
Median NT pro BNP (pg/ml)	1428	1446
Mean systolic BP (mm Hg)	122	122
Ischaemic aetiology (%)	55	57
Mean eGFR (ml/min/1,73 m ²)	66	66
Prior diagnosis T2D (%)	42	42
Any baseline T2D (%)*	45	45
* includes 82 dapagliflozin and 74 placebo patients with previously undiagnosed diabetes i.e. two HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol)		

Tabulka 2: Farmakologická a nefarmakologická léčba při vstupu do studie DAPA HF

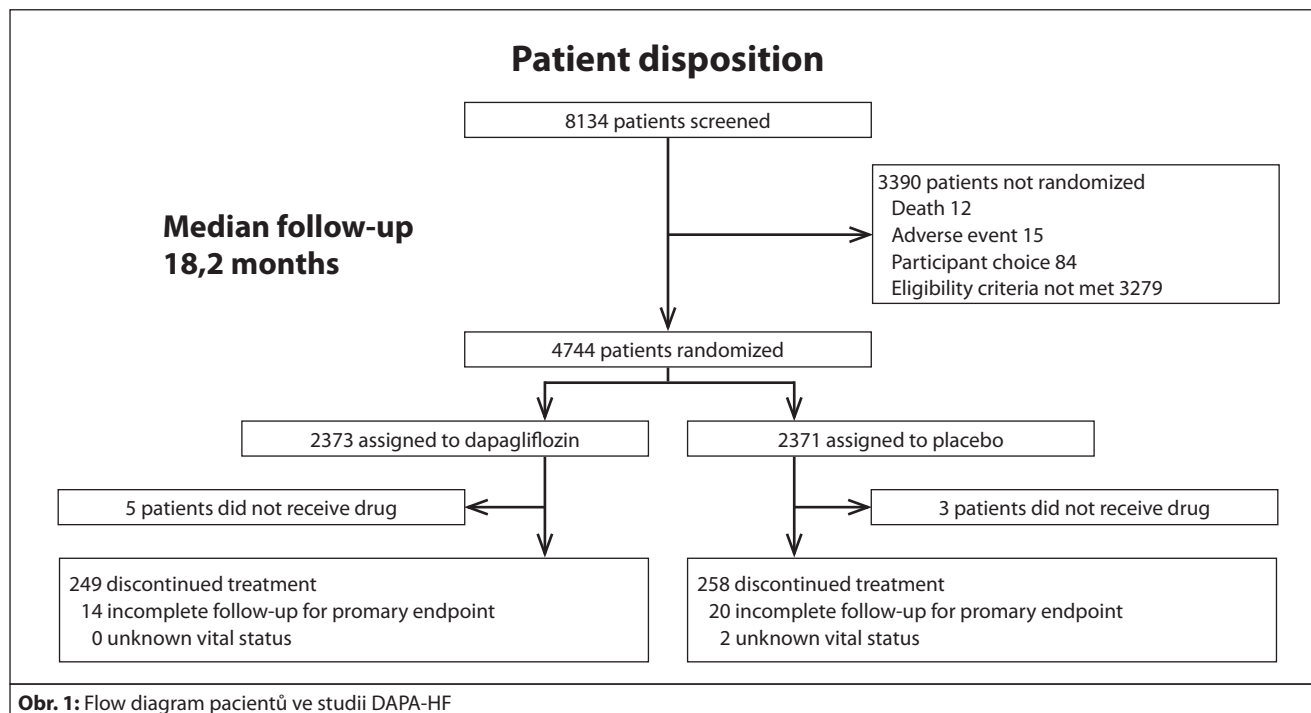
Treatment (%)	Dapagliflozin (n = 2373)	Placebo (n = 2371)
Diuretic	93	94
ACE-inhibitor/ARB/ARNI*	94	93
ACE inhibitor	56	56
ARB	28	27
Sacubitril/valsartan	11	11
Beta-blocker	96	96
MRA	71	71
ICD*	26	26
CRT**	8	7

+ ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor

* ICD or CRT-D

** CRT-P or CRT-D

For full details see McMurray JJV et al
Eur J Heart fail.2019 Jul 15. doi: 10.1002/ehf.1548



ni přes 18 měsíců a neznámý stav na konci studie byl jen u dvou z celého počtu zařazených. Diagram zobrazující flow pacientů ve studii je zobrazen na Obr. 1.

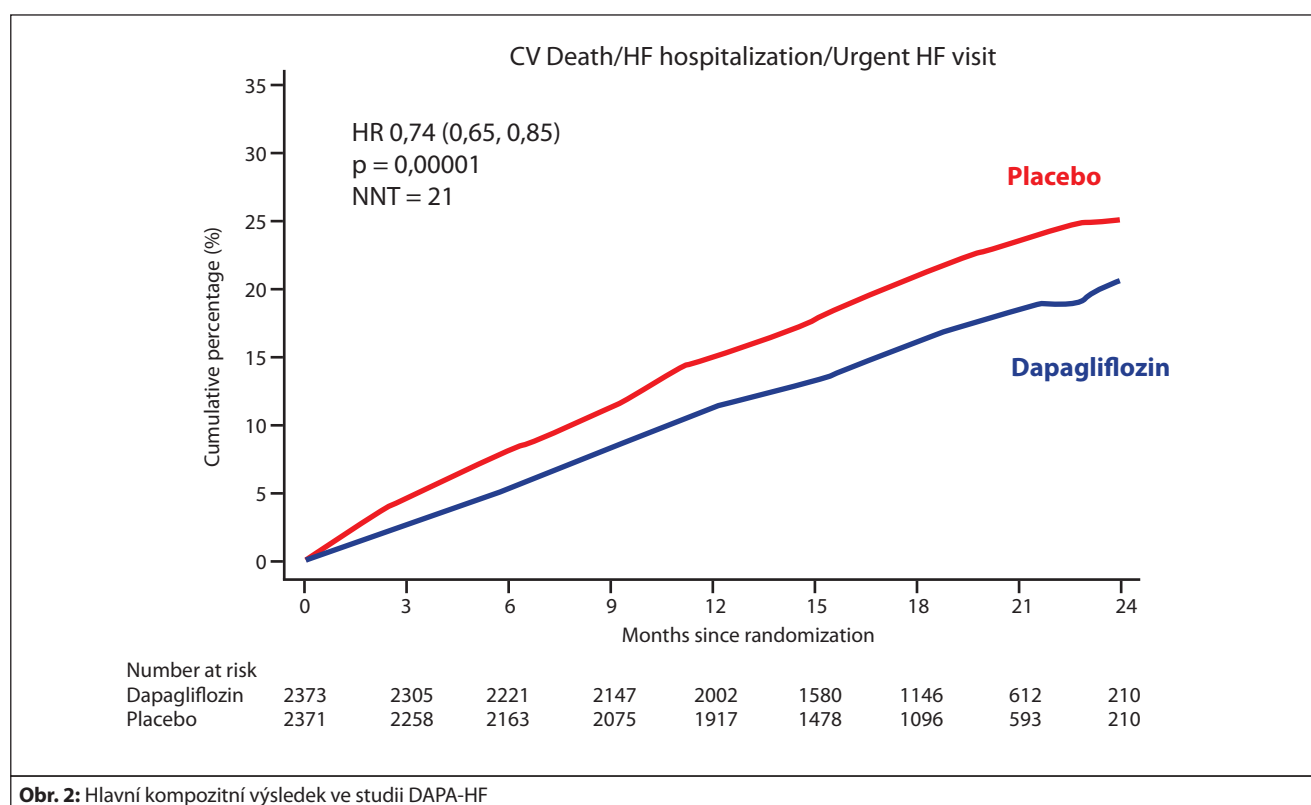
Hlavním výsledkem studie byl statisticky vysoce významný pokles výskytu primárního endpointu (tedy kardiovaskulárního úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěvy pro zhoršené srdeční selhání s nutností i.v. léčby) o 26 % ve skupině s dapagliflozinem vs. s placebem, viz Obr. 2.

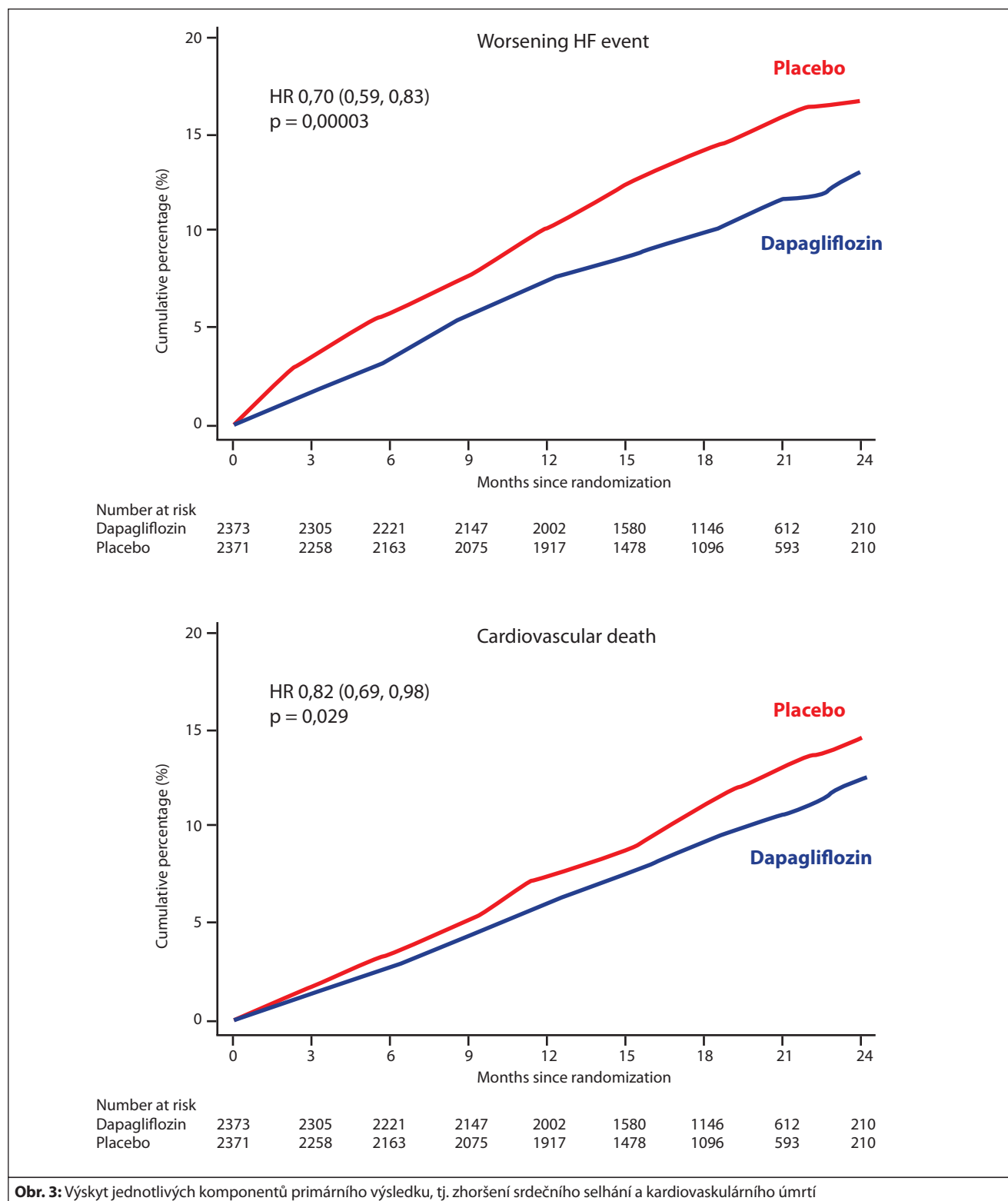
Podobně významně byly sníženy i jednotlivé komponenty primárního výsledku, viz Obr. 3.

Příznivý účinek dapagliflozinu byl patrný ve většině před-

definovaných podskupin, viz Obr. 4, především pak jak ve skupině pacientů s cukrovkou, tak hlavně i ve skupině pacientů, kteří cukrovku neměli, viz Obr. 5.

Ve studii byla sledována rovněž interakce se sacubitril-valsartanem, novým lékem ze skupiny ARNI (angioenzym-receptor-neprilysin inhibitory). I v těchto obou podskupinách, tj. jak pacientů léčených sakubitril-valsartanem, tak těch, kteří byli léčeni tradičními inhibitory RAAS, tj. ACEI a sartany, byla pozorována příznivá interakce, viz Obr. 6. Léčba dapagliflozinem rovněž příznivě ovlivňovala kvalitu života hodnocenou Kansaským kardiomyopatickým dotazníkem (KCCQ). Ke klinicky významnému, více jak

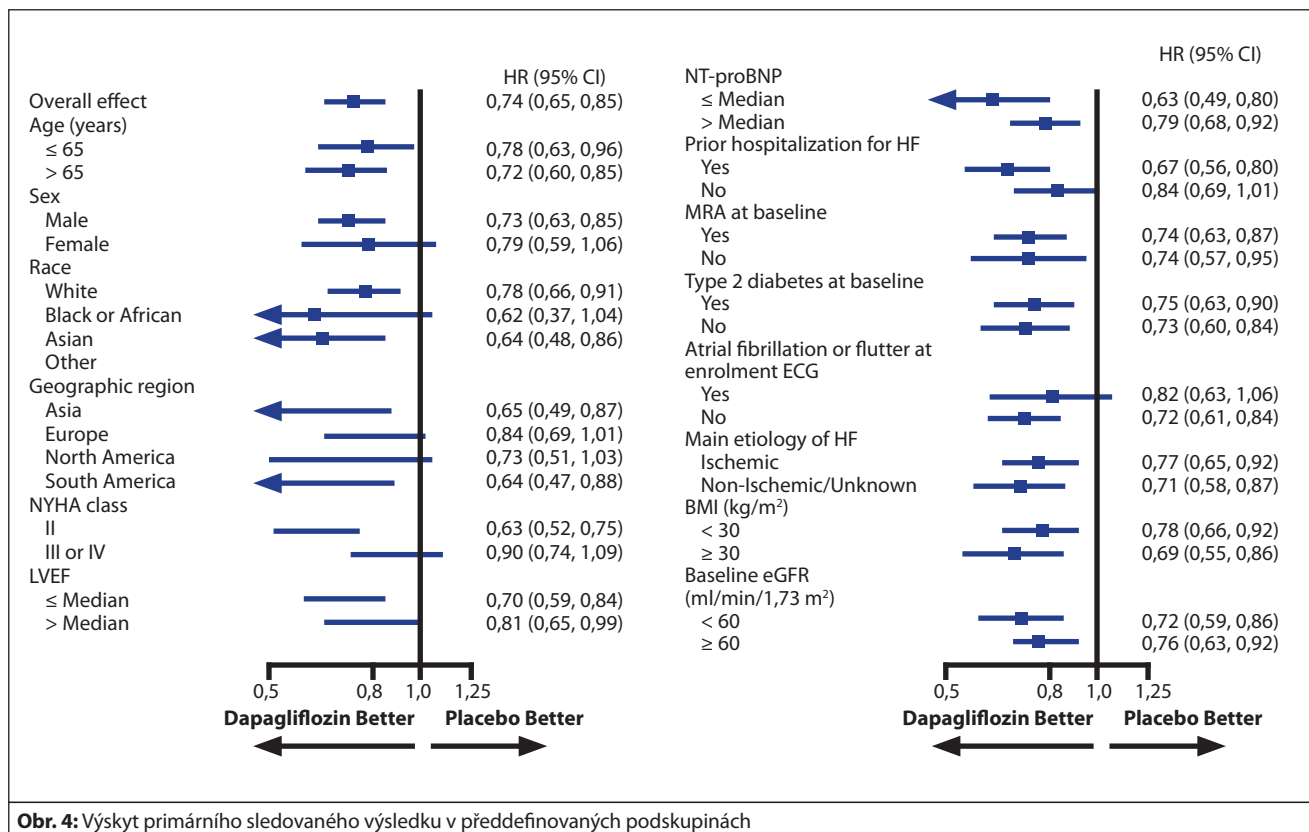




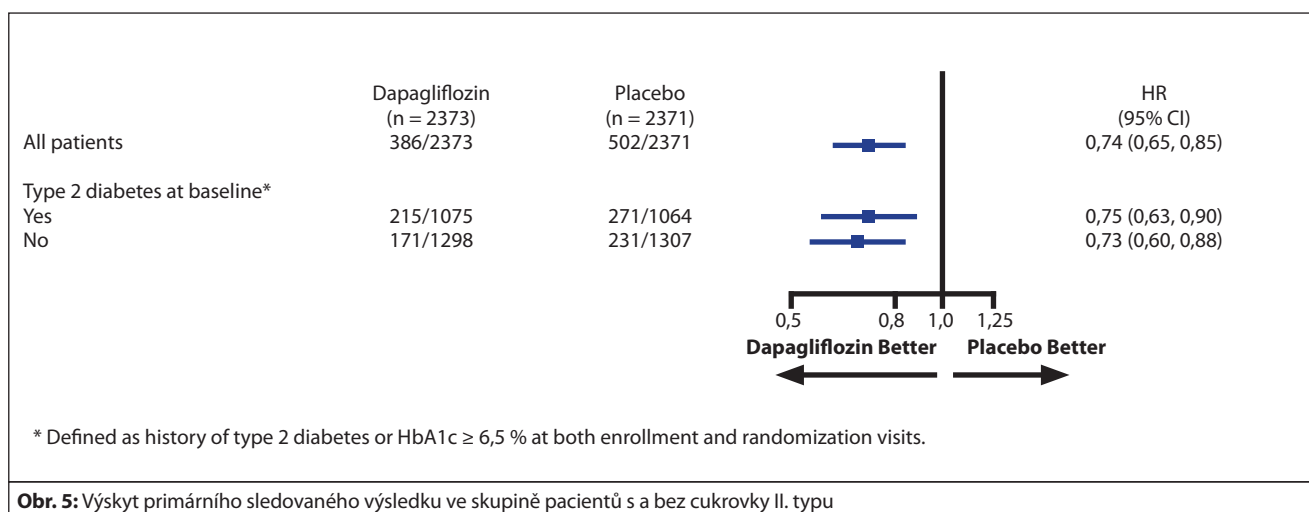
Obr. 3: Výskyt jednotlivých komponentů primárního výsledku, tj. zhoršení srdečního selhání a kardiovaskulárního úmrtí

5bodovému zlepšení stavu došlo u 58 % pacientů na dapagliflozinu, vs. 51 % na placebo, OR 1,15 (1,08, 1,23), $p < 0,001$. Dapagliflozin dále vedl ke snížení celkové mortality, zlepšoval renální funkce a neměl vyšší výskyt nežádoucích účinků než placebo. Především byla sledována volumová deplece a diabetická ketoacidoza (DK), ani jeden z těchto parametrů nebyl v dapagliflozinové skupině horší, výskyt DK byl velmi nízký. Závěrem tedy lze konstatovat: přidání dapagliflozinu ke standardní moderní farmako- i nefarmakologické léčbě pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním

se sníženou ejekční frakcí vede ke snížení rizika zhoršení srdečního selhání, snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin a zlepšení symptomů. Relativní i absolutní snížení rizika úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání bylo klinicky významné, konzistentní v předdefinovaných podskupinách včetně pacientů bez cukrovky II. typu. Dapagliflozin byl dobře tolerován a nevykazoval vyšší výskyt nežádoucích účinků. Je nepochybné, že léčba dapagliflozinem u této skupiny pacientů s chronickým srdečním selháním nabízí zcela nový přístup.

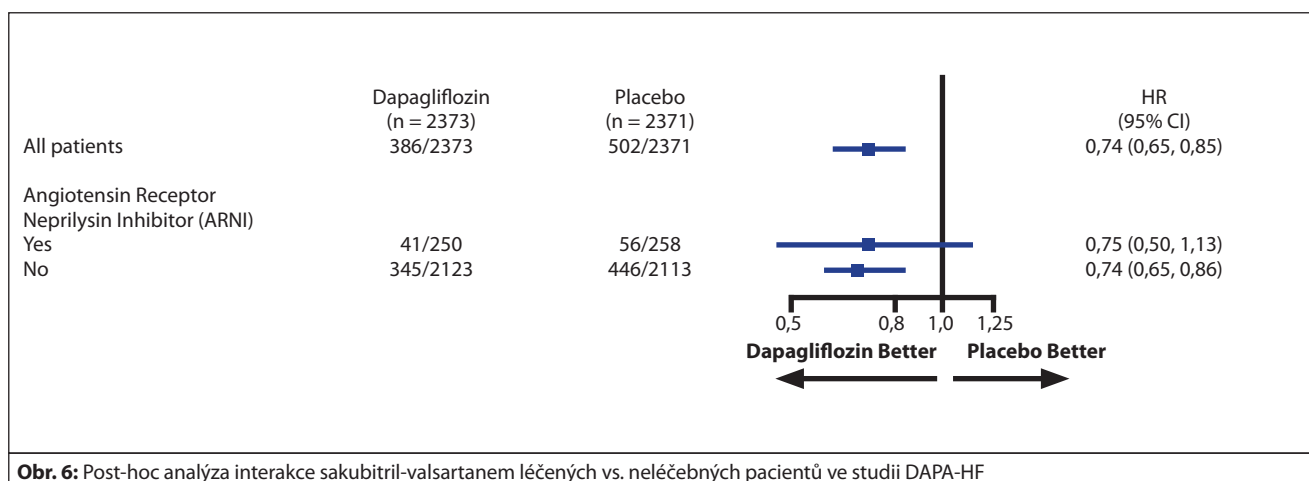


Obr. 4: Výskyt primárního sledovaného výsledku v předdefinovaných podskupinách



* Defined as history of type 2 diabetes or HbA1c ≥ 6,5 % at both enrollment and randomization visits.

Obr. 5: Výskyt primárního sledovaného výsledku ve skupině pacientů s a bez cukrovky II. typu



Obr. 6: Post-hoc analýza interakce sakubitril-valsartanem léčených vs. neléčených pacientů ve studii DAPA-HF

Antihypertenzní léčba a riziko nádorů?

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Kardiovaskulární onemocnění a nádory jsou nejčastějšími příčinami úmrtí z celosvětového pohledu. Zatímco kardiovaskulární mortalita stále klesá, podobný trend není pozorován u nádorových chorob, potenciálně v důsledku neustále se prodlužující průměrné délky života. Podle nedávných statistik počty úmrtí na nádorové choroby v Evropě a v USA jsou již vyšší než mortalita v důsledku KV onemocnění (1, 2).

Arteriální hypertenze je jak známo nejčastějším KV onemocněním. Snížení krevního tlaku farmakologickou antihypertenzní léčbou snižuje KV mortalitu a morbiditu bez současného zvýšení nekardiovaskulární mortality (3). Od počátku uvedení různých antihypertenziv do klinické praxe se však diskutuje o možném nežádoucím účinku této léčby na zvýšení incidence nádorů. Stačí si vzpomenout na úvahy o vztahu reserpinu ke vzniku karcinomu prsu či diuretik k vývoji renálního karcinomu (4, 5). V poslední době se rovněž probírá potenciální zvýšení incidence různých nádorových chorob u pacientů užívajících blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory, ACE-inhibitory či sartany (6). Podle těchto zpráv by snad neexistovala skupina antihypertenziv bez rizika vzniku karcinomu! Tyto zprávy a debaty pak samozřejmě mohou vést ke zvýšení obav z užívání antihypertenzních látek jak mezi lékaři, tak i mezi pacienty. Je třeba konstatovat, že velké metaanalýzy prospektivních mezinárodních randomizovaných studií či data z různých populačních projektů nepotvrdily vztah mezi užíváním antihypertenzní léčby a rizikem karcinomu (7, 8). Naopak, klinický – kardiovaskulární benefit léčby hypertenze byl mnohokrát prokázán a je přesvědčivý.

Zkoumání vztahu mezi antihypertenzní léčbou je velice komplikované díky věkovému faktoru a potenciálnímu výskytu dalších rizik jako je kouření, obezita či znečištění životního prostředí. S přibývajícím věkem se navíc, jak známo, zvyšuje nejen prevalence vysokého krevního tlaku, ale i nádorových chorob. Hypertenze je podle některých názorů považována sama o sobě za rizikový faktor vzniku nádorů (9), což může být vysvětleno společnými patogenetickými mechanismy jako jsou zánět, oxidační stres či růstové faktory (10). V tomto kontextu je však posuzování vztahu mezi hypertenzí a rizikem nádorů problematické (11). Dalším problémem pak může být oddělené posouzení vlivu antihypertenzní léčby a vysokého krevního tlaku jako základní choroby (11).

V nedávné době se objevily další studie zkoumající vztah mezi antihypertenzní léčbou a rizikem karcinomu. Studie z dánských registrů se zabývala potenciální asociací mezi užíváním hydrochlorothiazidu (HCHT) a rizikem nádorů kůže (bazaliom, karcinom) (12). Použití vysokých dávek HCHT (nad 50 g) vedlo k na dávce závislému zvýšenému riziku bazaliomu (1,29; 95% CI 1,23–1,35) a karcinomu kůže (3,84; 95% CI 3,68–4,31). Vyšší riziko těchto nádorů bylo

pozorováno u žen a mladších osob do 50 let věku. Zvýšené riziko těchto kožních nádorů nebylo pozorováno u chlortalidonu a indapamidu. Tyto rozdíly mohou být vysvětleny specifickými vlastnostmi molekuly HCHT (fotosensibilizace kůže). Interpretace této studie je však významně komplikována absencí jakýchkoliv dat o délce expozice slunečnímu záření u jednotlivých osob. Dánská populace je náchylná ke vzniku nádorů kůže, a tak je nejasné, zdali výsledky této studie lze aplikovat na jiné populace (11). V další analýze ze stejného registru dánští autoři popsali i mírně zvýšené riziko vzniku melanomu u osob užívajících HCHT (13). V následné nedávné metaanalýze byl zkoumán vztah mezi rizikem kožních nádorů a podáváním různých skupin antihypertenziv (14). Na rozdíl od dánských studií nebylo však shledáno zvýšené riziko ve vztahu k HCHT a ani k léčbě ACE-inhibitory a sartany. Mírně zvýšené riziko karcinomu kůže bylo naopak pozorováno u osob užívajících blokátory kalciových kanálů (OR 1,14; 95% CI 1,07–1,21). Rovněž pacienti léčení beta-blokátory měli mírně zvýšené riziko melanomu (OR 1,21; 95% CI 1,05–1,40) (14).

Jaké stanovisko je vhodné zaujmout ve vztahu k HCHT? Jak výsledky těchto dánských studií s HCHT interpretovat s přihlédnutím k velkému množství pacientů užívajících HCHT samotný nebo v rámci kombinační léčby? V současnosti ani autoři těchto studií, ani odborné společnosti (Evropská společnost pro hypertenzi, Evropská kardiologická společnost, Česká společnost pro hypertenzi) nedoporučují vysazování HCHT, neboť poměr rizika a benefitu je výrazně posunut ve prospěch tohoto dlouhodobě používaného léku. Česká společnost pro hypertenzi navíc doporučuje na rozdíl od stávajících evropských guidelines preference indapamidu a chlortalidonu v léčbě hypertenze díky delšímu trvání antihypertenzního účinku (15). Nemocní užívající HCHT by však měli být informováni o potenciálním riziku rakoviny kůže, měli by se vyvarovat delšího pobytu na slunci a jejich kůže by měla být pravidelně kontrolována. V případech vzniku karcinomu či bazaliomu kůže či obavy jejich vzniku by měl HCHT být nahrazen indapamidem či chlortalidonem.

V další nedávné analýze autoři zkoumali, zdali užívání ACE-inhibitorů ve srovnání se sartany nevede ke zvýšenému riziku plicního karcinomu (16). Doba sledování činila v této populační studii 6,4 roku. Léčba ACE-inhibitory (ACEI) vedla v této studii k mírnému nárůstu rizika plicního karcinomu o 14 % (16). Výsledky této analýzy byly však následně zpochybněny z následujících důvodů: Vztah mezi ACEI a plicními nádory nebyl ovlivněn kuřáckými návyky a u nekuřáků nebyly shledány rozdíly v riziku mezi ACEI a sartany. Stupeň intenzity kouření nebyl v této studii vůbec analyzován. Kromě nikotinu rovněž nebyly analyzovány ani další faktory potenciálně přispívající ke zvýšenému riziku plicního karcinomu jako

socioekonomický stav, užívání dalších léků. Suchý kašel jako nežádoucí účinek ACEI mohl vést k podrobnějšímu vyšetřování, což také mohlo přispět k uvedeným rozdílům (11). Výsledky této studie jsou navíc v příkrém kontrastu s dřívějšími meta-analýzami či prospektivními studiemi (7, 17). Nejspíše se jedná o zcela náhodný nevýznamný nález a výsledky této studie by rozhodně neměly bránit

v předepisování a užívání ACE-inhibitorů u hypertenze a dalších KV onemocnění! (11).

Na základě současných dat lze konstatovat, že riziko vzniku nádorů v důsledku antihypertenzní léčby je velmi sporné. Benefity dlouhodobého užívání antihypertenziv vysoce převyšují rizika léčby. Abstinence nikotinu je daleko důležitějším preventivním opatřením snižujícím riziko vzniku nádorů (11).

LITERATURA

1. Weir HK, Anderson RN, King SMC, et al. Heart disease and cancer deaths - trends and projections in the United States, 1969-2020. *Prev Chronic Dis.* 2016;13:E157.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37:3232-3245.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2305-2314.
4. Heinonen OP, Shapiro S, Tuominen L, et al. Reserpine use in relation to breast cancer. *Lancet.* 1974;2:675-677.
5. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? *Am J Cardiol.* 1999;83:1090-1093.
6. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11: 627-636.
7. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2011;12:65-82.
8. Wuerzner G, Burnier M, Waeber B. Critical review of cancer risk associated with angiotensin receptor blocker therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:741-747.
9. Dyer AR, Stamler J, Berkson DM, et al. High blood-pressure: a risk factor for cancer mortality? *Lancet.* 1975;1: 1051-1056.
10. Hamet P. Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension.* 1996;28:321-324.
11. Michel Burnier, Krzysztof Narkiewicz, Sverre E. Kjeldsen & Suzanne Oparil New data on antihypertensive drugs and risk of cancer: should we worry? *Blood Pressure*, 2019, 28:1, 1-3, DOI: 10.1080/08037051.2019.1568182.
12. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:673-681 e9.
13. Pottegard A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, et al. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1120-1122.
14. Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Antihypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2018; 122:1-9.
15. Widimský J jr, Filipovský J, Ceral J, Špinar J et al: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství* 2018; 64 (7-8): 771-796
16. Hicks BM, Filion KB, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4209.
17. Shen J, Huang YM, Wang M, et al. Renin-angiotensin system blockade for the risk of cancer and death. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016;17:1-14.

Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019

M. Vrablík¹, J. Piřha², V. Blaha³, R. Cífková⁴, T. Freiburger⁵, D. Karásek⁶, P. Kraml⁷, H. Rosolová⁸, V. Soška⁹, T. Štulc¹, Z. Urbanová¹⁰

¹ III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

² Interní klinika, FN Motol, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM Praha

³ III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴ Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTNsp Praha

⁵ Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

⁶ II. interní klinika 3. LF a FNKV Praha

⁷ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická lékařské fakulty UP a FN Olomouc

⁸ II. interní klinika FN Plzeň a LF UK Plzeň

⁹ Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, II. interní klinika LF MU Brno

¹⁰ Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha

Úvod

V srpnu 2019 byla publikována nová verze doporučených postupů k diagnostice a léčbě dyslipidemií autorů zastupujících Evropskou kardiologickou společnost (ESC) a Evropskou společnost pro aterosklerózu (EAS) (1). Opět jde o komplexní a rozsáhlý materiál, který lze považovat za referenční – reviduje důkazy, o které opíráme diagnostické a léčebné postupy, ale s ohledem na rozsah a komplexnost materiálu jej pravděpodobně nebudeme používat v denní praxi.

Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) zpracoval následující stanovisko jako souhrn nejdůležitějších a významných změn, které uvedený dokument odlišují od předcházejících ESC/EAS guidelines z roku 2016 a od Stanoviska ČSAT k těmto doporučením postupům publikovaného v roce 2017 (2, 3). **Výbor ČSAT považuje doporučení ESC/EAS 2019 pro management dyslipidemií za vhodná i pro zdravotní péči v České republice.**

Stanovisko nenahrazuje komentovaná doporučení a zájemcům o detailní znění doporučujeme k prostudování původní kompletní text. Při srovnání současného a předchozího Stanoviska ČSAT z roku 2017 zůstávají obecná pravidla hodnocení důkazů pro doporučení jednotlivých intervencí i použité formulace, které z nich vyplývají (je doporučeno, má být zváženo, může být za určitých okolností zváženo, není doporučeno); současné Stanovisko však komentuje důležité změny, zahrnující i tabulkové shrnutí novinek.

Stanovení kardiovaskulárního rizika

Pro stanovení KV rizika se v nových guidelines objevují tabulky SCORE extendované do věku 70 let a omezené výši celkového cholesterolu použitého při výpočtu na 7 mmol/l. Osoby s hladinou celkového cholesterolu 8 mmol/l a vyšší (LDL-c 5 mmol/l a vyšší) musí být považovány za možné

nositele familiární hypercholesterolemie, kteří jsou automaticky klasifikováni jako vysoce riziková. Pro Českou republiku jsou doporučeny tabulky pro vysoce rizikové populace (Obr. 1). V brzké době se dočkáme národně specifických

Ženy					Muži				
STK	Nekuřačky	Kuřačky	Věk		Nekuřáci	Kuřáci			
180	12 13 14 15	17 19 20 21	70		24 26 30 33	33 36 40 45			
160	10 11 12 13	14 15 16 18			20 22 25 28	27 31 34 39			
140	8 9 10 10	12 13 14 15			16 18 21 24	23 26 29 33			
120	7 7 8 9	10 10 11 12			13 15 17 20	19 22 25 28			
180	7 8 8 9	11 12 13 15	65		15 17 20 23	23 26 30 34			
160	5 6 6 7	9 9 10 11			12 14 16 18	18 21 24 27			
140	4 4 5 5	7 7 8 9			9 11 12 14	14 16 19 22			
120	3 3 4 4	5 5 6 7			7 8 10 11	11 13 15 17			
180	4 4 5 5	7 8 9 10	60		10 11 13 15	16 19 22 25			
160	3 3 3 4	5 6 6 7			7 8 10 11	12 14 16 19			
140	2 2 2 3	4 4 4 5			5 6 7 8	9 10 12 14			
120	1 2 2 2	3 3 3 3			4 4 5 6	6 7 9 10			
180	2 2 3 3	5 5 6 7	55		6 7 9 10	11 13 16 18			
160	1 2 2 2	3 3 4 4			4 5 6 7	8 9 11 13			
140	1 1 1 1	2 2 2 3			3 3 4 5	5 6 7 9			
120	1 1 1 1	1 1 2 2			2 2 3 3	4 4 5 6			
180	1 1 2 2	3 3 4 4	50		4 5 6 7	8 9 11 13			
160	1 1 1 1	2 2 2 3			2 3 3 4	5 6 7 9			
140	0 0 1 1	1 1 1 2			2 2 2 3	3 4 5 6			
120	0 0 0 0	1 1 1 1			1 1 1 2	2 2 3 4			
180	0 0 1 1	1 1 2 2	40		2 2 2 3	4 4 5 7			
160	0 0 0 0	1 1 1 1			1 1 1 2	2 2 3 4			
140	0 0 0 0	0 0 0 1			0 1 1 1	1 1 2 2			
120	0 0 0 0	0 0 0 0			0 0 0 1	1 1 1 1			
	4 5 6 7	4 5 6 7			4 5 6 7	4 5 6 7			
	Celkový cholesterol (mmol/l)								

Obr. 1: Tabulka SCORE pro regiony s vysokým KV rizikem

Tabulka 1: Kategorie KV rizika

Velmi vysoké riziko	- Klinicky anebo zobrazovací metodou prokázané KV onemocnění aterosklerotické etiologie (ASKVO). ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA a ICHDK. Za ASKVO jednoznačně prokázané zobrazovací metodou považujeme nález nemoci více koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen > 50 %), nebo významné AS změny karotid detekované ultrazvukově - DM s orgánovým poškozením,* anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF. Časně vzniklý DM 1. typu s dobou trvání > 20 let - CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) - Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 10 % - FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem
Vysoké riziko	- Významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména TC > 8 mmol/l, LDL-c > 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mm Hg - Pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů - Pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem - CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 l/min/1,73 m²) - Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a < 10 %
Střední riziko	- Mladí pacienti (s DM 1. typu do 35 let věku; DM 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů - Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a < 5 %
Nízké riziko	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1 %

ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; AKS = akutní koronární syndrom; TK = krevní tlak; CABG = coronary artery bypass graft (aortokoronární bypass); CKD = chronic kidney disease (chronické onemocnění ledvin); CT = počítačová tomografie; KVO = kardiovaskulární onemocnění; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate (odhadovaná glomerulární filtrace); FH = familiární hypercholesterolemie; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; IM = infarkt myokardu; PCI = perkutánní koronární intervence; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; TC = celkový cholesterol; TIA = tranzitorní ischemická ataka. Podle: Mach F, et al. Eur Heart J 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Epub ahead of print.

tabulek pro Česko. Výhodné je použití elektronické verze SCORE dostupné na www.heartscore.org.

Nová doporučení se vracejí k hodnocení stavů spojených s velmi vysokým cévním rizikem na základě zobrazovacích metod. Zdůrazňují roli vyšetření kalciového skóre koronárních tepen (CAC), které má být zváženo (při dobré dostupnosti) ke zpřesnění rizika u osob ve střední rizikové kategorii. Podobně lze použít vyšetření karotických nebo femorálních tepen pomocí duplexního ultrazvukového vyšetření. Jednoznačný nález aterosklerotického plátu je důvodem k reklasifikaci nemocného do úrovně velmi vysokého rizika. *Tabulka 1* uvádí rozdělení kategorií kardiovaskulárního (KV) rizika s výčtem jednotlivých klinických situací rozhodných pro kategorizaci pacienta. Nově se v textu guidelines objevuje kategorie nemocných s rekurentní aterotrombotickou příhodou do dvou let po první události při zavedené léčbě. Tito nemocní mají být považováni za **extrémně rizikové** a vyžadují maximální intenzitu intervence.

Důležité je připomenout, že riziko zvyšují další modifikující faktory (sociální deprivace, psychiatrické komorbidit, hypertrofie levé komory srdeční, nealkoholová jaterní steatóza, fibrilace síní a další (viz rámeček 4 originálního dokumentu). Tyto modifikátory rizika nabývají na důležitosti zejména u osob ve střední rizikové kategorii, kdy mohou usnadnit rozhodování o volbě hypolipidemické strategie. K otázce vlivu HDL-cholesterolu na modifikaci celkového rizika ASKVO (aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění) přispěly nové epidemiologické i genetické studie. Nadále platí, že nízká hladina HDL-c významně zvyšuje KV riziko. Doporučení ESC/EAS 2019 poprvé uvádějí, že koncentrace HDL-c > 2,1 mmol/l u mužů a > 2,3 mmol/l

u žen nejsou spojeny s redukcí rizika a mohou jej dokonce zvyšovat.

Ostatní zásady posuzování KV rizika se nemění ani nejsou považovány za kontroverzní. U mladších osob se doporučuje tabulka relativního rizika nebo stanovení tzv. vaskulárního věku (srovnání věku vyšetřovaného s věkem osoby se stejným vypočteným rizikem dle SCORE při optimální konstelaci rizikových faktorů). V českých podmínkách využíváme národně specifické tabulky konstruované na základě epidemiologických dat z národních sledování.

Laboratorní vyšetření lipidů a lipoproteinů

Doporučení nově vyzdvihují roli **apolipoproteinu B (apoB)** při hodnocení rizika ASKVO. Stanovení koncentrace apoB je doporučeno preferovat zejména u osob s velmi nízkou hladinou LDL-c, hypertriglyceridemií, diabetem či metabolickým syndromem. ApoB může být použito pro diagnostiku, screening i v rámci managementu pacientů s DLP jako alternativa LDL-c. V uvedených situacích riziko ASKVO reflektuje i non-HDL cholesterol, jehož vyšetření není spojeno s dodatečnými náklady.

Poprvé se v doporučených postupech objevuje „povinné“ vyšetření koncentrace **lipoproteinu (a)** u všech osob alespoň jedenkrát v životě. Pacienti s koncentracemi Lp(a) > 180 mg/dl (430 nmol/l) mají celoživotní riziko shodné s nemocnými s familiární hypercholesterolemií. Zjištění vysoké koncentrace Lp(a) může sloužit ke změně kategorie rizika.

Další obecná doporučení o vyšetřování krevních lipidů a lipoproteinů zůstávají nezměněna. Pro určení míry kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE zůstává hlavním parametrem hladina **celkového cholesterolu**. **LDL-cholesterol** je nadále hlavním léčebným cílem, determinan-

Tabulka 2: Změny v doporučení pro vyšetření sérových lipidů a lipoproteinů

Koncentrace apolipoproteinu B může být použita jako primární parametr pro screening, diagnostiku a management nemocných s DLP místo LDL-c
Hladina Lp(a) má být vyšetřena minimálně jedenkrát v životě k identifikaci osob s velmi vysokými hladinami (> 180 mg/dl nebo 430 nmol/l), jejichž riziko je ekvivalentní riziku pacientů s familiární hypercholesterolemií
Stanovení koncentrací lipidů a lipoproteinů ve vzorcích krve odebraných bez předchozího lačnění nepovažujeme nadále v našich podmínkách za vhodné, ale může být použito v rámci screeningových aktivit s dostatečnou přesností

Tabulka 3: Cílové hodnoty LDL-c, non-HDL-c a apolipoproteinu B

Riziko	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní*
LDL-c (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-c (mmol/l)x	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

Tabulka 4: Přehled hlavních důkazů pro snížení cílové hodnoty LDL-c na 1, 4 mmol/l v kategorii velmi vysokého KV rizika

Studie	Dosažené koncentrace LDL-c; placebo vs aktivní léčba (mmol/l)	Sledované ukazatele	RR (95% IS) (při snížení LDL-c o 1 mmol/l)
CTT meta-analýza ¹ (vysoce intenzivní vs standardní statin; subpopulace < 2,0 mmol/l)	1,71 vs 1,32	IM, úmrtí z koronárních příčin, CMP, koronární revaskularizace	0,71 (0,56–0,91)
IMPROVE-IT ² (ezetimib plus statin vs statin)	1,80 vs 1,40	KV úmrtí, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,94 (0,89–0,99)
FOURIER ³ (evolokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimib vs vysoká dávka statinu ± ezetimib)	2,37 vs 0,78	KV úmrtí, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,85 (0,79–0,92)
ODYSSEY OUTCOMES ⁴ (alirokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimib vs vysoká dávka statinu ± ezetimib)	2,61 vs 1,37	IM, úmrtí z koronárních příčin, CMP, nestabilní AP	0,85 (0,78–0,93)

¹CTT Collaboration. Lancet 2010;376:1670–81²Cannon CP, et al. N Engl J Med 2015;372:2387–97³Sabatine MS, et al. N Engl J Med 2017;376:1713–22⁴Schwartz GG, et al. N Engl J Med 2018;379:2097–107

KV – kardiovaskulární, AP – angina pectoris, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, RR – relativní riziko, IS – interval spolehlivosti

tem rizikovosti i screeningovým parametrem; může být nahrazen koncentrací apolipoproteinu B. Zejména nízká hladina **HDL-cholesterolu** modifikuje dále riziko a má být vyšetřena v rámci screeningu i před zahájením léčby. Navíc zjištění HDL-cholesterolemie potřebujeme pro určení hladiny **non-HDL-cholesterolu**, indikovaného ve stejných situacích jako hodnocení apoB.

Cílové hodnoty lipidů a lipoproteinů

Základním léčebným cílem zůstává i v poslední verzi doporučených postupů **LDL-cholesterol (LDL-c)**, sekundárními léčebnými cíli jsou koncentrace **apoB** a **non-HDL-c**. S ohledem na kumulaci nových dokladů z intervenčních studií se opět významně posunují doporučené cílové hodnoty ve všech rizikových kategoriích kromě osob s nízkým rizikem, které zůstávají beze změn. Jejich přehled uvádí *Tabulka 3*.

Nově doporučení postulují požadavek nejen na dosažení určité cílové koncentrace LDL-c, ale také potřebu minimálně 50% snížení ve srovnání s hladinou před léčbou. Další snížení cílových hodnot zohledňuje skutečnost, že všechny dosavadní intervenční studie zaměřené na snižování LDL-c ukázaly přímý vztah mezi dosaženou hladinou LDL-c a poklesem cévního rizika bez ohledu na vstupní koncentraci LDL-c (tedy princip „čím níže, tím lépe“).

Snížení cílových hodnot vždy vyvolává diskuse, a proto považujeme za účelné shrnout nejdůležitější důkazy shromážděné od publikace předchozí verze doporučených postupů, které představují základní „důkazní materiál“ podporující nové cíle léčby (*Tabulka 4*).

Sekundárním cílem zejména u osob s hypertriglyceridemií je **non-HDL-cholesterol**, jehož cílová hodnota je o 0,8 mmol/l vyšší než doporučený cíl pro LDL-c v dané rizikové kategorii. Podobně používáme i sledování hodnoty apoB, jehož koncentrace u velmi vysoce rizikových osob má být snížena pod 0,65 g/l, v kategorii vysokého rizika pod

0,8 g/l a u osob se středně zvýšeným rizikem pod 1,0 g/l. Hladiny triglyceridů > 1,7 mmol/l a koncentrace HDL-c < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen jsou sice dále považovány za důležité modulátory rizika, ne však za léčebné cíle. Oba tyto parametry uspokojivě zohledňuje cílová hodnota non-HDL-cholesterolu či apolipoproteinu B. *Tabulka 5* shrnuje změny cílových hodnot oproti doporučeným postupům z roku 2016.

Tabulka 5: Změny cílových hodnot

Kategorie rizika	LDL cíl	
	2016	2019
Velmi vysoké riziko	< 1,8 mmol/l nebo >50 % ↓ když je LDL-c 1,8–3,5 mmol/l	< 1,4 mmol/l a >50 % ↓
Vysoké riziko	< 2,6 mmol/l nebo >50 % ↓ když je LDL-C 2,6–5,2 mmol/l	< 1,8 mmol/l a > 50 % ↓
Střední riziko	< 3,0 mmol/l	< 2,6 mmol/l
Nízké riziko	< 3,0 mmol/l	< 3,0 mmol/l

Navíc u nemocných s **rekurentní aterotrombotickou příhodou do dvou let** od první události při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem je doporučeno snížení **LDL-c pod 1,0 mmol/l**.

Všechny posuny cílových hodnot vyústí v nutnost používání intenzivní statinové terapie většinou v kombinaci s ezetimibem u širšího spektra nemocných. Nové cílové hodnoty bude u některých pacientů možno dosahovat pouze při využití nových léčebných možností (např. inhibitory PCSK9).

Změny životního stylu v léčbě DLP (nefarmakologická opatření)

V oddíle komentovaných doporučených postupů ESC/EAS věnovaném režimovým opatřením v léčbě DLP nedošlo

k zásadním změnám proti předchozí verzi. Nefarmakologická opatření nadále představují základ léčby dyslipidemie i intervence rizika ASKVO. Optimalizace tělesné hmotnosti, nekuřáctví, dostatečná pohybová aktivita jsou stále nejdůležitějšími požadavky. Doporučení ke změně diety mají vycházet z regionálních zvyklostí. Za nejdůležitější z hlediska **snížení LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu** nadále považují autoři doporučených postupů eliminaci konzumace trans-mastných kyselin a snížení podílu nasycených tuků na méně než 7 % celkového energetického příjmu a jejich nahrazení nenasycenými tuky. Pro **snížení triglyceridů** je rozhodující redukce nadměrné tělesné hmotnosti a omezení konzumace alkoholu, pro zvýšení HDL-cholesterolu eliminace trans-mastných kyselin a zvýšení fyzické aktivity. Střídmá konzumace alkoholu definovaná jako spotřeba méně než 10 g alkoholu denně pro muže i ženy není doporučena, ale může být tolerována u osob, které již alkohol konzumují a nemají hypertriglyceridemii. Komentovaná doporučení ESC/EAS z roku 2019 rozebírají i otázku **tzv. funkčních potravin neboli nutraceutik** se zvláštním vlivem na hladiny krevních lipoproteinů a možným příznivým efektem na lipidogram i riziko ASKVO (např. polikosanol, rostlinné steroly, omega-3 mastné kyseliny, berberin, extrakt z červené fermentované rýže a další). Fytosteroly a extrakty z červené fermentované rýže obsahující monakolin K mohou být zváženy u osob nedosahujících cílové hodnoty LDL-c při režimových opatřeních za předpokladu, že se nekvalifikují pro farmakoterapii statinem.

Farmakoterapie dyslipidemií

Hlavní farmakoterapeutické postupy v léčbě DLP se nemění. Statiny nadále představují léčbu volby u osob se zvýšeným rizikem ASKVO a zvýšenou koncentrací LDL-c či dalších aterogenních lipoproteinů. Doporučené postupy zdůrazňují nutnost individualizace léčby, titrace dávky k dosažení léčebných cílů a vhodnost kombinace, není-li možné maximální tolerovanou dávkou statinu cílových hodnot dosáhnout.

Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice) své místo v doporučených postupech mají nadále, přestože v klinické praxi v našich podmínkách se s nimi setkáváme velmi omezeně. Hlavní limit použití představuje gastrointestinální

intolerance. Pryskyřice mají však nadále své místo v léčbě zejména u osob se statinovou intolerancí či pacientů nedosahujících cílových hodnot LDL-c při další léčbě, případně u žen s familiární hypercholesterolemií v období těhotenství a laktace. Nejvýhodnější (a nejlépe tolerované) jsou vysoko polymerní pryskyřice (colesevelam), v ČR je aktuálně dostupný pouze cholestyramin.

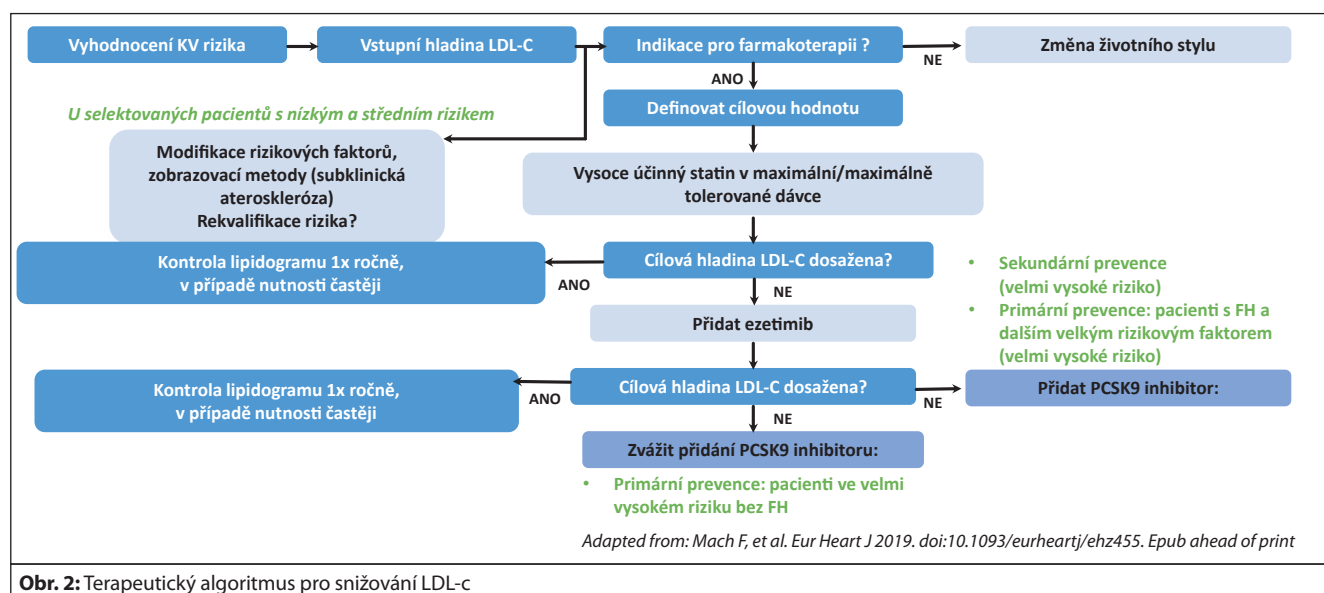
Inhibitory vstřebávání cholesterolu reprezentované nadále jediným zástupcem této třídy ezetimibem se od vydání předchozí verze doporučených postupů dočkaly dalších dokladů opravňujících novou formulaci doporučení k jeho použití. Nově guidelines uvádějí, že ezetimib je doporučen do kombinace u pacientů nedosahujících cílové hodnoty LDL-c při maximální/maximálně tolerované dávce statinu. Doporučení rekapituluji příznivý bezpečnostní profil, jednoduchost léčby (uniformní dávkování, nezávislost na denní době či příjmu potravy), navíc v poslední době podpořená dostupností fixních kombinací se statiny.

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9i), monoklonální protilátky specificky blokující interakci tohoto proteinu s LDL-receptorem, dostávají v guidelines verze 2019 vyšší úroveň doporučení. Alirokumab a evolokumab mají být zváženy v situacích, kdy nelze dosáhnout stanovených cílových hodnot při použití maximálně tolerované dávky statinu v kombinaci s ezetimibem. Použití v klinické praxi v Česku se řídí nejenom doporučeními odborných společností, ale významně jej ovlivňují i podmínky úhrady stanovené Státním ústavem pro kontrolu léčiv. V detailu odkazujeme na publikované dokumenty k tomuto tématu (4, 5).

V dalším textu uvedeme v přehledu s využitím tabulek z textu doporučení ESC/EAS k managementu DLP z roku 2019 hlavní principy farmakologických možností ovlivnění jednotlivých poruch metabolismu sérových lipidů a lipoproteinů.

Farmakoterapie hypercholesterolemie

Základní volby farmakologické léčby k ovlivnění hypercholesterolemie zůstávají neměnné. Účinné statiny titrované k dosažení cílové hodnoty LDL-c představují základní stupeň farmakoterapie, k níž přidáváme ezetimib případně PCSK9 inhibitor. Algoritmus snižování LDL-c uvádí Obr. 2.



Obr. 2: Terapeutický algoritmus pro snižování LDL-c

Farmakoterapie hypertriglyceridemie

Nadále rozlišujeme dvě hlavní klinické indikace ke snižování hladin triglyceridů. U významné hypertriglyceridemie s hladinami TG > 10 mmol/l je třeba snížením hladin omezit riziko akutní pankreatitidy. Přes nesporně zásadní roli nefarmakologického přístupu při léčbě této dyslipidemie, je léčivem první volby v této situaci fenofibrát, případně v kombinaci s vysokými dávkami (3–4 g denně) omega-3 mastných kyselin. Ty se nově objevují v doporučeních pro management hypertriglyceridemie u (velmi) vysoce rizikových, protože derivát eikosapentaenové kyseliny (ikosapent ethyl) v dávce 4 g denně ve studii REDUCE-IT přinesl další významné snížení rizika právě u takových pacientů. Farmakologická léčba mírně a středně zvýšených hladin triglyceridů do 10 mmol/l má být zvážena v kontextu vysokého a velmi vysokého rizika. Lékem volby jsou statiny. V případě trvalé elevace triglyceridů nad hodnoty 2,3 mmol/l lze zvážit jejich kombinaci s fenofibrátem.

Tabulka 6: Doporučení pro farmakoterapii hypertriglyceridemie
Doporučení
U vysoce rizikových nemocných s hypertriglyceridemií > 2,3 mmol/l lze jako lék první volby ke snížení rizika ASKVO zvolit statin.
U vysoce a velmi vysoce rizikových nemocných s TG 1,5–5,6 mmol/l i při léčbě statiny by mělo být zváženo přidání omega-3 mastných kyselin (ikosapent ethyl 2x2 g denně).
U osob s trvalou hladinou TG > 2,3 mmol/l při dosažení LDL-c cíle může být zváženo přidání fenofibrátu k zavedené terapii statinem.

Na rozdíl od verze doporučených postupů ESC/EAS 2016 nenajdeme v těch aktuálních specifický odstavec o léčbě zaměřené na zvyšování hladin HDL-c. Randomizované studie s inhibitory CETP (které zvyšují hladiny HDL-c až dvojnásobně) nepřinesly očekávané přídatné snížení rizika ASKVO a nebudou uvedeny do klinického použití. Další úroveň důkazů z epidemiologických a mendeliánských randomizačních studií rovněž nepodporují koncept zvyšování HDL-c jako směr k další redukci rizika ASKVO.

Léčba DLP ve specifických skupinách pacientů

Oddíl doporučených postupů ESC/EAS věnovaný vyjmenovaným populačním skupinám se zásadně nezměnil. Přibyly některé důkazy pro určité subpopulace, které umožnily posun třídy doporučení. Pro přehlednost a stručnost uvedeme v tomto Stanovisku pouze tabelovaná shrnutí k jednotlivým patientským skupinám se zaměřením na odlišnosti od poslední verze doporučení z roku 2016.

Familiární dyslipidemie

Tento oddíl doporučených postupů pojednává o nejčastějších dobře definovaných formách familiárních dyslipidemií. Největší prostor se dostává familiární hypercholesterolemii, její diagnostiku a vedení léčby shrnuje *Tabulka 7*. Diagnostice a léčbě pacientů s familiární hypercholesterolemií se věnují samostatné dokumenty pro dospělé i dětské pacienty s FH vypracované ČSAT (7, 8). Familiární hypercholesterolemie představuje také jedinou situaci, kdy v dětském věku rutinně indikujeme hypolipidemickou farmakoterapii. Ta by vždy měla být vedena zkušeným specialistou, v České republice je možné využít síť pediatrických pracovišť projektu MedPed (seznam na www.athero.cz). Cen-

Tabulka 7: Doporučení pro vyhledávání a léčbu pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie

Doporučení
Na FH bychom měli myslet u pacientů s ICHS vzniklou u mužů mladších 55 let a žen mladších 60 let, u osob, u jejichž příbuzných se KVO manifestovalo předčasně, nebo u jejichž příbuzných se objevily šlachové xantomy, a u osob s velmi zvýšeným LDL-c (u dospělých > 5 mmol/l, u dětí > 4 mmol/l).
Je doporučeno potvrdit diagnózu FH klinickými kritérii, a pokud je to možné, také DNA diagnostikou.
Pokud je diagnostikován první případ v rodině, je doporučen kaskádový rodinný screening.
Je doporučeno, aby pacienti s FH a dokumentovaným ASKVO nebo ti s alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem byli léčeni jako velmi vysoce riziková a ostatní jako vysoce riziková.
Cílovými hodnotami pro léčbu nemocných s FH ve velmi vysokém riziku je LDL-c < 1,4 mmol/l a současně snížení koncentrace LDL-c o nejméně 50 %. Pokud není možno dosáhnout cílových hodnot, je třeba snažit se o maximální snížení LDL-c pomocí vhodných lékových kombinací.
Léčba pomocí PCSK9 inhibitorů je doporučena u velmi vysoce rizikových pacientů s FH, u nichž léčba maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem nevedla k dosažení cílové hodnoty LDL-c.
U dětí je doporučeno vyšetřování od věku 5 let, nebo při suspektu homozygotní formě FH i dříve.
Děti s FH by měly být podrobně poučeny o nutnosti dodržovat vhodnou dietu a léčeny statiny od věku 8–10 let. Cílovými hodnotami pro léčbu dětí ve věku nad 10 let je LDL-c < 3,5 mmol/l.

tra projektu MedPed slouží i ke konzultacím diagnostiky a léčby pacientů s familiárními dyslipidemiemi.

Ženská populace

Pro léčbu DLP u žen platí stejná pravidla jako u mužů. Doporučené postupy nadále podporují stejné principy léčby u žen jako u mužů, přestože zejména ve starších studiích nebylo zastoupení ženského pohlaví vždy dostatečné. Výsledky klinických hodnocení ale vyznívají jednoznačně a benefit hypolipidemických intervencí u žen považujeme za prokázány. Je možné a pravděpodobné, že v další verzi doporučených postupů nebude populace žen vyjmenována mezi specifickými subpopulacemi; nesprávná interpretace nižšího rizika ASKVO u žen do věku cca 55 až 60 let jako známky „celoživotní ochrany“ snad z praxe již nyní mizí.

Tabulka 8: Léčba dyslipidemie u žen

Doporučení
V primární prevenci ASKVO je u žen s vysokým rizikem doporučena léčba statiny.
V sekundární prevenci ASKVO jsou u žen doporučeny stejné indikace a cílové hodnoty jako u mužů.
Hypolipidemika by neměla být podávána ženám plánujícím těhotenství, během těhotenství a během kojení. U pacientů s těžkou FH lze však zvážit podávání sekvestrantů žlučových kyselin, které se nevstřebávají z trávicího ústrojí nebo LDL aferézu.

Pacienti vyššího věku

Guidelines ESC/EAS 2019 definují tuto skupinu věkem nad 65 let. Od publikace přechodných doporučení máme k dispozici některé nové epidemiologické studie i souhrnné metaanalýzy sledující nemocné vyššího věku. Připomeňme, že více než 80 % zemřelých na ASKVO je ve věkové kategorii nad 65 let. V souvislosti s prodlužující se délkou života se významně zvyšuje počet osob s IM ve věku nad 85 let.

Konečně, absolutní riziko pacientů vyššího věku je větší, a proto léčba přináší větší absolutní benefit. Z těchto důvodů nacházíme v guidelines jednoznačnější doporučení k vedení hypolipidemické terapie v nejvyšších třídách.

Tabulka 9: Doporučení pro léčbu dyslipidemií u osob starších 65 let
Doporučení
Léčba statiny je u starších nemocných se známým ASKVO doporučena stejně jako u mladších pacientů.
Je doporučeno, aby léčba statiny byla zahajovaná nízkou dávkou u osob se poklesem renálních funkcí nebo v případě možných lékových interakcí. Léčba má být titrována k dosažení cíle LDL-C podle stejných principů jako u mladších osob.
Léčbu statiny je indikována u osob v primární prevenci podle kategorie rizika u osob mladších 75 let.
Léčbu statiny je možné zvážit u osob v primární prevenci u osob starších 75 let v kontextu vysokého nebo velmi vysokého KV rizika.

Pacienti s diabetes mellitus

Diabetici 1. i 2. typu mají zvýšené riziko ASKVO. I proto je farmakologická léčba DLP zpravidla nezbytná. Její principy se nemění a jsou shrnuty v *Tabulce 10*.

Aktuální verze guidelines zdůrazňuje specifika dyslipidemie vznikající v kontextu inzulinové rezistence (zmnožení remanentních na triglyceridy bohatých a vysoce aterogenních lipoproteinových částic, snížení koncentrací HDL-c, změny postprandiálního metabolismu lipoproteinů). Proto je DLP provázející diabetes, prediabetes a metabolický syndrom zvláště významným faktorem negativně ovlivňujícím riziko ASKVO. I u diabetiků 1. typu se zvyšuje prevalence metabolického syndromu s negativním dopadem na KV prognózu nemocných. Navíc díky zlepšené péči se více nemocných s DM 1. typu dožívá vyššího věku, kdy stoupá i význam ASKVO.

Tabulka 10: Doporučení pro léčbu dyslipidemie u diabetes mellitus
Doporučení
U pacientů s DM 2. typu ve velmi vysokém riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-c nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-c < 1,4 mmol/l.
U pacientů s DM 2. typu ve vysokém riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-c nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-c < 1,8 mmol/l.
Statiny jsou doporučeny u pacientů s DM 1. typu ve vysokém nebo velmi vysokém riziku.
Před zahájením kombinačních hypolipidemických režimů je doporučeno intenzifikovat terapii statinem.
Není-li dosaženo cílové koncentrace LDL-c, měla by být zvážena kombinace statinu s ezetimibem.
Terapie statinem může být zvážena u pacientů s diabetem 1. i 2. typu ve věku nad 30 let se známkami orgánového poškození a hladinami LDL-c nad 2,5 mmol/l, za předpokladu, že není plánována gravidita.

Pacienti po akutním koronárním syndromu (AKS) a podstupující perkutánní koronární revaskularizaci

Nemocní po akutním koronárním syndromu jsou ohroženi jeho recidivou a mají velmi vysoké riziko aterotrombotické komplikace i v jiném povodí. Proto zasluhují maximální pozornost a intenzitu léčby dyslipidemie. Zásadní principy přístupu k pacientům se nezměnily, a proto můžeme nadále odkazovat na dokument ČSAT ve spolupráci s Pracovní skupinou akutní a intervenční kardiologie ČKS z roku 2012

(9). Nově celkový přístup k nemocným po prodělané akutní koronární příhodě shrnuje dokument vypracovaný skupinou expertů zastupujících české odborné společnosti (10). Skupina nemocných s anamnézou AKS byla v poslední době intenzivně zkoumána a data získaná ve studiích zařazujících tyto pacienty umožnila lepší pochopení významu rychlého a intenzivního snižování aterogenních lipoproteinů po AKS. Poslední takovou práci představuje studie EVOPACS s evolocumabem nasazovaným u pacientů do 72 hodin po AKS za hospitalizace (téměř 2/3 ze zařazených dostaly studijní léčbu do 24 hodin od prezentace AKS). Dle očekávání byly splněny primární lipidové sledované cíle (významně výraznější pokles LDL-c ve větvi statin + evolokumab ve srovnání s větvi statin + placebo). Zajímavější data můžeme očekávat od zobrazovacích podstudií dokumentovaných pokročilými zobrazovacími metodami, které by měly ukázat, jaký vliv na složení aterosklerotických lézí akutní výrazné snížení hladin aterogenních lipoproteinů má (11).

Tabulka 11: Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s velmi vysokým rizikem a akutními koronárními syndromy
Doporučení
U všech nemocných s AKS je nezávisle na vstupních hodnotách LDL-c doporučeno brzy po přijetí zahájit léčbu vysokými dávkami statinu, nebo v ní dále pokračovat, pokud nejsou kontraindikace nebo anamnéza intolerance.
Koncentrace lipidů by měly být vyšetřeny znovu za 4–6 týdnů po AKS k ověření, zda bylo dosaženo cílových hodnot LDL-c < 1,4 mmol/l a současně snížení alespoň o 50 % a zda se neobjevily nežádoucí účinky. Dávka hypolipidemik by měla být upravena dle výsledku.
Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu během 4–6 týdnů cílových hodnot LDL-c, je indikována kombinace s ezetimibem.
Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu v kombinaci s ezetimibem během 4–6 týdnů cílových hodnot LDL-c, je doporučeno zahájit léčbu inhibitory PCSK9.
U pacientů s prokázanou statinovou intolerancí nebo kontraindikací statinů by měla být zvážena terapie ezetimibem.
U pacientů, u nichž není dosaženo kontroly LDL-c maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem a vznikne u nich AKS, má být zvážena časná indikace PCSK9 inhibitoru, je-li to možné, ještě za hospitalizace.
U pacientů podstupujících elektivní PCI nebo PCI v kontextu AKS by mělo být zváženo podání vysoké dávky statinu.
<i>PCI – perkutánní koronární intervence, AKS – akutní koronární syndrom</i>

Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody

Doporučení ESC/EAS 2019 pro management dyslipidemií se poprvé v samostatném odstavci vyjadřují k oblasti hypolipidemické intervence u nemocných s anamnézou ischemického iktu. Připomínají, že ischemická CMP má různé příčiny, z nichž řada nesouvisí s aterotrombózou. Na druhou stranu pacienti s anamnézou ischemického iktu mají obecně velmi vysoké riziko aterotrombotické příhody – ať už v podobě rekurentní cerebrovaskulární příhody nebo poškození jiného povodí. Guidelines rovněž konstatují možnost mírného navýšení rizika hemoragické CMP u uživatelů statinů. V této souvislosti dodejme, že toto riziko je malé a vyvažuje jej přínos v podobě snížení výskytu ischemických příhod. Navíc evidence dokládající souvislost s terapií statiny a krvácivým iktem není jednoznačná.

Tabulka 12: Doporučení pro hypolipidemickou terapii u pacientů po prodělané ischemické cévní mozkové příhodě**Doporučení**

Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky mají velmi vysoké riziko ASKVO (zejména rekurentní CMP), a proto je doporučena intenzivní hypolipidemická terapie ke snížení LDL-c.

Pacienti se srdečním selháním a chlopenními vadami

Neutrální výsledky klinických studií se statiny u pacientů se srdečním selháním či aortální stenózou vedla k doporučení nezahajovat farmakoterapii hypolipidemiky u těchto pacientů. Připomeňme však, že léčba statiny je u těchto skupin nemocných bezpečná a existuje-li nějaká další indikace pro jejich podání, má být léčba vedena se stejnými principy jako u ostatních osob.

Ani nové studie s PCSK9 inhibitory nepřinesly nové informace. V některých z nich se sice ukázala možnost asociace mezi osou PCSK9-LDL receptor a výskytem aterotrombotických příhod u pacientů se srdečním selháním, ale vliv na průběh srdečního selhání zjištěn nebyl. I u PCSK9 inhibitorů tedy platí, že nejsou indikovány z indikace ovlivnění průběhu srdečního selhání.

Malý benefit podávání omega-3 mastných kyselin v kontextu srdečního selhání nebyl v poslední době dále rozpracován a proto tuto možnost nová doporučení z tabelárního přehledu (viz *Tabulka 13*) vypouštějí.

Tabulka 13: Doporučení pro léčbu dyslipidemií u srdečního selhání nebo chlopenních vad**Doporučení**

U nemocných se srdečním selháním není zahájení léčby statiny doporučeno, pokud pro ni není jiná indikace.

Hypolipidemická léčba není doporučena u pacientů aortální stenózou bez anamnézy ASKVO, pokud není pro tuto léčbu jiná indikace.

Pacienti s autoimunitními chorobami

Autoimunitní onemocnění (revmatoidní artritida, systémový lupus erytematodes, psoriáza) zejména s vystupňovanou zánětlivou aktivitou nepochybně zvyšují kardiovaskulární riziko. Heterogenita patientských populací a absence velkých klinických studií v této oblasti nedovolují formulovat specifická doporučení. Hypolipidemická farmakoterapie má být indikována u těchto pacientů podle jejich aktuálního KV rizika. Samotná přítomnost chronického autoimunitního onemocnění není indikací pro podání hypolipidemik. V tomto oddíle se doporučení nemění proti verzi roku 2016.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Chronické renální postižení zvyšuje kardiovaskulární riziko a může alterovat metabolismus sérových lipidů. Intenzivní pátrání po přítomnosti renálního onemocnění je podmínkou správného stanovení KV rizika i volby léčebné strategie. Pacienti se středně závažným až závažným poklesem renálních funkcí jsou klasifikováni jako vysoce nebo velmi vysoce cévně riziková a intervence DLP u nich musí být vedena k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu (ev. non HDL-cholesterolu).

Pacienti po orgánové transplantaci

Nemocní po transplantacích výkonech mají zvýšené riziko ASKVO v důsledku primárního onemocnění i nezbytné

Tabulka 14: Doporučení pro léčbu dyslipidemií u pacientů se středně těžkým nebo těžkým postižením renálních funkcí**Doporučení**

Pacienti s CKD stadia 3 musí být posuzováni jako nemocní s vysokým a nemocní s CKD 4-5 stadia s velmi vysokým rizikem ASKVO.

Léčba statiny, nebo kombinací statin/ezetimib je indikována u těch nemocných s CKD, kteří nejsou zařazeni v dialyzačním programu.

U dialyzovaných pacientů bez ASKVO by léčba statiny neměla být zahajována.

U nemocných léčených statiny, nebo kombinací statin/ezetimib již před zařazením do dialýzy by se mělo v léčbě pokračovat, zejména pokud tito nemocní mají anamnézu ASKVO.

CKD – chronické renální onemocnění

léčby po transplantaci. Nutnost imunosupresivní a další konkomitantní medikace činí vedení léčby DLP obtížnější; sama tato léčba může alterovat metabolismus sérových lipoproteinů. Přesto by měla být vyvíjena maximální snaha o dosažení uspokojivé kontroly lipidogramu s využitím hypolipidemické terapie.

Tabulka 15: Doporučení pro léčbu dyslipidemií u transplantovaných nemocných**Doporučení**

U transplantovaných pacientů by měl být jako lék první volby zvážen statin. Léčbu je třeba zahájit nízkými dávkami a poté opatrně titrovat. Pozornost je třeba věnovat lékovým interakcím, zejména s cyklosporinem.

U pacientů, kteří netolerují statiny, nebo mají stále významnou dyslipidemii a vysoké reziduální riziko i při maximální tolerované dávce statinu, lze zvážit alternativní nebo kombinovanou léčbu s ezetimibem.

Pacienti s nekoronární aterosklerózou (aterosklerotickým postižením periferních tepen)

Nemocní s aterosklerotickým postižením periferních tepen (karotid, abdominální aorty, končetinových tepen, renálních tepen) mají velmi vysoké KV riziko, a proto management dyslipidemie u těchto pacientů musí být maximálně intenzivní. Po postižení periferních tepen je třeba pátrat u všech pacientů s velmi vysokým rizikem. Principy hypolipidemické intervence se neliší od ostatních skupin v této kategorii rizika, stejné jsou i léčebné cíle. Nově doporučení výslovně uvádějí, že terapie u nemocných s nekoronární aterosklerózou má být vedena maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem a případně s inhibitorem PCSK9 tak, aby bylo dosaženo cílové hladiny LDL-c.

Pacienti s pozitivitou HIV

Intervence dyslipidemie poutá v poslední době u HIV pozitivních pacientů stále více pozornosti. Důvodů je několik. Díky moderní léčbě HIV pozitivní pacienti přežívají podstatně déle a tak se u nich setkáváme častěji s KV komplikacemi. Navíc protinfekční léčba přináší řadu metabolických nežádoucích účinků (např. inzulinovou rezistenci). Hypolipidemická léčba má poměrně vysoké riziko nežádoucích lékových interakcí s antiretrovirovými léčivy (inhibitory proteáz). Doporučení uvádějí, že preferovanými statiny by měly být prava-, fluva-, pitava- a rosuvastatin (simva- a lovastatin mají s inhibitory proteáz silnou interakci) léčba má být vedena za předpokladu pečlivé monitorace pacienta.

Pacienti s psychiatrickými onemocněními

Ve výčtu specifických patientských skupin najdeme dále také pacienty s psychiatrickými onemocněními. Guidelines si všimají několika důležitých aspektů: KV riziko těchto pacientů je často zvýšeno v důsledku vysoké prevalence rizikových faktorů (zejména kouření či abusu dalších návykových látek, nízké pohybové aktivity, nevhodné diety apod.), zvýšené míry stresu, metabolických nežádoucích účinků psychofarmakoterapie a v neposlední řadě v důsledku non-adherence k doporučením. V důsledku toho se ASKVO vyskytují u pacientů s psychiatrickou diagnózou přibližně o 10 let dříve než v běžné populaci. I proto je management rizikových faktorů včetně hypolipidemické farmakoterapie u těchto pacientů indikován.

Tabulka 16: Doporučení pro léčbu hypolipidemiky u pacientů s psychiatrickými onemocněními
Doporučení
Těžká psychiatrická onemocnění modifikují celkové riziko ASKVO.
Postup ovlivnění kardiovaskulárního rizika u nemocných s psychiatrickými onemocněními se neliší od postupu u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem ASKVO.
U pacientů s psychiatrickými onemocněními je třeba věnovat pozornost zejména adherenci k úpravám životního stylu a farmakologické léčbě.

Laboratorní monitorování pacientů léčených hypolipidemiky

Podobně jako v předchozích verzích doporučených postupů i nyní musíme předeslat, že doporučení pro monitoring pacientů během hypolipidemické léčby vychází z konsenzu expertů, neboť nemáme k dispozici studie, které by posuzovaly různé vhodné strategie monitorace pacientů. Na druhé straně, tato sekce doporučení nedoznala podstatných změn a vychází z postupů osvědčených klinickou praxí. Na tomto místě je třeba připomenout, že přes nutnou individualizaci sledování pacientů se zohledněním jejich charakteristik (komorbidit, konkomitanti medikace, výskyt nežádoucích účinků apod.) se v praxi setkáváme spíše s vyšší četností kontrol a širším panelem rutinně testované „bezpečnostní“ laboratoře. Připomeňme, že statiny (ale i ezetimib či PCSK9 inhibitory) mají mimořádně příznivý bezpečnostní profil a stabilizované pacienty můžeme testovat ne častěji než jednou ročně.

Při nálezů zvýšené hodnoty CK a/nebo při výskytu myalgií je doporučeno vždy aktivně pátrat po jiné etiologii těchto symptomů. Izolovaný vzestup CK bez myalgií většinou nemá kauzální souvislost se statiny, častými příčinami bývá např. zvýšená svalová námaha, svalové poranění (včetně např. i.m. injekce), alkohol, virové a bakteriální infekty, endokrino-patie, chronické srdeční onemocnění, přidání jiné medikace (např. kortikoidy, antibiotika, antipsychotika, imunosupresiva a řada dalších). U některých osob může být asymptomatická trvalá (a kolísající) elevace CK bez zjištěné příčiny. Některé z výše uvedených příčin mohou vést také k myalgiím (virové infekty, alkohol, svalová námaha,...).

Nákladová efektivita prevence kardiovaskulárních příhod intervencí dyslipidemie

V poslední době se do klinického použití dostávají hypolipidemické intervence spojené s vysokými náklady na léčbu (např. PCSK9 inhibitory, lomitapid, anti-sense terapie).

Tabulka 17: Doporučení pro monitoraci hladin lipidů a enzymů při léčbě hypolipidemiky

Monitorace hladin lipidů
Jak často vyšetřovat hladiny lipidů? • Před zahájením hypolipidemické léčby provést alespoň 2 měření v intervalu 1-12 týdnů, s výjimkou stavů, kdy je doporučeno okamžité zahájení léčby (AKS a pacienti s velmi vysokým rizikem).
Jak často vyšetřovat lipidy po zahájení léčby hypolipidemiky? • 8 (± 4) týdnů po zahájení léčby. • 8 (± 4) týdnů po úpravě dávkování až do dosažení cílových hodnot
Jak často vyšetřovat lipidy po dosažení cílových nebo optimálních hodnot? • Jednou ročně (pokud nejsou problémy s adherencí k léčbě, nebo jiné důvody pro častější kontroly).
Monitorace jaterních a svalových enzymů
Jak často rutinně vyšetřovat jaterní testy (ALT) u pacientů užívajících hypolipidemika? • Před léčbou. • Jednou za 8-12 týdnů po zahájení léčby nebo zvýšení dávky. • Poté již rutinní vyšetřování ALT není během hypolipidemické léčby doporučeno. • Při léčbě fibráty se doporučuje hladiny ALT sledovat.
Co dělat, když se zvýší jaterní testy u pacienta užívajícího hypolipidemika? Když je ALT < 3 × ULN: • Pokračovat v léčbě. • Zkontrolovat jaterní testy za 4-6 týdnů. Když je ALT ≥ 3 × ULN: • Vysadit hypolipidemika, nebo snížit jejich dávku a znovu zkontrolovat jaterní testy za 4-6 týdnů. • Opatrné opětovné nasazení hypolipidemika lze zvážit po normalizaci ALT. • Pokud přetrvává zvýšení ALT, je třeba vyloučit jiné možné příčiny.
Jak často vyšetřovat CK u pacientů užívajících hypolipidemika? Před léčbou: • Před zahájením léčby. • Pokud je vstupní CK ≥ 4 × ULN, nezačínat léčbu a znovu zkontrolovat. Monitorace: • Rutinní monitorování CK není třeba • Vyšetřit CK, pokud se objeví svalové bolesti Myslet na možnost myopatie a zvýšení CK u rizikových nemocných jako jsou: senioři, pacienti se současnou léčbou vedoucí k lékovým interakcím, pacienti užívající více léků, pacienti s jaterním nebo renálním onemocněním nebo sportovci.
Co dělat, když se zvýší CK u pacienta užívajícího hypolipidemika? Když je CK ≥ 4 × ULN: • Pokud je CK > 10 × ULN, je třeba přerušit léčbu, zkontrolovat renální funkci a monitorovat hladinu CK každé 2 týdny. • Pokud je CK < 10 × ULN a nemocný je asymptomatický, je možno pokračovat v podávání hypolipidemik při monitoraci hladin CK 2 až 6 týdnů. • Pokud je CK < 10 × ULN a nemocný má obtíže, je třeba přerušit léčbu a monitorovat CK do její normalizace. Po normalizaci CK je možno zkusit nasadit nižší dávku statinu. • Zvážit možnost přechodného zvýšení CK z jiných důvodů jako např. cvičení. • Zvážit možnost myopatie, pokud přetrvává elevace CK. • Zvážit podávání kombinované léčby nebo jiného léku po poklesu CK. Když je CK < 4 × ULN: • Pokud nejsou svalové obtíže, pokračovat v léčbě statinem (nemocný by měl být poučen, aby ihned oznámil příp. obtíže; je třeba zkontrolovat CK). • Pokud jsou svalové bolesti, monitorovat pravidelně příznaky a hodnoty CK. • Pokud přetrvávají myalgie, přerušit léčbu statinem a obtíže znovu zhodnotit za 6 týdnů. Znovu přehodnotit indikaci k léčbě statinem. • Zvážit znovunasazení stejného, nebo jiného statinu. • Zvážit podávání nižší dávky statinu, nebo podávání obden, nebo jednou/dvakrát týdně, nebo podávání kombinované léčby.
U kterých pacientů testovat HbA1c nebo glykemii nalačno? • Pravidelné kontroly HbA1c by měly být zváženy u osob s vysokým rizikem rozvoje diabetu užívajících vysoce-intenzivní terapii statinem. • Monitorace lačné glykemie má být zvážena u starších osob, pacientů s metabolickým syndromem, obezitou a dalšími známkami inzulinové rezistence.
AKS – akutní koronární syndrom, ALT – alaninaminotransferáza, CK – kreatininkidáza, ULN – horní limit referenčního rozmezí, HbA1c – glykovaný hemoglobin

Proto se i verze doporučených postupů k managementu dyslipidemií 2019 k této otázce vyjadřuje ve zvláštním a nově zařazeném oddíle. Z originálního textu vybíráme tabulku shrnující klíčová fakta k tématu.

Tabulka 18: Klíčová fakta k nákladové efektivitě prevence KVO hypolipidemickou intervencí
Prevence KVO změnami životního stylu, léky nebo obojím je nákladově efektivní v mnoha scénářích, včetně populačních přístupů a akcí zaměřených na osoby se zvýšeným rizikem KVO.
Nákladová efektivita závisí na několika faktorech, včetně rizika KVO před léčbou a hladinách LDL-c, nákladech na léčbu a využívání preventivních strategií.
Intervence posilující prevenci KVO jsou nákladově efektivnější u jednotlivců a populací s vyšším rizikem KVO.
Pro analýzy nákladové efektivnosti jsou důležité informace o dlouhodobé prognóze onemocnění a účinných léčbách. Posílení důkazů ke zpřesnění takových údajů se doporučuje.

Přestože tematika nákladové efektivnosti je velmi důležitá, připomeňme, že zhodnocení tohoto parametru vyžaduje (často chybějící) vstupní informace o dlouhodobé prognóze onemocnění v různých stádiích vývoje a také data o dlouhodobém efektu terapií. Modelování používané pro analýzy nákladové efektivnosti je náročné a často se dynamicky mění v souvislosti se změnami cen i dalších údajů tvořících vstupy takových analýz. Zásadně nelze přenášet výsledky nákladových analýz z prostředí jednoho zdravotního systému do jiného; vždy musíme pracovat s regionálně specifickými daty.

Adherence k režimovým i farmakoterapeutickým postupům

V poslední kapitole doporučení pro management dyslipidemií ESC/EAS 2019 najedeme stať věnovanou adherenci. S ohledem na fakt, že hypolipidemické intervence patří mezi preventivní strategie, jejichž efekt lze hodnotit s odstupem (někdy i desítek) let, představuje adherence v této oblasti jeden ze zásadních faktorů, jimž je třeba věnovat pozornost v každodenní praxi.

Tabulka 19 shrnuje nejdůležitější body týkající se adherence.

Tabulka 19: Nejdůležitější pravidla pro zvýšení adherence
1. Prozkoumejte motivaci a identifikujte ambivalenci. Zvažte klady a zápory změny, posuďte a posilujte soběstačnost a sebedůvěru; vyhněte se kruhovým diskusím.
2. Nabídněte podporu a navažte vztah s pacientem a jeho/její rodinou.
3. Zapojte partnera, ostatní členy domácnosti nebo pečovatele, kteří mohou ovlivňovat životní styl pacienta.
4. Použijte metodu OARS (otevřené otázky, potvrzení, reflektivní poslech, shrnutí při diskusi o změnách chování (www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf)).
5. Přizpůsobte rady individuální kultuře pacienta, jeho zvyklostem a situaci.
6. Použijte nastavení cílů metodou SMART (vyjednat cíle změn, které jsou specifické, měřitelné, dosažitelné, realistické a termínované). Sledujte dosahování cílů a zaznamenejte pokrok na sdíleném záznamu.

Je jisté, že důraz na dosažení dobré a dlouhodobé adherence nemocných k léčebným opatřením zásadním způsobem ovlivňuje efektivitu léčby i prognózu nemocných.

Shrnutí hlavních myšlenek doporučení pro management DLP ESC/EAS verze 2019

1. Cholesterol a riziko. Prospektivní studie, randomizované studie a mendeliánské randomizační studie ukázaly,

že vysoká hladina LDL-c je příčinou ASKVO. V celém rozsahu koncentrací LDL-c platí princip „čím níže, tím lépe“, přinejmenším do úrovně 1 mmol/l. Snížení rizika ASKVO dosažitelné redukcí LDL-c (např. statinem, ezetimibem nebo inhibitory PCSK9) závisí na absolutním snížení LDL-c, přičemž každá redukce o 1 mmol/l odpovídá poklesu rizika ASKVO asi o pětinu.

2. Inhibitory PCSK9. Velké studie ukázaly, že inhibitory PCSK9 dále snižují riziko ASKVO, pokud jsou přidávány k terapii založené na statinu. Jejich použití zatím zůstává omezeno na ty v nejvyšším riziku ASKVO.

3. Použití zobrazovacích metod pro stratifikaci rizika. Stanovení kalciového skóre koronárních tepen (CAC skóre) pomocí CT může být užitečné při rozhodování o léčbě u nemocných ve středním riziku ASKVO. Výsledek CAC skóre může být užitečný při diskusi s pacientem, který nedosahuje cílové hodnoty LDL-c při režimových opatřeních a je zvažována farmakologická léčba. Podobně lze využít dokumentaci jednoznačného aterosklerotického plátu při ultrazvukovém vyšetření karotid nebo femorálních tepen.

4. Použití apolipoproteinu B při stratifikaci rizika. Apolipoprotein B může být lepším ukazatelem expozice jednotlivce aterogenním lipoproteinům, a proto může být jeho použití zvláště užitečné při posuzování rizika u osob, kde měření LDL-c vede k podcenění tohoto rizika (osoby s vysokými TG, DM, obezitou nebo velmi nízkou koncentrací LDL-c).

5. Použití lipoproteinu (a) při stratifikaci rizika. Jednorázové stanovení Lp (a) může pomoci identifikovat osoby s velmi vysokou koncentrací Lp (a), které mohou mít značné celoživotní riziko ASKVO. Může být také nápomocný při další stratifikaci rizika u pacientů s vysokým rizikem ASKVO, u pacientů s předčasnou manifestací ASKVO v rodinné anamnéze, a napomoci určit léčebné strategie u osob, u nichž se odhad rizika pohybuje na rozhraní rizikových kategorií.

6. Zpřísnění léčebných cílů. Základním požadavkem u pacientů s nejvyšším rizikem zůstává co největší možné snížení LDL-c. Cílem těchto doporučení je podpořit tento požadavek nastavením minimálního procentního snížení LDL-c (50 %) a současně absolutního cíle léčby LDL-c < 1,4 mmol u velmi vysoce rizikových a LDL-c < 1,8 mmol/l u vysoce rizikových. Je doporučeno, aby pacienti s familiární hypercholesterolemií a manifestním ASKVO nebo aspoň jedním dalším rizikovým faktorem byli léčeni jako velmi vysoce riziková a ostatní nemocní s FH jako vysoce riziková.

7. Léčba pacientů po prodělaném AKS. Nové randomizované klinické studie podporují strategii intenzifikace terapie snižující LDL-c u velmi vysoce rizikových pacientů s AKS (akutní infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Není-li dosaženo cílové hodnoty LDL-c po 4–6 týdnech léčby nejvyšší tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem, je vhodné přidat inhibitor PCSK9.

8. Bezpečnost nízkých koncentrací LDL cholesterolu. Nejsou známy žádné nepříznivé účinky velmi nízkých koncentrací LDL-c (např. < 1 mmol/l).

9. Management statinové „intolerance“. Zatímco statiny zřídka způsobí vážné poškození svalů (myopatie nebo rabdomyolýza), veřejnost (laickou i odbornou) znepokojuje, že statiny mohou způsobit méně závažné svalové příznaky. S touto statinovou intolerancí a pseudointolerancí (symptomy s léčbou statiny nemají vůbec příčinnou souvislost) se setká řada lékařů v terénu a je obtížné řešitelná.

Randomizované studie srovnávající statin zaslepeně s placebem velmi přesvědčivě ukázaly, že skutečná nesnášenlivost statinů je vzácná, a že většinou je možné nějakou formu terapie statiny podávat (např. jiný statin, upravená dávka, alternativní dávkování).

10. Léčba statiny u osob vyššího věku. Metaanalýzy randomizovaných studií ukázaly, že účinky léčby statiny jsou determinovány absolutní dosaženou redukcí LDL-c a mírou rizika ASKVO před zahájením léčby. Důležité je,

že tyto účinky jsou nezávislé na ostatních rizikových faktorech včetně věku. Z toho vyplývá, že terapie statiny u seniorů má vycházet ze stejných principů a být vedena stejně, jako u mladších. Zvláštní pozornost vyžaduje zhodnocení celkového zdravotního stavu a možných lékových interakcí. Méně dat máme pro léčbu statiny u osob starších 75 let, zejména v primární prevenci. U populace seniorů se obecně doporučuje zahajování terapie nižšími dávkami a jejich titrací k dosažení cílových hodnot LDL-c.

LITERATURA

1. 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. 2019 Aug 31. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer J et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016, 37(39): 2999-3058.
3. Vrablík M, Piňha J, Blaha V et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. AtheroRev 2017; 2(3): 185–193.
4. Soška V, Franková J, Friedecký B et al. Společné stanovisko českých odborných společností ke konsenzu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. AtheroRev 2017; 2(1): 33-39.
5. Česka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9 inhibitorů. Vnitř Lék 2018; 64(12): 1131–1136.
6. Soška V, Vrablík M, Blaha V et al. Indikace PCSK9 inhibitorů v nové léčbě hypercholesterolemie v zorném poli ČSAT. Hypertenze a KV prevence 2016, 1, 33-35.
7. Vrablík M, Česka R, Blaha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. Hypertenze a KV prevence 2015, 2: 59-61.
8. Urbanová Z, Freiburger T, Šamánek M et al. Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolemí. Hypertenze a KV prevence 2016, 1: 36-38.
9. Piňha J, Štulc T, Janota T, Hricák V. Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem. Interv Akut Kardiol 2012; 11(2): 89–90.
10. Ošťádal P, Táborský M, Linhart A et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. Cor et Vasa 2019, 61(5) v tisku.
11. Koskinas KC, et al. JACC. [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>.

Rezistentní hypertenze: detekce, vyšetření a léčba: Vědecké stanovisko American Heart Association

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

V uplynulých dvou letech bylo publikováno několik doporučení a stanovisek týkajících se diagnózy a léčby arteriální hypertenze. Kromě „velkých“ doporučení jak amerických, která byla publikována v roce 2017 (1), tak evropských z roku 2018 (2), bylo publikováno na podzim 2018 stanovisko *American Heart Association* zaměřené na rezistentní hypertenzi (RH) (3). Nejedná se o doporučení, neboť většina doporučených postupů je zde založena jen na malých studiích nebo na shodě expertů, ne však na velkých randomizovaných studiích. První stanovisko zaměřené na rezistentní hypertenzi bylo publikováno v roce 2008 a za 10 let byla tedy publikována nová verze. Jedním z nejdůležitějších důvodů pro vydání nového stanoviska byla změna definice arteriální hypertenze v amerických doporučeních: cílový krevní tlak (TK) byl snížen ze 140/90 mm Hg na 130/80 mm Hg. Vlastní definice RH ale zůstala: nemožnost dosažení cílového TK navzdory použití 3 antihypertenziv v racionální kombinaci (inhibitor systému renin angiotensin aldosteron (inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu nebo sartan, nikdy ne dohromady!) + dlouhodobě působící blokátor kalciového kanálu + diuretikum) v maximální dávce nebo v nejvyšší tolerované dávce. Za kontrolovanou RH pak můžeme označit ty stavy, kdy se nám použitím nejméně 4 antihypertenziv daří snížit TK pod stanovené cílové hodnoty.

Epidemiologické studie ze Spojených států ukazují, že prevalence RH díky přísnější definici hypertenze stoupla o 2 % – ze 17,7 % na 19,7 %. Nevýhodou této studie i jiných je, že u nich nemáme jistotu, že se vždy jednalo o skutečnou RH. Pro splnění definice RH (= vyloučení pseudorezistence) je totiž nutné splnit 3 (4) základní podmínky:

- 1) zda byly naměřené hodnoty TK získány správným způsobem, neboť nesprávné měření TK může hodnoty TK nadhodnocovat [nedávno bylo publikováno americké doporučení na měření TK (4)]. Americká doporučení pro měření TK dávají větší důraz na automatické měření TK než evropská doporučení.
- 2) zda není přítomný fenomén bílého pláště. Dle španělského registru ambulantního monitorování TK může mít více než třetina pacientů s RH dle klinického měření přítomný fenomén bílého pláště (5).
- 3) zda pacienti dodržují námi navržený léčebný režim. Od zveřejnění prvního stanoviska v roce 2008 bylo publikováno několik prací, které se věnovaly stanovení adherence k léčbě pomocí stanovení hladin léků v krvi nebo v moči. Tyto práce ukázaly, že nízká adherence je mezi pacienty s RH velmi častá – jedná se až o polovinu pacientů, kteří buď neberou některé léky, nebo je neužívají vůbec. Dokonce ukázaly, že zjištěné nonadherence a jí následná intervence může vést ke zlepšení kontroly hypertenze (6).
- 4) zda je pacient vůbec správně léčen. I to je velmi častá příčina léčebného neúspěchu. V tomto případě může stačit prostá úprava léčby. Bohužel se ale jedná o velmi častou příčinu nedosažení cílových hodnot TK (3).

Stejně jako v roce 2008, i nyní je zdůrazňována nutnost pátrání po užívání substancí, které mohou zvyšovat TK. K těm nejčastěji užívaným patří nesteroidní analgetika a perorální antikoncepce včetně hormonální substituční terapie. Zaměřit bychom se měli i na jiné ovlivnitelné faktory jako je přísun Na⁺, obezitu nebo fyzickou aktivitu. Bohužel prevalence obezity v populaci, především u mužů

Tabulka 1: Specifické klinické stavy spojené s rezistencí k terapii

Stav spojený s rezistencí k léčbě	Návrh opatření
Otoky	Thiazid→chlorthalidon→furosemid
Zvýšená srdeční frekvence	Betablokátor; verapamil (diltazem)*
Nízký renin a aldosteron	Dieta s nízkým obsahem Na ⁺ , amilorid
Nízký renin a spíše vyšší aldosteron	Spironolakton
Může rozdělení medikace přispět ke zlepšení kontroly TK?	Zhodnocení průběh TK dle domácího a ambulantního monitorování TK
Otazná adherence k medikaci	Přímé či nepřímé metody ke zjištění adherence k medikaci; pokud je zjištěna, byť jen parciální nonadherence, vhodné důkladné probrání jejího problému s pacientem, případně s rodinou
Reakce TK na medikaci	Zjištění efektu potavy na hodnoty TK, trvání a rozsahu poklesu TK po medikaci, vztah TK k vedlejším účinkům pomocí mimoklinického měření TK
Poruchy dýchání ve spánku; výrazná anxieta spojená s vysoce kolísavou hypertenzí	Vhodná neléková opatření současně nebo nezávisle na medikamentózní terapii
* Nikdy nedávat současně TK – krevní tlak	

stále narůstá. Dalším faktorem, který může přispívat k horší kontrole hypertenze, je špatná kvalita nebo nedostatečná délka spánku. Nejedná se jen o syndrom spánkové apnoe, ale také o jiné poruchy, které jsou spojené s horším spánkem, jako je např. syndrom neklidných nohou nebo insomnie z jiných příčin. Jistým návodem, jak postupovat dle určitých klinických situací, mohou být příklady uvedené v *Tabulce 1*.

Vlastní vyšetřování případné sekundární etiologie RH zůstalo prakticky stejné ve srovnání s rokem 2008. S jistými novinkami se však můžeme setkat v léčebné části. V nefarmakologických opatřeních je to kromě významu diety a zdravého pohybu zdůraznění role dostatečného spánku – je doporučována délka spánku minimálně 6 hodin. Mezi nefarmakologická opatření můžeme řadit i léčbu obstrukční spánkové apnoe pomocí kontinuálního přetlaku. I nyní autoři přiznávají, že efekt léčby obstrukční spánkové apnoe na hodnoty TK je spíše malý. To samé pak platí obecně i pro intervence pro stenózu renální tepny, zvláště u starších pacientů.

Z medikamentózních opatření je to na prvním místě podávání správného diuretika v trojkombinaci – jsou upřed-

nostňována na základě posledních dat thiazidům podobná diuretika jako je indapamid nebo chlorthalidon. Jako lék 4. volby je stejně jako v evropských doporučeních navržen blokátor mineralokortikoidního receptoru – spironolakton. Podobně je tomu i s betablokátozem a alfablokátorem jako léků 5.–6. volby. Centrálně působící lék – clonidin je doporučován jen jako alternativa k betablokátoru (na rozdíl od evropských doporučení, kde centrálně působící léky nenajdeme vůbec). Jako léky poslední volby jsou pak doporučovány hydralazin a monoxidil, tedy léky, které u nás nejsou dostupné (minoxidil je dostupný alespoň jako magistraliter).

Rezistentní hypertenze zůstává nadále velmi závažným klinickým problémem. Oproti jiným situacím v tomto případě musíme postupovat spíše jen na základě zkušeností a doporučení expertů. Nejdůležitějším krokem nadále zůstává zjištění, zda se u jednotlivého pacienta vůbec o RH jedná. Stejně tak je důležité zjistit, zda nejsou přítomné znaky možné sekundární hypertenze. Její specifická léčba, především u primárního hyperaldosteronismu, může v některých případech vést k zásadnímu obratu v léčbě hypertenze.

LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72:e53-e90.
4. Muntner P, Shimbo D, Carey RM et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2019;73:e35-e66.
5. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.
6. Gupta P, Patel P, Strauch B et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension* 2017;70:1042-1048.

Není thiazid, jako thiazid: proč při léčbě hypertenze preferenčně volíme thiazidům podobná diuretika?

MUDr. Zuzana Krátká, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Úvod

U většiny forem hypertenze se považuje retence sodíku a zvýšení extracelulárního objemu za jeden z hlavních patofyziologických mechanismů rozvoje vysokého krevního tlaku. Proto diuretická terapie, která zvýší natriurézu, může přinášet benefit velkému množství pacientů snížením jejich morbiditu a mortality. (1)

Historicky byly thiazidová a thiazidům podobná diuretika řazena do jedné skupiny, protože účinkují na stejný segment distálního tubulu nefronu. Tradičně se předpokládá, že mají podobné účinky na snížení krevního tlaku, ale jak ukazuje *Tabulka 1*, jsou mezi nimi významné rozdíly v trvání účinku, účinnosti a odpovědi na dávku. Pojem thiazidová diuretika by měl být používán jen pro diuretika s bicyklickým benzothiadiazinovým jádrem (hydrochlorothiazid) a pro diuretika, která také účinkují v distálním tubulu, ale nemají bicyklické benzothiadiazinové jádro (jako je indapamid a chlorthalidon) by se měl používat název thiazidům podobná diuretika. (1)

Tabulka 1: upraveno dle (1)			
	Hydrochlorothiazid	Chlorthalidon	Indapamid
Doba účinku	16–24 h	48–72 h	> 24 h
Ekvipotentní dávka	25 mg	12,5 mg	1,5 mg
Závislost krevního tlaku na zvyšování dávky	Ano	Různá data	Ne

Antihypertenzní účinek

Chlorthalidon a indapamid mají lepší antihypertenzní účinek v porovnání s hydrochlorothiazidem a snižují tak i výskyt kardiovaskulárních příhod a celkovou mortalitu. (2) Mají také výrazně delší dobu působení, než hydrochlorothiazid a jejich efekt na krevní tlak (TK) není závislý na dávce. Ve studii, ve které byly použity ekvipotentní dávky chlorthalidonu a hydrochlorothiazidu, byl TK v ambulanci po 8 týdnech léčby stejný v obou skupinách, ale při 24hodinovém a nočním měření systolického TK byl pokles větší u chlorthalidonu 25 mg než u hydrochlorothiazidu 50 mg (-12,4 versus -7,4 mm Hg, $p = 0,054$ pro 24h SBP a -13,5 versus -6,4 mm Hg, $p = 0,009$ pro noční SBP) (3). V další studii autoři prokázali, že nízká dávka chlorthalidonu (6,25 mg) snižovala krevní tlak během dne i během noci, zatímco hydrochlorothiazid (12,5 mg) snižoval krevní tlak pouze během dne. (4) G. Roush ve své meta-analýze

zdůrazňuje fakt, že doba účinku indapamidu je více než 24 hodin. Hydrochlorothiazid naproti tomu nemá efekt celých 24 hodin na regulaci krevního tlaku a z hlediska regulace tlaku v nočních hodinách, kdy jsou pacienti nejvíce ohroženi kardiovaskulárními příhodami, je 24hodinová účinnost žádoucí a důležitá (5, 6). Tato data podporují tvrzení, že thiazidové a thiazidům podobná diuretika mají rozdílné vlastnosti a neměla by být považována za homogenní třídu antihypertenziv.

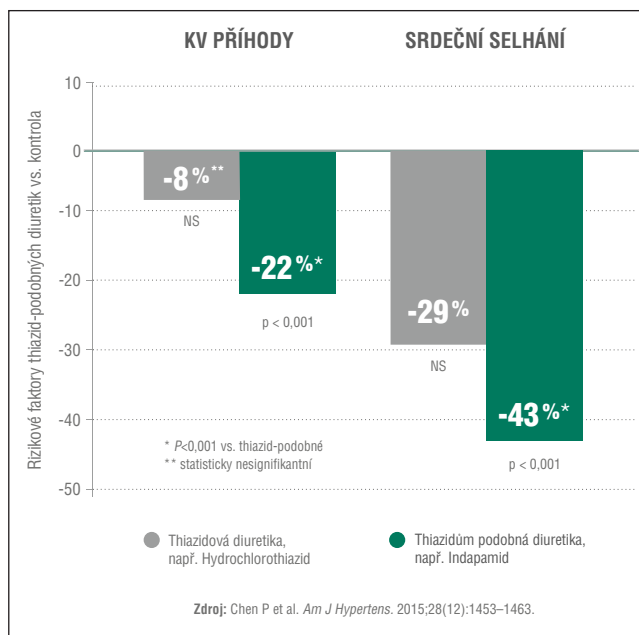
Snášenlivost

U všech 3 léků bylo prokázáno, že účinky na sérový draslík a metabolické parametry jsou závislé na dávce. (1) *Ambrosioni et al.* udávají, že při léčbě indapamidem s trvalým uvolňováním 1,5 mg a indapamidem s okamžitým uvolňováním 2,5 mg bylo zaznamenáno ekvivalentní snížení krevního tlaku, ale riziko hypokalemie ($K^+ < 3,4$ mmol/l) bylo o 62 % nižší při dávce indapamidu 1,5 mg. Dávka 1,5 mg indapamidu s prodlouženým uvolňováním byla také spojena s menším zvýšením kyseliny močové (34 oproti 51 μ mol/l) (7). Zde je pak, pro další snížení rizika hypokalemie, výhodné využít indapamid ve fixní kombinaci s bloádou RAAS. Weidmann v analýze 1 195 pacientů potvrdil, že indapamid s prodlouženým uvolňováním při dávce 1,5 mg má neutrální účinek na hladiny lipidů v séru, glykémii a neovlivňuje renální parametry. (8) Toto potvrdily i studie NESTOR a HYVET u starších pacientů a pacientů s diabetes mellitus 2. typu. (9, 10) Lipidy, glykémie nalačno a glykovaný hemoglobin zůstaly po celou dobu klinicky stabilní a nebyly pozorovány žádné rozdíly ve srovnání s enalapilem. Rozdíly mezi skupinami byly pozorovány pouze u kalémie a kyseliny močové. (11) Naproti tomu hydrochlorothiazid i chlorthalidon významněji ovlivňují laboratorní parametry (*Tabulka 2*). (1)

Tabulka 2: Laboratorní parametry [upraveno dle (1)]			
Laboratorní parametry	Hydrochlorothiazid	Chlorthalidon	Indapamid
kalémie	snížení +	snížení ++	snížení
glykémie	zvýšení	zvýšení	neutrální
lipidogram	zvýšení	různá data	neutrální
kyselina močová	zvýšení	zvýšení +	zvýšení +
renální funkce	snížení	snížení	neutrální

Vliv na mortalitu

Další rozdíl mezi thiazidy a thiazidům podobnými diuretiky je i ve snížení mortality, léčba diuretiky podobnými thiazidům, ale ne thiazidy, vedla ve srovnání s placebem k signifikantnímu snížení mortality ze všech příčin. (12) Heterogenitu těchto diuretik ilustruje i nedávno publikovaná metaanalýza (12 studií, $n = 1005$), která ukazuje, že léčba chlorthalidonem, indapamidem a draslík šetřícími diuretiky, ale nikoli hydrochlorothiazidem, byla spojena s regresi hypertrofie levé komory ve srovnání s RAAS inhibitory. (13) Ve studii s pacienty s diabetes mellitus se ukázalo, že indapamid byl spojen s významnějším zlepšením endoteliální a arteriální funkce a se zlepšením funkce levé komory v porovnání s hydrochlorothiazidem. (14) Z metaanalýzy 19 intervenčních studií, která porovnávala kardioprotektivní účinek thiazidových a thiazidům podobných diuretik vyplynulo, že thiazidům podobná diuretika mají větší kardiovaskulární benefit oproti diuretikům thiazidovým (Obr. 1) (15). Použití thiazidům podobných diuretik podporuje i nedávno publikovaná studie z Dánska, která naznačuje, že dlouhodobé užívání hydrochlorothiazidu (> 10 let) a jeho vysokých kumulativních dávek (> 50 g) je spojeno se zvýšeným rizikem nemelanomových nádorů kůže. Předpokládaný mechanismus je fotosenzibilizující efekt hydrochlorothiazidu. (16, 17) Proto převedení pacientů na léčbu chlorthalidonem nebo indapamidem může být vhodnou volbou u pacientů s vysokým rizikem rozvoje rakoviny kůže.



Obr. 1: Vliv léčby thiazidovými a thiazidům podobnými diuretiky na kardiovaskulární příhody. [Upraveno dle (15)]

Guidelines

Různá světová doporučení pro léčbu hypertenze uvádějí diuretika (thiazidové nebo thiazidům podobné) jako lék 1. linie terapie stejně jako blokátory kalciových receptorů a blokátory RAAS. (18–23) V českých guidelines pro léčbu hypertenze z roku 2017 jsou thiazidové a thiazidům podobná diuretika řazena mezi základní antihypertenziva, ale jsou doporučována spíše do kombinací terapie než do monoterapie. (24) Většina doporučení upřednostňuje dlouhodobě působící thiazidům podobná diuretika (chlorthalidon,

indapamid) před thiazidovými diuretiky (hydrochlorothiazid). (18, 20, 22, 24) Výhody léčby thiazidům podobnými diuretiky jsou hlavně v delší době účinku a schopnosti nejenom snížit krevní tlak ale i celkové kardiovaskulární riziko. Americká doporučení z roku 2017 doporučují vyměnit hydrochlorothiazid za indapamid nebo chlorthalidon u pacientů s rezistentní hypertenzí z důvodu prokázaného snížení kardiovaskulárního rizika. Ze stejného důvodu se má dávat přednost thiazidům podobným diuretikům (chlorthalidon a indapamid) u pacientů s hypertenzí a diabetem. (22)

Kdy je vhodné použít thiazidům podobná diuretika?

Data z meta-analýz naznačují, že kromě toho, že jsou diuretika prospěšná v obecné populaci s arteriální hypertenzí, mohou být diuretika zvláště vhodná pro určité skupiny pacientů, jako jsou pacienti s diabetem, starší nemocní, pacienti afrického původu, pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody nebo s nízkoreninovou hypertenzí, pacienti se srdečním selháním, izolovanou systolickou hypertenzí nebo rezistentní hypertenzí. (18–24)

Hypertenze a diabetes mellitus

Pacientům s hypertenzí a diabetes mellitus je jako léčba 1. volby doporučována terapie inhibitory RAAS. Tito pacienti jsou však náchylní k retenci tekutin a mají vyšší riziko rozvoje srdečního selhání nebo poškození renálních funkcí, a proto by pravděpodobně navzdory potenciálnímu účinku některých diuretik na metabolické parametry z této léčby profitovali. (1) Doporučení odborných společností se v tomto mírně liší. Americká společnost pro diabetologii a Kanadská společnost pro hypertenzi doporučují léčbu diuretiky a inhibitory RAAS ve stejné míře, ale při proteinurii nebo mikroalbuminurii dávají přednost inhibitorům RAAS. (20, 25) Na druhou stranu nejnovější doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESC/ESH) doporučují zahájení terapie kombinací inhibitoru RAAS a diuretikem (nebo blokátorem kalciových kanálů). (23) Tato doporučení podporují výsledky studie NESTOR, která porovnává léčbu indapamidem s prodlouženým uvolňováním a enalaprilu u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu s mikroalbuminurií. (10) Studie ukazuje, že léčba diuretiky má stejný efekt jako léčba ACE inhibitory. Účinky na mikroalbuminurii (poměr albuminu v moči a kreatininu v moči) byly stejné, a proto zpochybňovaly dosavadní doporučení, že by inhibitory RAAS měly být preferovanou léčbou v přítomnosti mikroalbuminurie. (20, 26) I údaje z několika nedávných metaanalýz ukazují, že pokud se zaměříme na kardiovaskulární a renální cíle je léčba diuretiky u pacientů s diabetem a hypertenzí stejně účinná jako léčba jinými antihypertenzivy a její vysazení z důvodu nežádoucích účinků bylo obdobné jako u jiných skupin antihypertenziv. (27–29) V případě kombinací terapie studie ADVANCE potvrdila příznivý efekt, dobrou toleranci a snížení rizika závažných cévních příhod včetně smrti při podávání fixní kombinace perindoprilu a indapamidu pacientům s diabetem 2. typu. (30)

Starší nemocný

Starší pacienti (≥ 65 let) často užívají více léků a jsou vystaveni vyššímu riziku nežádoucích účinků. Bohužel jen málo studií srovnává různé třídy antihypertenziv u starší populace. Většina guidelines doporučuje u starších pacientů všechny

skupiny antihypertenziv ve stejné míře nebo se specificky nezabývá léčbou hypertenze u této populace. (18–20, 23) Na druhou stranu například Latinsko-americká společnost pro hypertenzi doporučuje diuretika jako preferovanou léčbu první linie na základě dat o účincích chlorthalidonu a indapamidu. (21) Preferování léčby chlorthalidonem a indapamidem u starších pacientů podporují 2 studie – placebem kontrolovaná studie SHEP (n = 4736) a studie HYVET (n = 3845). Studie SHEP porovnávala efekt chlorthalidonu a placeba. Chlorthalidon výrazně snižoval výskyt cévní mozkové příhody (CMP), kardiovaskulárních příhod i celkovou mortalitu, ale bohužel výskyt hypokalémie byl vyšší ve skupině léčené chlorthalidonem (3,9 % vs. 0,8 %) a snižoval výhody této léčby. (30, 31)

Závěr

V klinické praxi je tendence považovat všechny molekuly v terapeutické třídě za rovnocenné. Zde uváděná data podporují jasné rozlišení mezi thiazidy a thiazidům podobnými diuretiky. Indapamid a chlorthalidon se strukturálně i funkčně odlišují od hydrochlorothiazidu a celkově je poměr dlouhodobých rizik a přínosu thiazidových diuretik méně příznivý než přínos thiazidům podobných diuretik. V léčbě hypertenze bychom měli dávat přednost déle působícím thiazidům podobným diuretikům (chlorthalidon a indapamid) a neměli bychom zapomínat, že nežádoucí účinky těchto léků (hypokalémie, hyperurikémie, hyponatrémie) jsou závislé na dávce. Volíme proto nízké dávky těchto diuretik a nejlépe v kombinaci s inhibitory RAAS.

LITERATURA

- Burnier, M., G. Bakris, and B. Williams, *Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic?* *J Hypertens*, 2019. 37(8): p. 1574-1586.
- Kaplan, N.M., *Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: a tale of tortoises and a hare*. *Hypertension*, 2011. 58(6): p. 994-5.
- Ernst, M.E., et al., *Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure*. *Hypertension*, 2006. 47(3): p. 352-8.
- Pareek, A.K., et al., *Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 67(4): p. 379-389.
- Roush, G.C. et al., *Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone Antihypertensive and Metabolic Effects* *Hypertension* *AHA Journals*, 2015;65:1041-1046.
- Lacourcier, Y. et al., *Antihypertensive Effects of Amlodipine and Hydrochlorothiazide in Elderly Patients With Ambulatory Hypertension*, *AJH* 1995; 8:1154-1159.
- Ambrosioni, E., et al., *Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies*. *European study group*. *J Hypertens*, 1998. 16(11): p. 1677-84.
- Weidmann, P., *Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies*. *Drug Saf*, 2001. 24(15): p. 1155-65.
- Marre, M., et al., *Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study*. *J Hypertens*, 2004. 22(8): p. 1613-22.
- Beckett, N.S., et al., *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older*. *N Engl J Med*, 2008. 358(18): p. 1887-98.
- Puig, J.G., et al., *Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes*. *Am J Hypertens*, 2007. 20(1): p. 90-7.
- Olde Engberink, R.H., et al., *Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis*. *Hypertension*, 2015. 65(5): p. 1033-40.
- Roush, G.C., et al., *Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis*. *J Hypertens*, 2018. 36(6): p. 1247-1255.
- Vinereanu, D., 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(4): p. 446-56.
- Chen P et al., *Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis*. *American Journal of Hypertension*, 2015. 28(12):1453-1463.
- Pedersen, S.A., et al., *Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark*. *J Am Acad Dermatol*, 2018. 78(4): p. 673-681 e9.
- Pottgard, A., et al., *Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma*. *JAMA Intern Med*, 2018. 178(8): p. 1120-1122.
- NICE Guidance *Hypertension in adults: diagnosis and management*. 2011.
- Gabb, G.M., et al., *Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016*. *Med J Aust*, 2016. 205(2): p. 85-9.
- Leung, A.A., et al., *Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults*. *Can J Cardiol*, 2017. 33(5): p. 557-576.
- Task Force of the Latin American Society of, H., *Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America*. *J Hypertens*, 2017. 35(8): p. 1529-1545.
- Whelton, P.K., 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(6): p. 1269-1324.
- Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. *Eur Heart J*, 2018. 39(33): p. 3021-3104.
- Widimsky jr., J., Filipovsky, J., Ceral, J., Cifkova, R., Linhart, A., Monhart, V., Rosolova, H., Seidlerova Mlikova, J., Soucek, M., Spinar, J., Tesar, V., Vitovec, J., Zelinka, T., *Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017*. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, 2018. 7(Supplementum).
- de Boer, I.H., et al., *Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2017. 40(9): p. 1273-1284.
- Zhang, Y., et al., *Natriuresis and blood pressure reduction in hypertensive patients with diabetes mellitus: the NESTOR study*. *J Am Soc Hypertens*, 2015. 9(1): p. 21-8.
- Remonti, L.R., et al., *Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes-2016 meta-analysis of randomized trials*. *J Diabetes Complications*, 2016. 30(6): p. 1192-200.
- Thomopoulos, C., G. Parati, and A. Zanchetti, *Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials*. *J Hypertens*, 2017. 35(5): p. 922-944.
- Bangalore, S., et al., *Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *BMJ*, 2016. 352: p. i438.
- Patel, A., et al., *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2007. 370(9590): p. 829-40.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. *SHEP Cooperative Research Group*. *JAMA*, 1991. 265(24): p. 3255-64.
- Kostis, J.B., et al., *Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension*. *SHEP Cooperative Research Group*. *JAMA*, 1997. 278(3): p. 212-6.

Vaskulární věk a vaskulární paměť

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Centrum pro hypertenzi, I. interní klinika – kardiologická, LF UP a FN Olomouc

Souhrn:

Při stárnutí cév dochází k postupným změnám jejich struktury a funkce. Tento proces není neměnný, ale zásadním způsobem jej ovlivňuje životospráva a přítomnost modifikovatelných rizikových faktorů. Vaskulární stárnutí lze klinicky hodnotit měřením arteriální tuhosti, indexu kotník-paže nebo tloušťky intimy a média karotické tepny. Vaskulární věk pacienta je možné kalkulovat z projektu SCORE a udává, jaký věk by měl člověk se stejným vypočteným kardiovaskulárním rizikem, jehož rizikové faktory by byly všechny v normálním rozmezí. Pozitivně lze vaskulární věk ovlivnit režimovými opatřeními, hypolipidemickou léčbou statiny a také farmakoterapií hypertenze, zejména inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron. Dlouhodobé sledování pacientů v minulosti zařazených v klinických studiích s antihypertenzivy a hypolipidemiky svědčí pro existenci tzv. vaskulární paměti organismu, neboť příznivé účinky těchto intervencí na ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality přetrvávají ještě řadu let po ukončení těchto studií.

Věk a stárnutí

Stárnutí u lidí představuje hromadění změn v průběhu času, zahrnující fyzické, psychologické a sociální změny. Komplexní změny na molekulární a buněčné úrovni postupně vedou k narušení funkce tkání, orgánů i organismu jako celku.

Stárnutí je nejdůležitějším nemodifikovatelným rizikovým faktorem pro většinu lidských chorob a úmrtí po 28. roku věku. Z přibližně 150 000 lidí, kteří každý den zemřou na celém světě, asi dvě třetiny (cca 100 000 lidí denně) umírají na příčiny související s věkem, v industrializovaných zemích je tento poměr ještě vyšší a dosahuje 90 %.

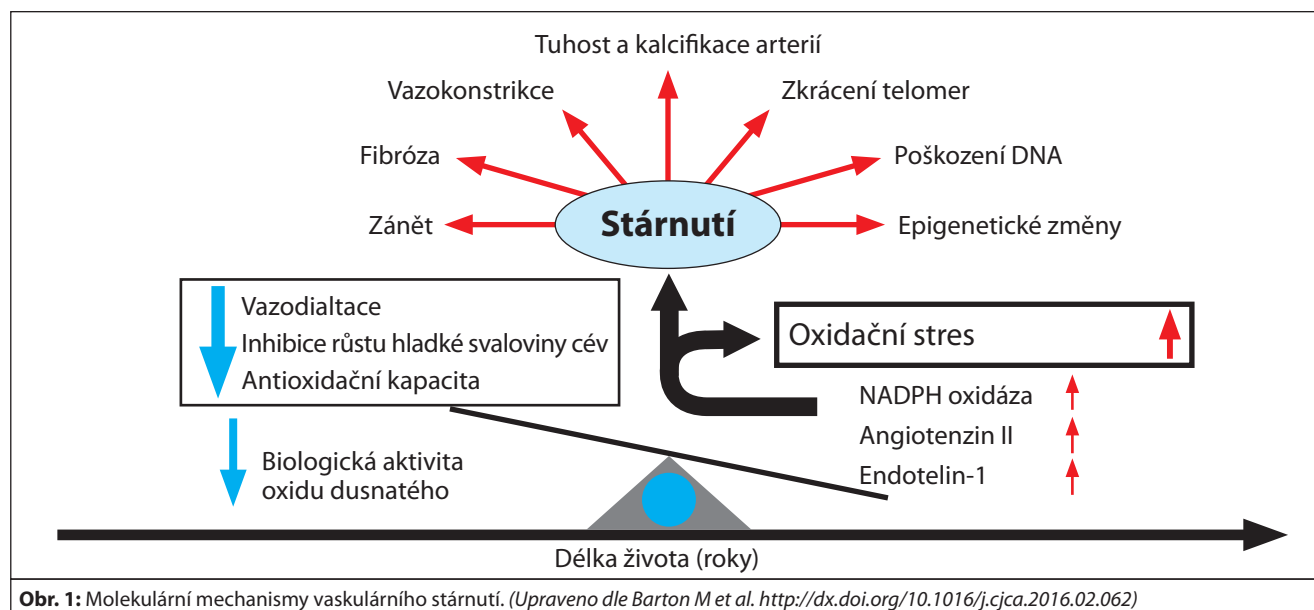
Evolučně a geneticky jsme byli naprogramováni k tomu být zdraví do doby reprodukce. Zlepšená hygiena, nutriční a zdravotní péče nám prodloužila život výrazně nad dobu danou evolucí (1). Průměrná délka života se v posledních 200 letech celosvětově postupně prodlužuje, v posledních dekádách

prodloužila zejména díky poklesu morbidity a mortality ve starším věku. V České republice v roce 1989 střední délka života mužů dosáhla 68,1 roku a u žen 75,4 roku, v roce 2018 vzrostla již na 76,0 roku u mužů a 81,8 roku u žen (2).

Stárnutí cév

Normální stárnutí cév je spojeno s postupnou změnou vaskulární struktury a funkce, což vede ke snižování poddajnosti tepen, nárůstu tuhosti a kalcifikaci stěny tepen, poklesu schopnosti endoteliem zprostředkované vazodilatace a fibrinolýzy, zvýšení arteriálního a pulzního tlaku a aktivaci sympatiky.

Mechanismy vedoucí ke stárnutí cév jsou znázorněny na Obr. 1. V průběhu života v cévách postupně začínají převažovat vazokonstrikční a zánětlivé faktory nad vazodilatačními. S narůstajícím věkem se postupně zvyšuje tvorba



tzv. modifikovatelných molekulárních mediátorů (MMM) – angiotensinu II, endothelinu-1 a vaskulární NADPH oxidázy (3). Výsledný oxidační stres urychluje proces cévního stárnutí prostřednictvím několika mechanismů, které zahrnují chronickou zánětlivou aktivaci, fibrózu cév, arteriální tuhnutí a kalcifikaci. Dochází také k molekulárním změnám – zkracování telomer DNA, poškození DNA a epigenetickým modifikacím genů vedoucím ke změnám ve funkcích kódovacích proteinů.

Proces vaskulárního stárnutí je velmi zásadně ovlivněn nepřítomností, nebo naopak přítomností či přetrváváním modifikovatelných rizikových faktorů. Kouření, přítomnost obezity, hypertenze, dyslipidémie, diabetu mellitu nebo např. chronického onemocnění ledvin tento proces výrazně urychluje. Terapeutické ovlivnění těchto rizikových faktorů, ať již farmakologicky nebo změnami životního stylu, může proces cévního stárnutí a aterosklerózy zpomalit, zastavit nebo dokonce částečně zvrátit.

Systém renin-angiotenzin-aldosteron a stárnutí cév

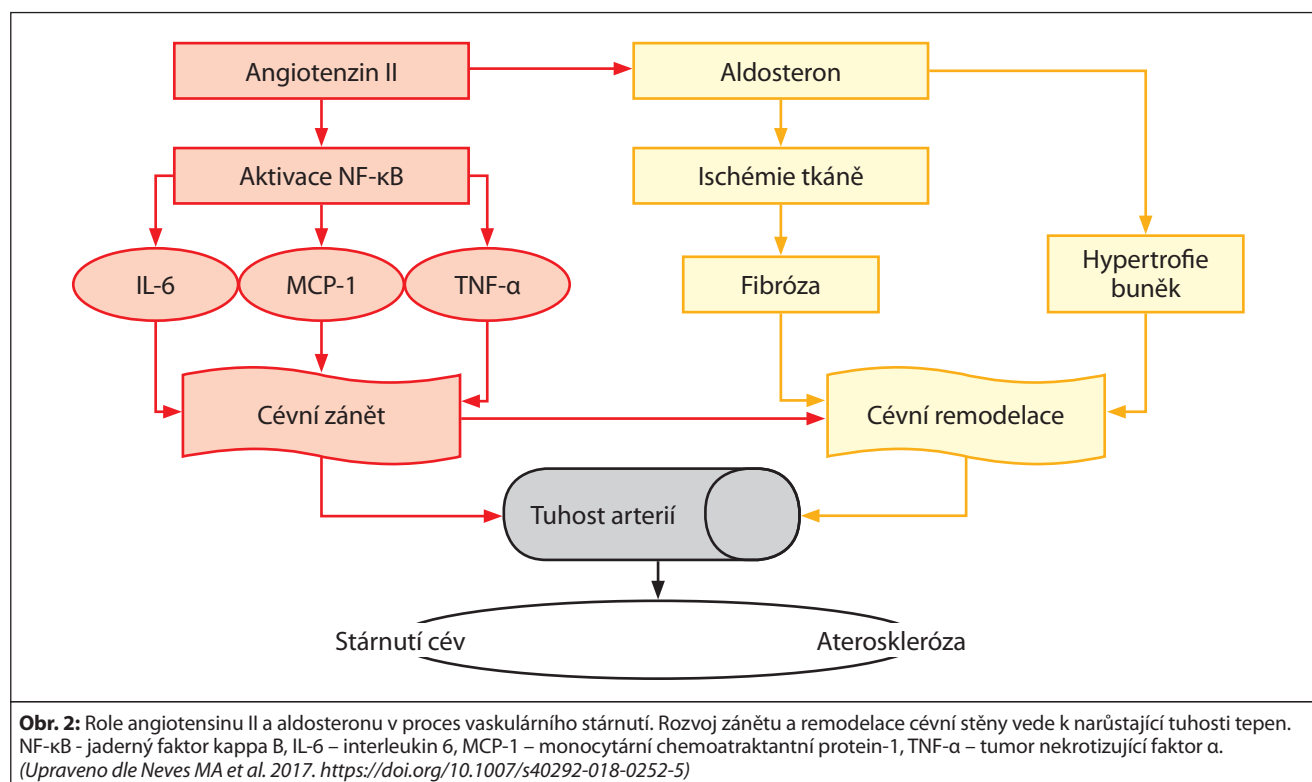
Systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je jeden z nejdůležitějších vazoaktivních systémů ve fyziologii regulace krevního tlaku, kardiovaskulárního systému a renální funkce. RAAS hraje také významnou roli v procesu vaskulárního stárnutí (4, 5).

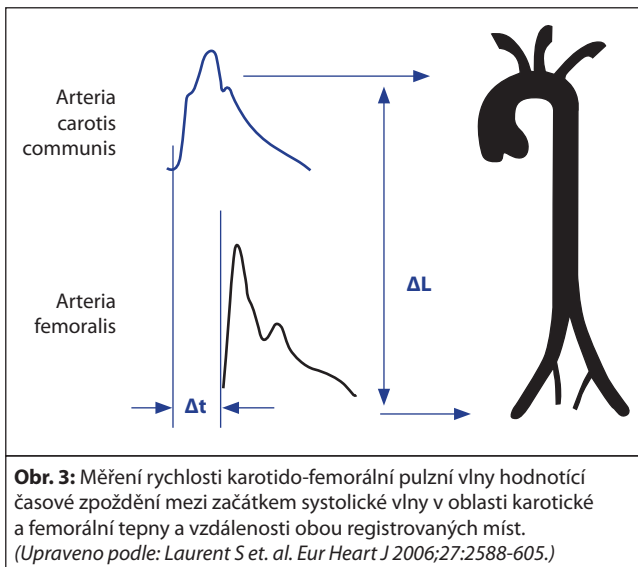
Angiotenzin II indukuje aktivaci jaderného faktoru kappa B (NF-κB), expresi interleukinu 6 (IL-6), monocytního chemoatraktantního proteinu-1 (MCP-1) a tumor necrosis faktoru α (TNF-α) v monocitech a hraje významnou roli v iniciaci a progresi zánětu a aterogeneze. Zvýšená koncentrace angiotenzinu II ve stáří také zvýšením aktivity NADPH oxidázy zvyšuje produkci reaktivních forem kyslíku a přispívá k vyššímu oxidačnímu stresu. Prozápálivé a profibrotické účinky aldosteronu přispívají k rozvoji tkáňové ischemie a fibrózy orgánů a ve spojení makrofágy indukují myokardiální fibrózu a remodelaci cév (Obr. 2). (4)

Jak lze vaskulární věk klinicky hodnotit?

Vaskulární stárnutí může být neinvazivně hodnoceno měřením arteriální tuhosti (na základě karoticko-femorální nebo pažně-kotníkové rychlosti pulzní vlny), indexu kotník-paže (ABI, ankle-brachial index), tloušťky intimy a média karotické tepny (IMT), centrálního aortálního tlaku a endoteliální funkce (průtokem zprostředkovanou dilatací nebo endoteliální tonometrií periferní tepny) (6). V běžné klinické praxi se uplatňují první tři jmenované metody, jejichž používání je kardiologickými guidelines doporučováno v primární i sekundární prevenci ve třídě IIa (úroveň důkazů A), ostatní uvedené metody jsou zatím považovány spíše za výzkumné (třídy IIb nebo III).

Stárnutí stěny velké tepny je charakterizováno postupným snižováním obsahu elastinu, souběžně se zvyšováním množství kolagenu a změnami mezibuněčné matrix vedou ke zvýšené tuhosti tepny. Toho je využíváno při měření karotidofemorální **rychlosti pulzní vlny** (PWV, pulse wave velocity), která je v současnosti považována za zlatý standard v měření tuhosti tepen (6). Jelikož tužší cévní stěna vede pulzní vlnu rychleji, PWV > 10 m/s je považována za patologickou a je také nezávislým prediktorem KV příhod u hypertoniků. V praxi se provádí měření vzdálenosti mezi místem bifurkace karotických tepen a femorální tepnou v třísle (násobené koeficientem 0,8), a dále časového zpoždění mezi začátkem pulzní vlny v karotické tepně a femorální tepně (viz Obr. 3). Tradičně se k tomuto účelu používaly přístroje s tlakovými čidly (např. přístroje Sphygmocor, Complior) nebo manžetové přístroje (brachial-anklePWV–OmronVP1000, cardio-anklePWV–CAVI–Vasera). Širší rozšíření měření PWV v praxi by mohly přinést metody využívající běžnou cévní ultrazvukovou sondu s cyklováním pomocí EKG (čas od vrcholu kmitu R k začátku dopplerovského toku v tepně), jejichž první výsledky jsou velmi slibné.

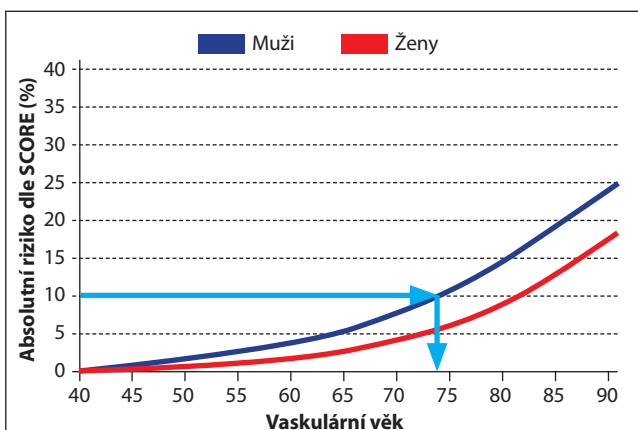




Řada studií i metanalýz prokázala, že aortální tuhost je nezávislým prediktorem celkové i kardiovaskulární (KV) mortality, koronárních příhod i CMP. Vysoká rychlost pulzní vlny tedy představuje poškození cílového orgánu. Výhodou stanovení aortální tuhosti je, že integruje kumulativní poškození aortální stěny KV rizikovými faktory za dlouhé období, zatímco jednotlivé rizikové faktory, jako je krevní tlak, glykémie a hladiny lipidů, v průběhu času kolísají a jejich aktuální hodnoty nemusí odrážet skutečný rozsah cévního poškození.

Ztlustění stěny karotidy (zvýšení tloušťky intimy a medie, tzv. intima-media thickness (IMT) > 0,9 mm při měření ultrazvukem je preklinickým projevem aterosklerózy a je podobně jako přítomnost aterosklerotického plátu asociováno se zvýšeným výskytem CMP i infarktu myokardu. V současnosti je preferováno jeho hodnocení semiautomatickým softwarem na úseku tepny dlouhém 1 cm. Za aterosklerotický plát jsou dle mezinárodního konsensu považována místa, kde je cévní stěna širší > 1,5 mm, zužuje lumen o > 0,5 mm nebo se IMT oproti okolním místům rozšiřuje o > 50 % (7).

Ultrazvukové vyšetření karotid a vyšetření PWW je vhodné provádět zejména u asymptomatických osob se středně vysokým KV rizikem, protože nám řadu pacientů umožní překlasifikovat do vyšších kategorií rizika.



Index kotník-paže (ankle-brachial index, ABI) je definován jako poměr systolického TK naměřeného na kotníku k systolickému tlaku na paži (vyšší naměřená hodnota z měření TK na levé a pravé paži). Jeho nízká hodnota < 0,9 svědčí pro přítomnost hemodynamicky významné stenózy v tepnách dolních končetin a obecně pro pokročilou aterosklerózu, a signalizuje dvojnásobně zvýšené desetileté riziko KV příhod a úmrtí. Při výrazných kalcifikacích periferních tepen při pokročilé ischemické chorobě dolních končetin jsou tepny špatně stlačitelné, hodnota ABI > 1,4 je proto rovněž považována za patologickou a měla by být indikací k podrobnějšímu vyšetření periferních tepen (8). Krevní tlak na kotníku je doporučováno měřit pomocí rtuťového sphygmomanometru a kontinuálního dopplerovského vyšetření (tužkové sondy), ale v naší praxi většinou používáme poloautomatický oscilometrický tonometr nasazený na kotník s čidlem v manžetě umístěným za vnitřním kotníkem.

Výpočet vaskulárního věku pomocí projektu SCORE

Jelikož měření tuhosti tepen není v České republice v současnosti příliš rozšířeno, nabízí se pro využití v klinické praxi mnohem jednodušší výpočet vaskulárního rizika z tabulek SCORE.

Vaskulární věk dané osoby je definován jako věk, který by měl člověk se stejným vypočteným kardiovaskulárním rizikem, ale jehož rizikové faktory by byly všechny v normálním rozmezí, tj. s rizikem pouze kvůli věku a pohlaví (9). Zvažovanými rizikovými faktory jsou věk, pohlaví, kouření, hladina celkového cholesterolu, systolický krevní tlak a diabetes.

Máme-li např. 50letého pacienta, kuřáka, se systolickým tlakem 160 mm Hg a celkovým cholesterolem 7,0 mmol/l,

Ženy					Muži				
STK	Nekuřáčky	Kuřáčky	Věk		Nekuřáci	Kuřáci			
180	7678798182	8486878991	65		8082858790	919497100104			
160	7273747678	7981828486			7476788184	8487909396			
140	6869707273	7576777981			6870727578	7880838689			
120	6465666869	7072737576			6365677072	7274778083			
180	7071737476	7779808284	60		7375788083	8486899296			
160	6667697071	7374767779			6870727477	7780828589			
140	6364656667	6970717374			6365676972	7274767982			
120	5960616264	6566676970			5860626467	6669717376			
180	6465666869	7072737476	55		6769717376	7679818487			
160	6162636465	6668697072			6264666871	7073757881			
140	5758596062	6364656668			5759616366	6567707275			
120	5455565758	5960626364			5355575961	6163656770			
180	5859606162	6465666769	50		6062646669	6971737679			
160	5556575859	6061626465			5658606264	6466687073			
140	5253545556	5758596061			5254565760	5961636568			
120	4950515253	5455565758			4950525456	5557596163			
180	4646474849	5051525354	40		4749505254	5355575962			
160	4444454647	4748495051			4446474951	5052535557			
140	4142434444	4546474748			4143444647	4748505254			
120	3940414142	4343444546			3940414344	4445474850			

Obr. 5: Barevná tabulka cévního věku. Každý obdélník obsahuje číslo odpovídající vaskulárnímu věku a barvu odpovídající celkovému absolutnímu riziku fatálního kardiovaskulárního onemocnění podle projektu SCORE pro vysoce rizikové země. STK = systolický krevní tlak. (Upraveno dle: Cuende JI et al. European Heart Journal (2010) 31, 2351–2358. doi:10.1093/eurheartj/ehq205)

jeho 10leté riziko úmrtí dle tabulek SCORE je 10 %. Jeho vaskulární věk pak můžeme odečíst z Obr. 4, je roven 74 letům. Je možné jej také přímo odečíst z modifikovaných tabulek SCORE (Obr. 5). Tento pacient má tedy stejnou pravděpodobnost zemřít na KV příhodu jako zdravý 74letý člověk (10). Jinými slovy, pokud nezmění své návyky a rizikové faktory, mohl by ztratit 24 let kardiovaskulárního života.

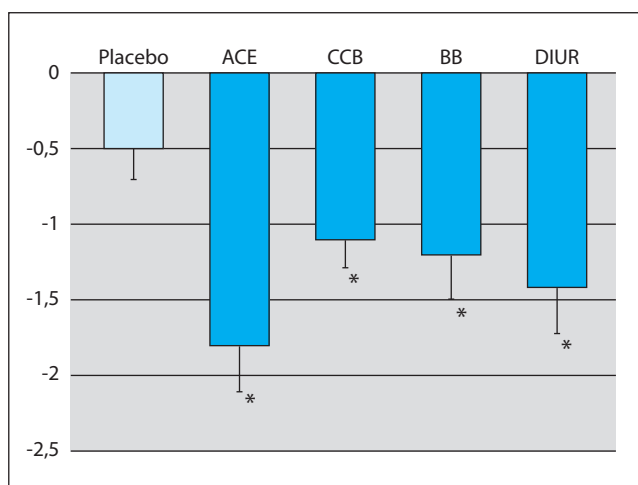
Jelikož jsou pacienti s KV rizikovými faktory zpravidla asymptomatictí, jejich adherence k lékům a režimovým či dietním opatřením bývá často nízká. Koncept vaskulárního věku je poměrně jednoduchý a pro pacienty srozumitelný, je výhodné jej proto používat k edukaci pacientů a potenciálnímu zlepšení jejich adherence k léčbě. Pro výše zmíněného pacienta nemusí být sdělení, že jeho riziko úmrtí na KV příhodu během následujících 10 let je 10 %, vůbec alarmující, protože stále má „90% šanci, že dané období přežije“. Sdělení, že jeho tepny jsou ve stavu jako u 74letého člověka, ačkoliv v občanském průkazu má věk 50 let, jej bude pravděpodobně k léčbě motivovat více.

V recentní randomizované studii zahrnující více než 3000 pacientů se potvrdilo, že pokud byli pacienti informováni o svém KV riziku nebo vaskulárním věku, došlo u nich po 12 měsících k výraznějšímu poklesu rizikových faktorů, než pokud o riziku informováni nebyli (11). Nejvýraznější zlepšení KV rizikových faktorů bylo pozorováno u skupiny, která byla informována o svém vaskulárním věku.

Jak můžeme ovlivnit vaskulární věk našich pacientů?

Recept se zdá být jednoduchý: nalézt, intervenovat a dobře kontrolovat všechny ovlivnitelné rizikové faktory...

Pro všechny věkové skupiny jsou zásadní změny životního stylu. Pacienti by měli v případě nadváhy či obezity redukovat svoji hmotnost a optimálně dosáhnout normální váhy, ať již prostou restrikcí kalorického příjmu, nebo středomořskou dietou. Měli by přestat kouřit a pravidelně cvičit, optimálně každodenně. Nadměrný přísun soli přispívá k nárůstu tuhosti tepen několika různými mechanismy (rozvoj hypertrofie cévní stěny, změny metabolismu kolagenu a produkce NO, aktivace sympatiku a RAAS) a měl by být rovněž omezen (3, 12).



Obr. 6: Změny rychlosti pulzních vln podle třídy hypertenzních léků v dlouhodobých studiích. $p < 0,05$ ve srovnání s placebem. ACEI, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu; BB, betablokátor; CCB, blokátor vápníkových kanálů; DIUR, diuretikum. (Upraveno dle Ong KT et al. *Journal of Hypertension* 2011, 29:1034–1042.)

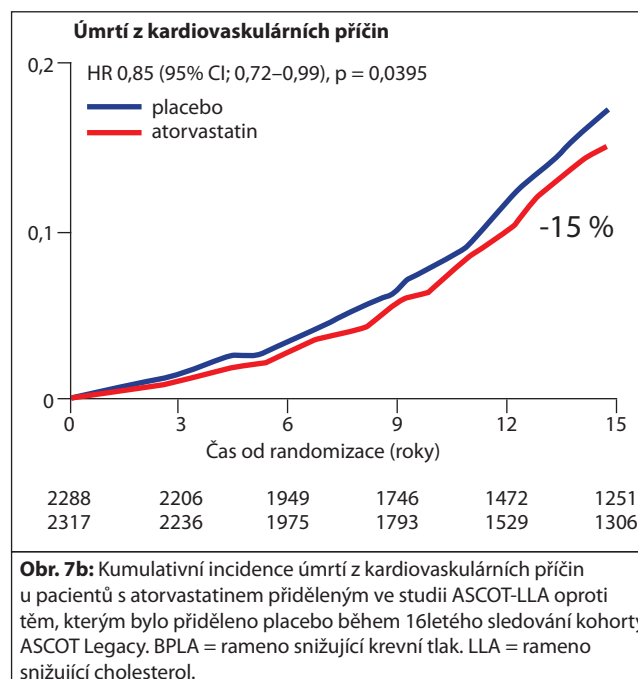
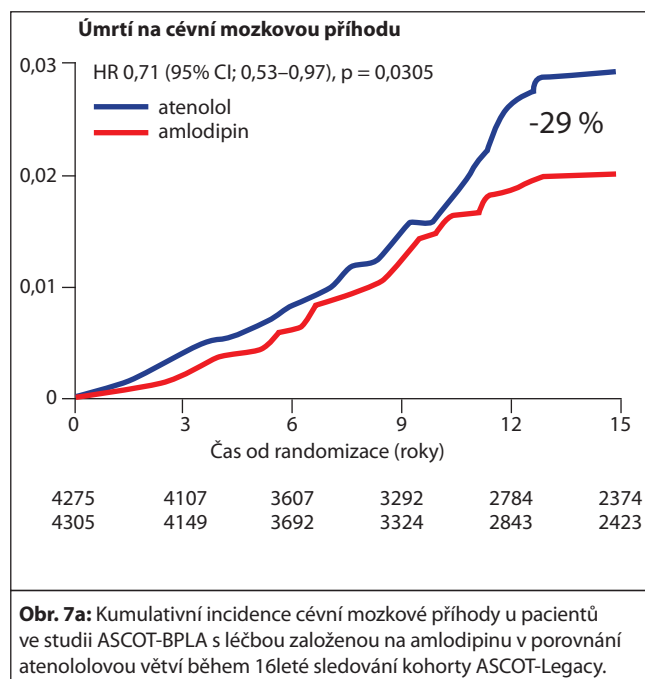
Jelikož v dlouhodobých studiích vedlo snížení krevního tlaku všemi dostupnými skupinami antihypertenziv ke snížení tuhosti tepen, je pravděpodobné, že tuhost tepen je příznivě ovlivněna samotným snížením krevního tlaku. Při srovnatelném poklesu krevního tlaku ale docházelo k výraznějšímu ovlivnění arteriální tuhosti při léčbě ACE-inhibitory a sartany, což nasvědčuje na krevním tlaku nezávislému mechanismu působení **inhibitorů RAS** (13).

V současnosti se většina expertů shoduje, že inhibice RAS je nejlepším farmakologickým přístupem ke zmírnění cévního stárnutí. Metaanalýzy prokázaly, že ACE inhibitory dokážou zmírnit cévní stárnutí hodnocené PWV a zlepšit odrazy arteriální vlny u pacientů se zvýšenou arteriální tuhostí zapříčiněnou různými patologickými stavy (3, 13). Významnou roli u ACE inhibitorů hraje také podávaná dávka. V randomizované studii po 7 měsících užívání perindoprilu při nevýznamném rozdílu v poklesu krevního tlaku došlo k významně většímu poklesu průměru karotické tepny a nárůstu její roztažitelnosti při užívání dávky 8 mg perindoprilu denně oproti 4 mg (14). Ovlivnění tuhosti karotické tepny tedy bylo nezávislé na krevním tlaku, ale závislé na podávané dávce ACE-inhibitoru.

Statin rovněž dokážou zpomalit vaskulární stárnutí, a to jak snížením lipidů, tak i účinky nezávislémi na snížení lipidů: snižují oxidativní stres inhibicí NADPH-oxidázy, zvyšují aktivitu NO-syntázy a tím i dostupnost NO v endotelu a inhibují zánětlivé procesy v cévní stěně. Schopnost statinů snižovat arteriální tuhost byla prokázána v řadě klinických studií. U hypertoniků vedlo užívání atorvastatinu v dávce 10 mg denně po dobu 6 měsíců oproti placebu k významnému poklesu rychlosti pulsní vlny (o 25 %) (15). U pacientů s ICHS snížil atorvastatin v dávce 10 mg denně po půlročním užívání tuhost tepen hodnocenou PWV výrazně více, než by odpovídalo poklesu sérových lipidů (16). U pacientů s obezitou postačilo pouhých 12 týdnů užívání atorvastatinu k významnému poklesu aortální PWV (17). Z dalších lékových skupin, které příznivě ovlivňují arteriální tuhost a stárnutí, lze jmenovat ještě antagonisty aldosteronových receptorů (spironolakton a eplerenon), přímé inhibitory reninu, protizánětlivé léky (kortikoidy, anti-TNF- α léčba), inhibitory fosfodiesterázy-5 nebo antidiabetika (thiazolidindiony) (3). Řada dalších lékových skupin potenciálně ovlivňujících arteriální tuhost je momentálně ve vývoji.

Metabolická a vaskulární paměť

O fenoménu tzv. **metabolické paměti** u diabetiků se začalo hovořit po uveřejnění výsledků studie DCCT/EDIC v roce 2005. V iniciální aktivní části studie (průměrně 6,5 let) došlo u pacientů léčených intenzivní inzulinovou léčbou oproti standardní pouze k významné redukci mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, albuminurie a neuropatie), nikoliv makrovaskulárních. V dalším sledování měly obě skupiny srovnatelnou léčbu a hodnoty glykovaného hemoglobinu se vyrovnaly v 11. roce, přesto v dlouhodobém sledování po 17 letech od začátku studie bylo zjištěno významné snížení výskytu kardiovaskulárních příhod (infarktů myokardu, CMP nebo KV úmrtí) o 57 % u pacientů iniciálně léčených intenzivně (18). Obdobný pozitivní pozdní efekt intenzivní léčby diabetu se projevil v dlouhodobém sledování pacientů 8,5 let po ukončení studie UKPDS významným snížením výskytu infarktů myokardu o 15 % a celkové úmrtnosti o 13 % (19).



Následně byl podobný pozdní efekt pozorován i při dlouhodobém sledování pacientů zařazených ve **statinových** studiích (20). U pacientů ze studie 4S užívajících simvastatin po dobu 5,4 let přetrvával příznivý efekt na ovlivnění mortality oproti pacientům zařazeným v placebové skupině ještě následujících 5 let. Podobně ve studiích *Heart Protection Study* (HPS) a *WOSCOPS* přetrvávalo snížení výskytu vaskulárních příhod u pacientů léčených statiny ještě následujících 6,7, respektive 10 let po ukončení aktivní fáze studie.

Do studie ASCOT-LLA k hodnocení účinků atorvastatinu 10 mg denně v primární prevenci byli zařazeni pacienti s hypertenzí a hladinou celkového cholesterolu < 6,5 mmol/l. Studie byla předčasně ukončena po 3,3 letech pro jednoznačný přínos atorvastatinu na redukci primárního cíle studie (36% snížení výskytu nefatálních a fatálních koronárních příhod). I přes následnou aktivní léčbu obou skupin přetrvávalo ještě 8 let po ukončení studie významné snížení celkové mortality o 16 % u pacientů iniciálně užívajících atorvastatin (21).

Pozdní efekty se také projevují u **antihypertenzní** léčby. Ve studii HOPE vedlo u pacientů s vysokým rizikem KV příhod podávání 10 mg ramiprilu denně po dobu 4,5 let k významnému snížení výskytu KV příhod o 22 %. I během

následného sledování po dobu dalších 7,2 let ve studii HOPE-TOO přetrvávala významná redukce KV příhod o 17 % (22). Obdobně pozdní přínosy antihypertenzní léčby přetrvávaly po léčbě trandolapilem (TRACE), enalapilem (SOLVD) nebo nitrendipinem (SYST-EUR).

Recentně byla publikována analýza dokonce 16letého sledování pacientů zařazených původně ve studii ASCOT. Pacienti přiřazení v antihypertenzní větví (ASCOT-BPLA) k léčbě založené na amlodipinu (s přidáním perindoprilu podle potřeby) měli oproti pacientům v atenololové větví i po 16 letech sledování významně o 29 % snížený počet úmrtí na cévní mozkovou příhodu (viz *Obr. 7a*) (23). U pacientů dostávajících atorvastatin v lipidové větví (ASCOT-LLA) přetrvávalo oproti pacientům dostávajícím placebo i při dlouhodobém sledování (více než 10 let po ukončení studie) významné snížení kardiovaskulární úmrtnosti o 15 % (*Obr. 7b*). Tato studie tedy prokazuje, že pozitivní „paměťový efekt“ antihypertenzní a hypolipidemické léčby v klinické studii může přetrvávat až 20 let.

Všechny výše uvedené studie podporují hypotézu, že pozitivní terapeutické ovlivnění krevního tlaku a cholesterolu je spojeno s dlouhodobými přínosy a snížením výskytu kardiovaskulárních příhod a úmrtí přetrvávajícím ještě dlouhou dobu po ukončení intervence v klinických studiích.

LITERATURA

- Lakatta EG. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:1-13. doi:10.1016/j.jmcc.2015.04.005.
- Český statistický úřad. No Title. *Stat ročenka České republiky 2018.* www.czso.cz.
- Barton M, Husmann M, Meyer MR. Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: Prevention and Therapy. *Can J Cardiol.* 2016;32(5):680-686.e4. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.062.
- Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(2):137-145. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):507-532. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
- Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol.* 2016;32(5):669-679. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.039.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-296. doi:10.1159/000343145.

LITERATURA (pokračování ze str. 90)

8. Task A, Members F, Tendera M, et al. ESC GUIDELINES ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Societ. 2011;2851-2906. doi:10.1093/eurheartj/ehq211.
9. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: A new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2351-2358. doi:10.1093/eurheartj/ehq205.
10. Cuende JI. La edad vascular frente al riesgo cardiovascular: aclarando conceptos. *Rev Española Cardiol*. 2016;69(3):243-246. doi:10.1016/j.recesp.2015.10.022.
11. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: A randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):389-396. doi:10.1177/2047487313518479.
12. Papakatsika S, Stabouli S, Antza C, Kotsis V. Early Vascular Aging: A New Target for Hypertension Treatment. *Curr Pharm Des*. 2015;22(1):122-126. doi:10.2174/1381612822666151109112813.
13. Ong KT, Delorme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: A meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*. 2011;29(6):1034-1042. doi:10.1097/HJH.0b013e328346a583.
14. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80-86. doi:10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c.
15. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013;26(5):608-616. doi:10.1093/ajh/hps098.
16. Meng X, Qie L, Wang Y, Zhong M, Li L. Assessment of arterial stiffness affected by atorvastatin in coronary artery disease using pulse wave velocity. *Clin Investig Med*. 2009;32(6):238-243.
17. Ballard KD, Taylor BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, White CM, Thompson PD. Atorvastatin Treatment Does Not Alter Pulse Wave Velocity in Healthy Adults. *Int Sch Res Not*. 2014;2014:1-5. doi:10.1155/2014/239575.
18. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-2653. doi:10.1056/NEJMoa052187.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470.
20. Simes J, Simes RJ, Hunt D, et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: The LIPID trial follow-up. *Lancet*. 2002;359(9315):1379-1387. doi:10.1016/S0140-6736(02)08351-4.
21. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2525-2532. doi:10.1093/eurheartj/ehq333.
22. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JMO, Dagenais GR, Yusuf S. Long-term effects of Ramipril on cardiovascular events and on diabetes: Results of the HOPE study extension. *Circulation*. 2005;112(9):1339-1346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548461.
23. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-1137. doi:10.1016/S0140-6736(18)31776-8.

Profil krevního tlaku, sekrece katecholaminů a subklinické orgánové poškození u nemocných s feochromocytomem/paragangliomem

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

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

Feochromocytom je vzácný nádor vycházející z chromafinních buněk dřeně nadledvin (1). Pokud tumor vznikne z chromafinní tkáně jiných sympatických či parasympatických ganglií autonomního nervového systému, nazývá se jako paragangliom. Typickou vlastností těchto nádorů je schopnost skladovat, metabolizovat a produkovat katecholaminy do krevního oběhu. Takové se označují jako funkční. Jeho incidence je odhadována kolem 0,1–0,6 % u pacientů s arteriální hypertenzí. Výskyt v neselektované populaci není znám, ale ze sekčních nálezů víme, že feochromocytom u části nemocných zůstane nepoznaný (2). Nejznámějším nepoznaným případem je americký prezident D. D. Eisenhower (3).

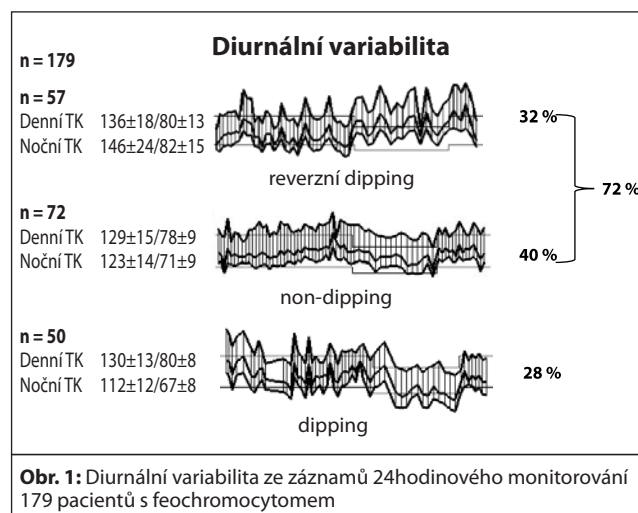
Klinické projevy bývají velmi pestré, a toto onemocnění bývá někdy v anglosaské literatuře označováno jako velký imitátor (*great mimic nebo masquerader*) (4). Nadprodukce katecholaminů zasahuje do všech orgánových systémů zejména prostřednictvím bohaté sítě adrenergických receptorů. Ovlivnění energetického metabolismu vede ke katabolismu s váhovým úbytkem, ovšem při zachované chuti k jídlu (na rozdíl od většiny maligních onemocnění). Typickým projevem bývá různá tíže poruchy glukózového metabolismu až po sekundární diabetes mellitus, který se udává většinou kolem 35 %. Asi nejmarkantnější bývá vliv na kardiovaskulární systém projevující se tachykardií, různými arytmiemi až poměrně vzácnou Tako-tsubo kardiomyopatií s obrazem srdečního selhání. Arteriální hypertenze může být pouze paroxysmální, ale i setrvalá a vzácností není ani střídání hypertenze a hypotenze. Zcela typická, ale bohužel velice nespecifická je typická triáda – cephalea, palpitace a pocení.

Feochromocytom/paragangliom je heterogenní skupina onemocnění. Rozlišujeme dva základní biochemické fenotypy – adrenergní a noradrenergní. Existuje i smíšený fenotyp, který je extrémně vzácný. Zjednodušeně lze říci, že noradrenergní fenotyp je definován jako čistá nadprodukce noradrenalinu, zatímco adrenergní je charakterizován nadprodukcí adrenalinu bez ohledu na přítomnost noradrenalinu. Tyto dva fenotypy se často liší svými klinickými projevy i hemodynamickými charakteristikami odpovídající vlastnostem nadprodukovaného katecholaminu. Adrenergní fenotyp je charakterizován větší paroxysmální symptomatologií s většinou lehkou hypertenzí či normotenzí s náhlými vzestupy krevního tlaku, častějším diabetem mellitem, zatímco noradrenergní vede spíše k setrvalé hypertenzi a menší paroxysmální symptomatologii (5). Významné rozdíly mohou vycházet i ze zcela rozdílné morfologie a diferenciacie tumoru, neboť adrenalin produkující nádor je charakterizován spíše menšími sekrečními granuly

s velkou citlivostí na různé noxy (sekretagoga) a noradrenalin produkující tumory obsahují velká sekreční granula a vedou spíše ke kontinuálnímu uvolňování do krevního oběhu (6).

Cílem naší práce bylo posoudit profil 24hodinového krevního tlaku ve vztahu k subklinickému orgánovému poškození a katecholaminovému fenotypu na souboru 179 nemocných s feochromocytomem/paragangliomem vyšetřených na naší klinice od roku 2017. Sledovanými parametry byly nejen základní klinické, laboratorní a hemodynamické charakteristiky, ale i přítomnost subklinického orgánového poškození srdce (echografické parametry, zejména index hmotnosti levé komory jako ukazatel hypertrofie levé komory srdeční), cév (rychlost šíření pulzové vlny jako ukazatel aortální tuhosti) a ledvin (eGFR a albuminurie).

Analýza záznamů 24hodinového krevního tlaku ukázala vysoký výskyt non-dipping fenoménu, tedy absenci dostatečného nočního poklesu krevního tlaku, zejména však vysokou prevalenci tzv. reverzního dippingu s paradoxním nočním vzestupem krevního tlaku (*Obr. 1*). Přičemž právě přítomnost noradrenergního fenotypu statisticky významně narůstala směrem od dipperů k reverzním dipperům. Výskyt subklinického orgánového poškození byl statisticky významně vyšší ve skupině reverzních dipperů ve srovnání s ostatními skupinami (non-dipperů a dipperů). Překvapivě jsme však neshledali rozdíl v subklinickém orgánovém poškození mezi non-dipperů a dipperů. Vzhledem k velkému množství proměnných, které mohou vést k orgánovým změnám jsme k podrobnému posouzení jednotlivých vztahů mezi nimi použili modelování pomocí strukturálních rovnic (GSEM – *generalized structure equation modeling*).



To nám umožnilo zhodnotit vliv jednotlivých proměnných (věk, přítomnost arteriální hypertenze, diabetes mellitus, noradrenergního fenotypu a reverzního dippingu) na jednotlivé parametry orgánového poškození. Výsledkem jsou následující zjištění:

- LVMI (index hmotnosti levé komory) je významně ovlivněn noradrenergním fenotypem a věkem
- PWV (rychlost šíření pulzové vlny) je významně ovlivněna všemi zmíněnými parametry
- Postižení ledvin (vyjádřené jako snížení eGFR a albuminurie) je ovlivněno věkem a přítomností diabetes mellitus, nikoliv fenotypem.

Závěrem lze říci, že výskyt poruchy nočního poklesu krevního

tlaku je u pacientů s feochromocytomem častý nález. Ovšem jen reverzní dipping je spojen s výraznějším subklinickým orgánovým postižením ve srovnání s ostatními skupinami. Výskyt reverzního dippingu je častější u pacientů s noradrenergním fenotypem a přítomnost tohoto fenotypu významně ovlivňuje PWV a LVMI, ale nikoliv postižení ledvin. Vzhledem k tomu, že pacienti s reverzním dippingem byli také významně starší s větší délkou trvání arteriální hypertenze, jsou změny nejspíše v důsledku déle trvajícího nepoznaného onemocnění. V případě noradrenergního fenotypu to může být dáno právě menší paroxysmální symptomatikou a setrvalou hypertenzí, což může být lékařem mylně interpretováno jako esenciální hypertenze.

LITERATURA

1. Lenders JWM and Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:152-161.
2. Stenstrom G and Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand*. 1986;220:225-32.
3. Messerli FH, Loughlin KR, Messerli AW and Welch WR. The president and the pheochromocytoma. *Am J Cardiol*. 2007;99:1325-9.
4. Bravo EL and Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003;24:539-53.
5. Pacak K. Pheochromocytoma: a catecholamine and oxidative stress disorder. *Endocr Regul*. 2011;45:65-90.
6. Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahouloun A, Morris JC, Bratslavsky G, Linehan WM, Zhuang Z, Balgley BM, Lee CS, Mannelli M, Lenders JW, Bornstein SR and Pacak K. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1223-33.
7. Petrak O, Rosa J, Holaj R, Strauch B, Kratka Z, Kvasnicka J, Klimova J, Waldauf P, Hamplova B, Markvartova A, Novak K, Michalsky D, Widimsky J and Zelinka T. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.

Význam uromodulinu v renální exkreci kyseliny močové a albuminu

Alena Krajčoviechová^{1,2}, Francois-Christophe Marois-Blanchet²,
Stephan Troyanov³, Francois Harvey², Pierre Dumas², Johanne Tremblay²,
Renata Cífková¹, Philip Awadalla⁴, Francois Madore³, Pavel Hamet²

¹Centrum kardiovaskulární prevence, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha, Česká republika

²Centre de recherche du CHUM, Montréal, Quebec, Canada

³Department of Medicine, Division of Nephrology, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Quebec, Canada

⁴Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, CHU Sainte-Justine, Montréal, Quebec, Canada

Úvod

Mechanismus vysvětlující inverzní vztah mezi renální exkrecí kyseliny močové a exkrecí albuminu není objasněn. Cílem naší práce bylo:

- 1) zhodnotit vliv kandidátních polymorfismů v genech pro hlavní urátové transportéry na vztah mezi frakční exkrecí kyseliny močové (FEUA) a poměrem albumin/kreatinin v moči (ACR).
- 2) zjistit, zda močová exkrece uromodulinu a sodíku vysvětlují inverzní vztah mezi FEUA a ACR.

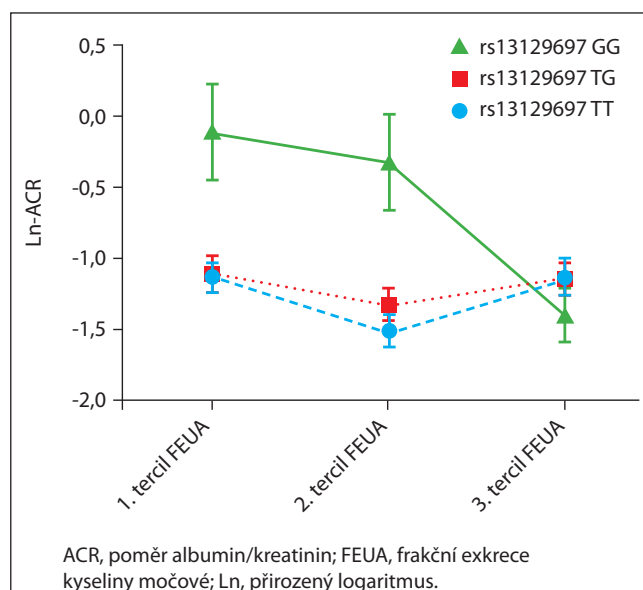
Metody

Studie CARTaGENE zahrnuje osoby ve věku 40–69 let z reprezentativního vzorku kanadské populace sídlící v městských aglomeracích provincie Quebec. Od srpna 2009 do října 2010 bylo vyšetřeno celkem 20 004 osob. V této práci jsme analyzovali data získaná celkem od 737 Kanaďanů francouzského původu s dostupnou detailnější močovou a genetickou analýzou. Koncentrace uromodulinu,

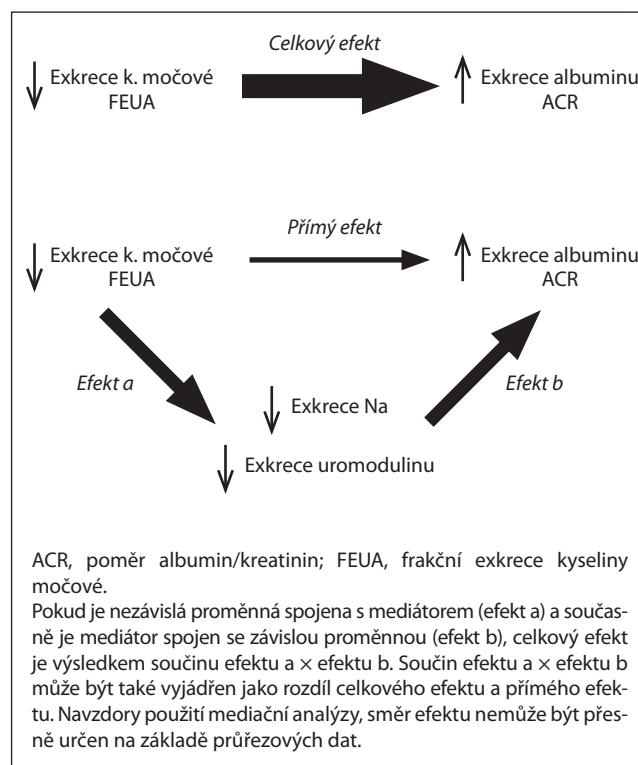
kyseliny močové, albuminu, kreatininu, elektrolytů a glukózy byly stanoveny ve vzorku ranní moče. Genotypování bylo provedeno pomocí Illumina Omni2.5-8 Bead čipů. Genetická analýza byla provedena pomocí aditivního modelu dědičnosti. Osoby s odhadovanou glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m², glykosurií a osoby užívající diuretika, allopurinol a léky s urikosurickým účinkem byly vyloučeny z konečné analýzy.

Výsledky

Konečná analýza zahrnovala 593 osob (45,5 % mužů; průměrný věk 54,3 ± 8,6 let). Nejprve jsme v multivariačním regresním modelu potvrdili, že pokles FEUA je spojen se vzestupem ACR (standardizovaná beta = -0,101;



Obr. 1: Adjustovaný průměr ± směrodatná odchylka Ln-ACR dle interakce mezi rs13129697 genotypem a tercíly FEUA



Obr. 2: Diagram vztahu mezi renální exkrecí kyseliny močové a exkrecí albuminu, který je zprostředkován exkrecí uromodulinu a sodíku

$p = 0,023$). Následně jsme ukázali, že T alela rs13129697 polymorfismu v SLC2A9 genu, která byla v dosud publikovaných pracích spojena se zvýšenou hladinou kyseliny močové v séru (a tedy se sníženou FEUA), je spojena s paradoxním poklesem ACR (standardizovaná beta = $-0,099$; $p = 0,016$). Příčinou této diskrepance je vliv antagonistické interakce mezi rs13129697 GG genotypem a tercily FEUA na ACR ($p = 0,002$) (Obr. 1), což podporuje hypotézu o vlivu porušené regulace urátových transportérů na vztah mezi renální exkrecí kyseliny močové a albuminu. Následně jsme za použití mediační analýzy prokázali, že uromodulin vysvětluje 32 %, frakční exkrece sodíku (FENa) 44 %, a uromodulin společně s FENa vysvětluje až 70 % inverzního vztahu mezi FEUA a ACR (Obr. 2).

Závěr

- 1) Ukázali jsme, že rs13129697 polymorfismus v genu pro urátový transportér SLC2A9 modifikuje vztah mezi renální exkrecí kyseliny močové a exkrecí albuminu.
- 2) Pomocí mediační analýzy jsme prokázali, že pokles exkrece uromodulinu může být hlavním faktorem, který zprostředkovává pokles exkrece kyseliny močové v přítomnosti zvýšené exkrece albuminu, a to ovlivněním reabsorpce sodíku. Tento jev vysvětlujeme zvýšenou aktivitou renin-angiotenzin-aldosteronového systému a zvýšením reabsorpce sodíku a urátů v proximálním tubulu.

Výsledky převzaty z originální práce:

Krajcoviechova A, Marois-Blanchet FC, Troyanov S, Harvey F, Dumas P, Tremblay J, et al. Uromodulin in a Pathway Between Decreased Renal Urate Excretion and Albuminuria. *Am J Hypertens.* 2019 Mar 16;32(4):384-392. doi: 10.1093/ajh/hpy190.

Poděkování

Poděkování patří všem spoluautorům, Carole Long a Mounisovi Halouimu z Centre de recherche du CHUM, Montreal, Kanada, dále vedoucímu Institutu Fyziologie Univerzity v Curychu Prof. Olivierovi Devuystovi a jeho spolupracovníkům, a taktéž všem, kteří spolupracovali na studii CARTaGENE, zejména Suzaně Anjos a Jean-Philippovi Gouletovi.

Aktuality ze světa inhibice PCSK9

MUDr. Michaela Šnejdrlová, Ph.D.

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

Souhrn:

PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin typ 9) inhibitory jsou relativně novou lékovou skupinou, která doslova otřásla poklidnými vodami léčby hypercholesterolémie jako významného rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění. V České republice je možné jimi léčit od 1. 6. 2018 v celkem 22 specializovaných centrech, v současné době je jimi léčeno odhadem něco málo přes 700 pacientů. Jejich efektivita a bezpečnost byla prokázána v celé řadě klinických studií včetně dvou velkých randomizovaných studií, které bezpečně prokázaly nejen jejich hypolipidemický efekt, ale také jasný dopad na redukcí kardiovaskulární morbidity a mortality. Tyto výsledky, spolu s přesvědčivými daty ze subanalýz těchto studií, vedly k znatelnému posílení pozice PCSK9 inhibitorů v nových doporučených postupech *European Society of Cardiology a European Atherosclerosis Society* pro léčbu dyslipidemií, které byly prezentovány na začátku září 2019 na kongresu *European Society of Cardiology* v Paříži.

Klíčová slova: PCSK9 inhibitory, alirokumab, evolokumab, kardiovaskulární morbidita

PCSK9 inhibitory jsou relativně novou skupinou hypolipidemik, kterými můžeme v České republice léčit od léta 2018. Tyto léky jsou v České republice jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve dvou indikacích. Tou první jsou pacienti s manifestním kardiovaskulárním (KV) onemocněním (explicitně definováno jako přítomnost ischemické choroby srdeční (ICHS) nebo stav po ischemické cévní mozkové příhodě (CMP) včetně tranzitorní ischemické ataky (TIA) nebo ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) nebo stav po koronární či jiných typech arteriální revaskularizace) s hladinou LDL cholesterolu ≥ 3 mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Druhou indikací jsou pak pacienti s familiární hypercholesterolémií (FH), s hladinou LDL-cholesterolu ≥ 4 mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako maximální tolerovaná dávka statinu (případně intolerance musí být doložena dokumentací), event. v kombinaci s ezetimibem.

V současné době máme k dispozici 2 účinné molekuly – evolokumab (firma Amgen) a alirokumab (firma Sanofi), obě plně humánní monoklonální protilátky s dosud velmi srovnatelnými výsledky. Kromě výborného hypolipidemického účinku, který představuje redukcí LDL cholesterolu (LDL-c) průměrně o 50–60 % napříč všemi testovanými skupinami pacientů (pacienti s ICHS, bezprostředně po akutním koronárním syndromu, pacienti s FH, pacienti se statinovou intolerancí, diabetici aj.), byly s napětím očekávány zejména výsledky dvou velkých klinických studií, které měly za cíl prokázat nejen pozitivní ovlivnění lipidogramu, ale zejména pozitivní ovlivnění KV morbidity a mortality. Výsledky studie FOURIER, testující efekt přidání evolokumabu k vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě u pacientů s ICHS, byly prezentovány v květnu 2017 na kongresu *American College of Cardiology* ve Washingtonu, výsledky studie ODYSSEY OUTCOMES, testující přidání alirokumabu opět k vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě u pacientů 1–12 měsíců po akutním koronárním

syndromu (AKS), byly prezentovány o rok později na kongresu *American College of Cardiology* v Orlando.

Jen v krátkosti si design a výsledky obou studií, které změnily také nová doporučení *European Society of Cardiology* (ESC) a *European Atherosclerosis Society* (EAS) pro léčbu dyslipidemií, připomeňme.

Studie FOURIER byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, zahrnující 27 564 pacientů s ICHS a hladinou LDL-c $\geq 1,8$ mmol/l navzdory intenzivní statinové léčbě. Pacienti byli randomizováni k léčbě evolokumabem v dávce 140 mg s.c. à 2 týdny (nebo 420 mg 1x měsíčně) versus placebo, průměrná doba studie byla 2,2 roku. Kromě nepřekvapivého poklesu LDL-c v průměru o 59 % v evolokumabové větvi v porovnání s placebem (prakticky uniformní výsledky předcházejících studií) byl zaznamenán pokles v primárním kombinovaném sledovaném cílovém ukazateli (úmrť z KV příčin, infarkt myokardu (IM), CMP, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris (NAP) nebo koronární revaskularizace) o 15 % [HR 0,85; 95% CI, 0,79–0,92; $p < 0,001$], v sekundárním sledovaném ukazateli (opět kombinovaný – úmrť z KV příčin, IM, CMP) o 20 % (HR 0,80; 95% CI, 0,73–0,88; $p < 0,00$) (1).

Studie ODYSSEY OUTCOMES byla také multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie, zahrnující 18 924 pacientů rovněž s ICHS, tentokrát ale velmi krátce (1–12 měsíců) po AKS. I zde byly zařazováni pacienti s hladinou LDL-c $\geq 1,8$ mmol/l navzdory hypolipidemické léčbě, ve studii ODYSSEY OUTCOMES bylo větší zastoupení pacientů na vysokodávkových státních (88,6 % ve srovnání se 70 % ve studii FOURIER), tedy takové dávce, která vede k redukcí LDL-c minimálně o 50 %. Pacienti byli randomizováni k léčbě alirokumabem v dávce 75 mg s.c. à 2 týdny v.s. placebo, při hodnotě LDL-c v rozmezí 0,6–1,3 mmol/l byla dávka, nadále za zaslepených podmínek, navýšena na 150 mg s.c. à 2 týdny. Průměrná doba trvání studie byla o něco delší – 2,8 roku. Výsledky byly velmi podobné, v primárním kombinovaném sledova-

ném ukazateli (smrt z důvodu ICHS, nefatální IM, fatální nebo nefatální CMP a NAP vyžadující hospitalizaci) byl zaznamenán 15% pokles v alirokumabové větvi v porovnání s placebem (HR 0,85; 95% CI, 0,78–0,93; $p < 0,001$). V sekundárních endpointech bych statisticky významný pokles zaznamenán při hodnocení všech KV příhod (HR 0,87, 95% CI, 0,81–0,94; $p < 0,001$) a v kompozitním sekundárním endpointu (smrt ze všech příčin, nefatální IM, nefatální CMP) – (HR 0,86, 95% CI, 0,79–0,93, $p < 0,001$) (2).

Přesvědčivé výsledky obou prezentovaných studií, spolu s několika subanalýzami, publikovanými v tomto a minulém roce, přispěly k významnému posílení pozice PCSK9 inhibitorů mezi hypolipidemiky. Zatímco v minulých doporučeních ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií (z roku 2016) byly PCSK9 inhibitory zmiňovány jen velmi okrajově (doporučovány u pacientů ve velmi vysokém riziku s perzistující vysokou hladinou LDL-c navzdory maximální tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem v třídě doporučení IIa, úroveň důkazů C), v nových doporučeních je jejich pozice výrazně silnější (3, 4, 5):

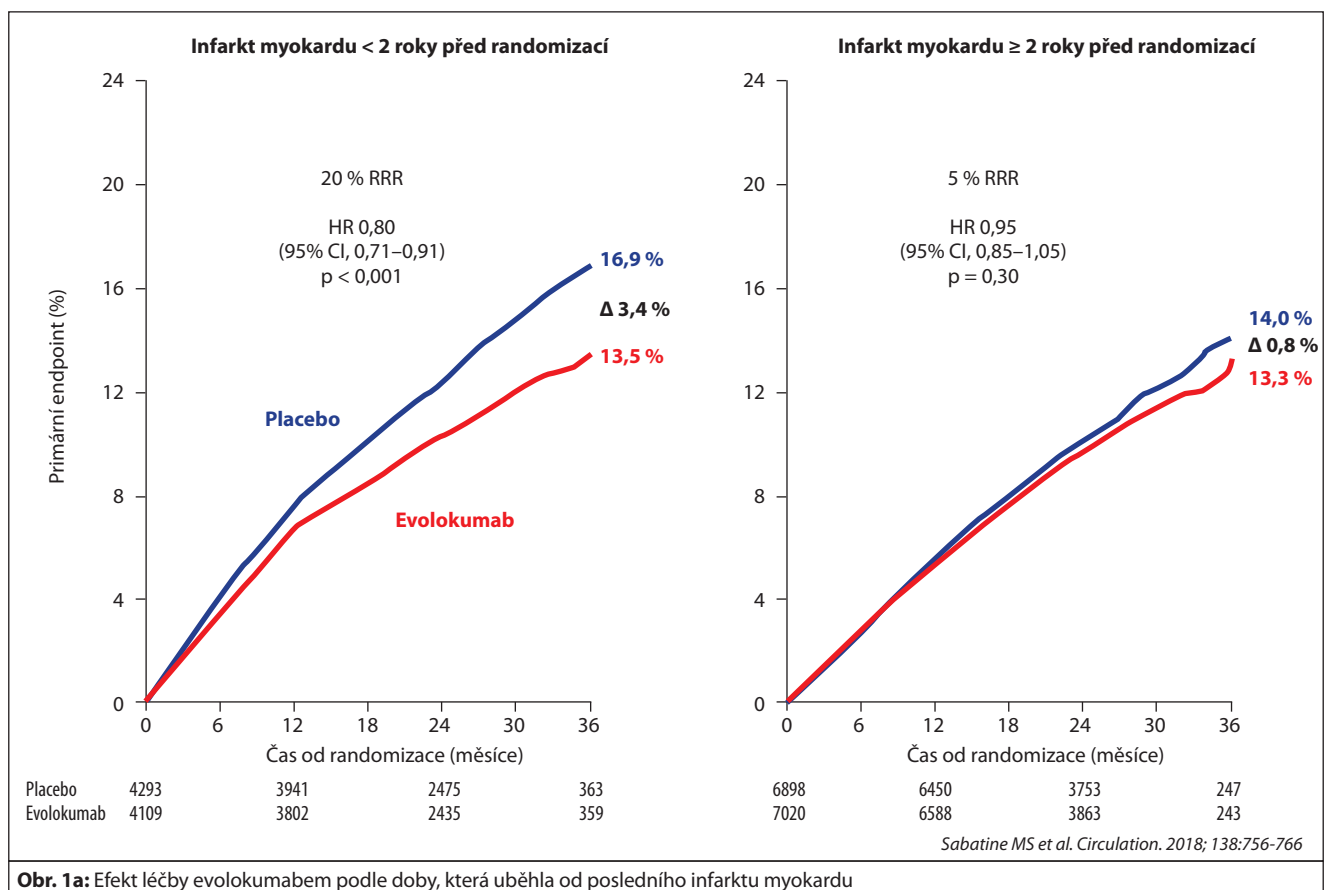
- v sekundární prevenci u pacientů ve velmi vysokém riziku, nedosahujících cílové hodnoty LDL-c na maximální tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem, posílila třída doporučení i úroveň důkazů (IIa/C→I/A; u pacientů s familiární hypercholesterolémií (FH) v sekundární prevenci úroveň I/C)
- beze změny zůstává úroveň doporučení u pacientů se statinovou intolerancí, kdy je i nadále doporučováno přidat PCSK9 inhibitor k ezetimibu (IIb/C)
- velkou změnu zaznamenala doporučení u pacientů bezprostředně po AKS, kde došlo nejen ke snížení cílových hodnot LDL-c (redukce LDL-c o 50 % a cílová hodnota LDL-c $< 1,4$ mmol/l (I/A), v případě rekurence aterosklerotické KV pří-

hody v průběhu 2 let dokonce LDL-c $< 1,0$ mmol/l (IIb/B), ale také významné razanci v rychlosti dosahování těchto cílových hodnot. Nasazení vysokodávkového statinu je samozřejmostí, pokud nedojde do 4–6 týdnů k dosažení cílové hodnoty LDL-c, je indikováno nasazení ezetimibu (I/B) a pokud ani na maximální dávce statinu v kombinaci s ezetimibem není do 4–6 týdnů dosaženo cílové hodnoty LDL-c, je indikováno nasazení PCSK9 inhibitorů (I/B) (v minulých doporučeních IIb/C)

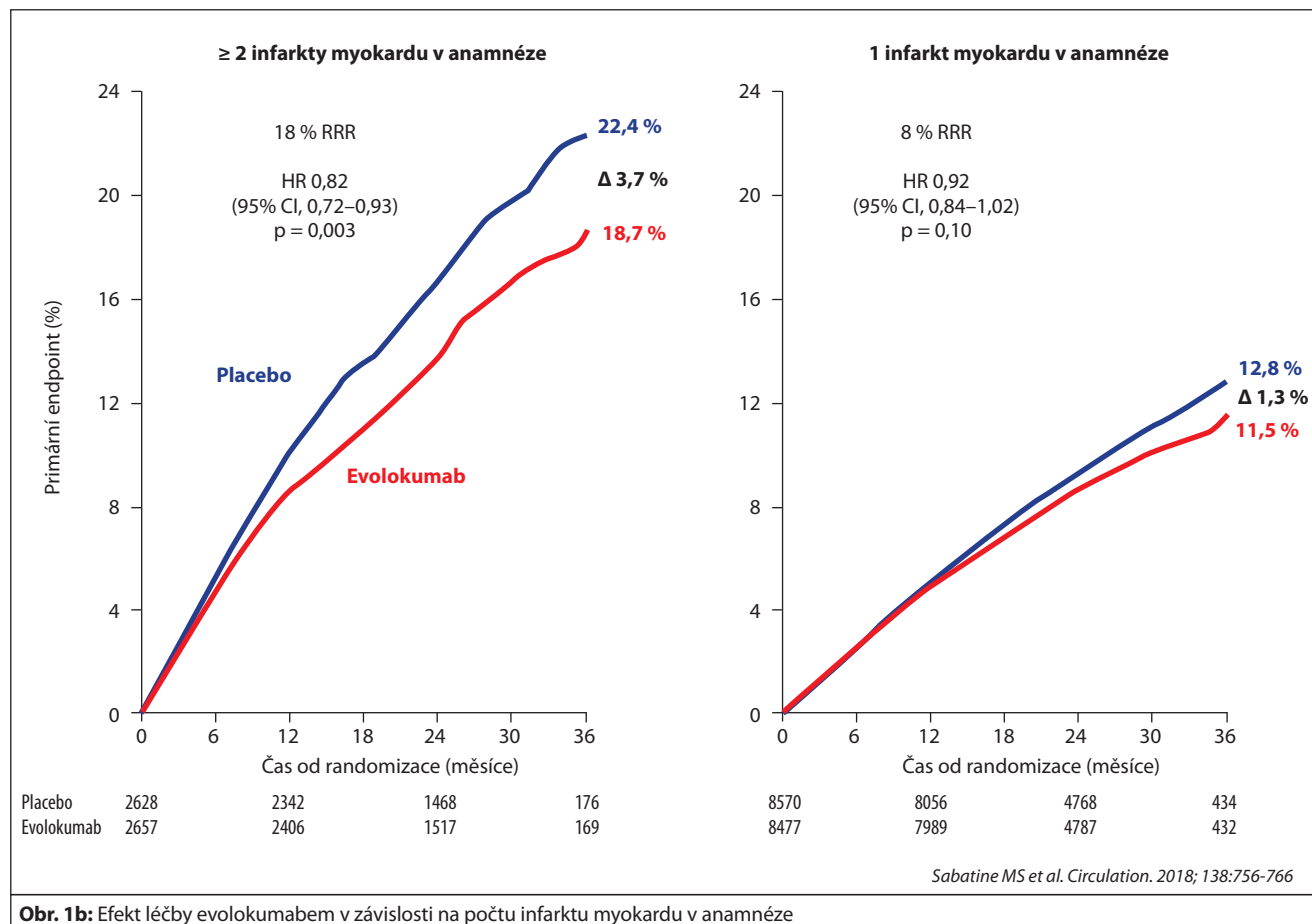
- v nových guidelines ESC/EAS se dokonce objevuje doporučení u pacientů léčených maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, kteří přesto prodělají akutní koronární příhodu, nasadit PCSK9 inhibitor časně po příhodě, pokud je možné, ihned za hospitalizace (IIa/C)
- doporučení terapie PCSK9 inhibitory proniklo i do nových doporučení ESC ve spolupráci s European Association for the Study of Diabetes (EASD) pro léčbu diabetu, prediabetu a kardiovaskulárních onemocnění, kde se kromě stále doporučené terapie statinem (k cílové hodnotě podle stratifikace rizika), event. v kombinaci s ezetimibem, objevuje nově, pro pacienty ve velmi vysokém KV riziku, navzdory maximální tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem, doporučení léčby PCSK9 inh (I/A).

Obě prezentované studie měly celou řadu velmi zajímavých subanalýz, které svým počtem ale přesahují možnosti tohoto článku. Pojdme tedy zmínit jen některé z nich.

První velmi zajímavou subanalýzou byla subanalýza studie FOURIER, publikovaná v srpnu 2018 v *Circulation*. Ze všech 27 tisíc pacientů bylo hodnoceno 22 351 těch, kteří prodělali IM, pacienti byli srovnáváni podle doby od posledního IM (< 2 roky před randomizací nebo ≥ 2 roky od randomizace), podle celkového počtu IM (1 IM nebo ≥ 2 IM)



Obr. 1a: Efekt léčby evolokumabem podle doby, která uběhla od posledního infarktu myokardu



Obr. 1b: Efekt léčby evolokumabem v závislosti na počtu infarktu myokardu v anamnéze

a podle reziduálního postižení koronárních tepen (přítomnost $\geq 40\%$ stenózy na ≥ 2 tepnách). Více než 1/3 pacientů (38 %) prodělala IM v posledních 2 letech od randomizace, téměř 1/4 pacientů (24 %) prodělala 2 a více IM a 1/4 pacientů měla reziduální polyvaskulární koronární nálezy.

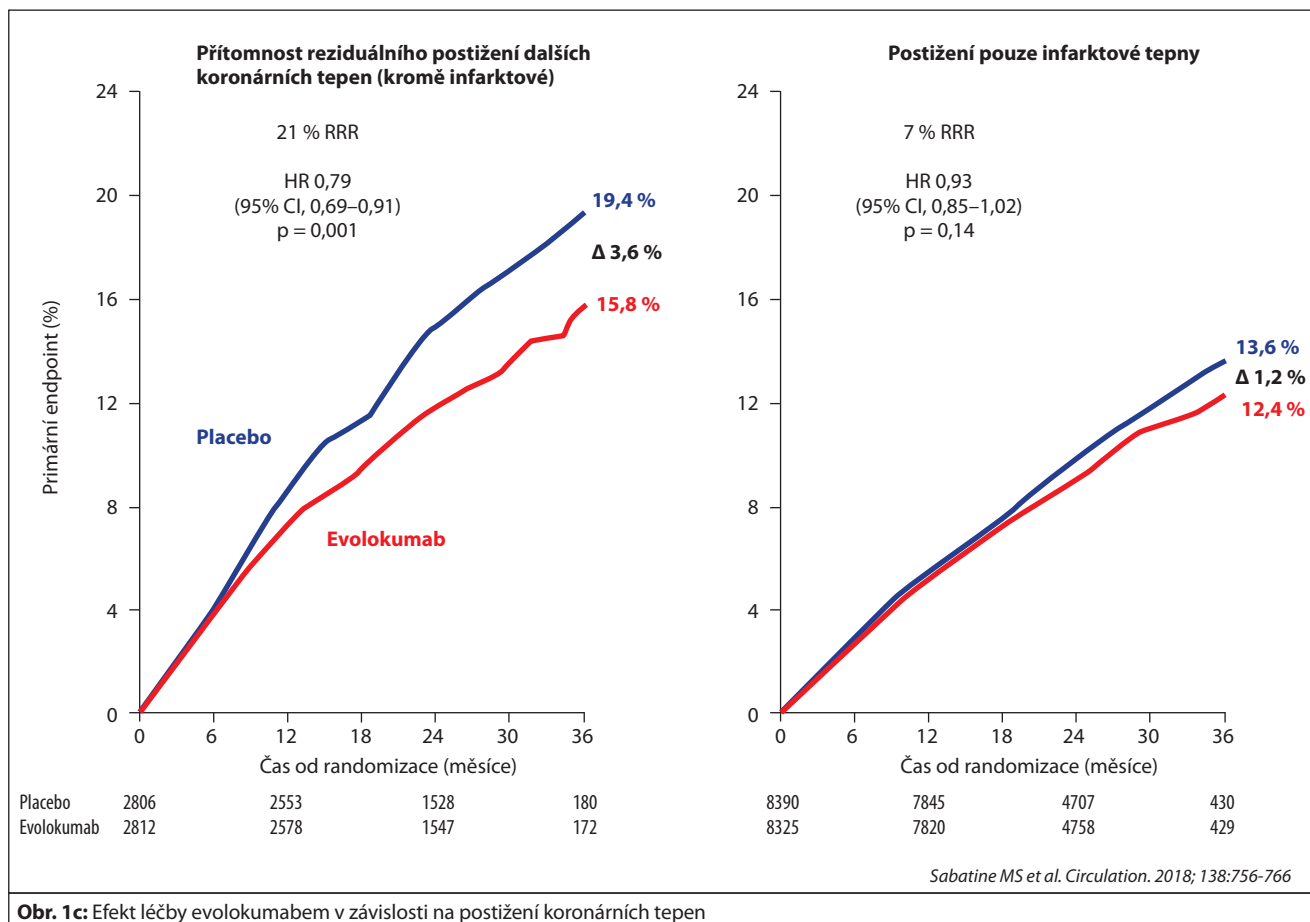
Zaměříme-li se na časové hledisko, tedy efekt léčby evolokumabem podle doby, která uběhla od posledního IM, léčba evolokumabem vedla k poklesu primárního endpointu o 20 % (HR 0,80; 95% CI, 0,71–0,91) ve skupině pacientů s čerstvější anamnézou IM (< 2 roky před randomizací) ve srovnání s pouze 5% poklesem rizika (HR 0,95; 95% CI, 0,85–1,05) u pacientů delší dobu po IM (≥ 2 roky od randomizace). (Obr. 1a) Z léčby evolokumabem profitovali více pacienti s 2 a více IM v anamnéze, u kterých léčba evolokumabem vedla k 18% poklesu relativního rizika (HR 0,82; 95% CI, 0,72–0,93), zatímco u pacientů s pouze 1 IM k poklesu o 8 % (HR 0,92; 95% CI, 0,84–1,02) (Obr. 1b). Obdobně z léčby profitovali pacienti s reziduálním postižením minimálně 2 koronárních tepen, u nich léčba evolokumabem vedla k 21% poklesu primárního sledovaného cíle (HR 0,79; 95% CI, 0,69–0,91), zatímco u méně rizikových pacientů s postižením jedné koronární tepny byl efekt méně výrazný (HR 0,93; 95% CI, 0,85–1,02) (Obr. 1c). Vliv na sekundární endpoint (tedy pouze KV úmrtí, nefatální IM a nefatální CMP) byl podobně konzistentní. Z uvedené analýzy tedy vyplývá, že z léčby evolokumabem, u pacientů se stabilní ICHS, nicméně již v anamnézou IM profitují více ti nejvíce riziková – tedy pacienti s recidivujícími IM, s postižením více koronárních tepen a pacienti časněji po IM (6).

Do jisté míry podobnou byla subanalýza studie ODYSSEY OUTCOMES, která se zaměřila na srovnání efektivity tera-

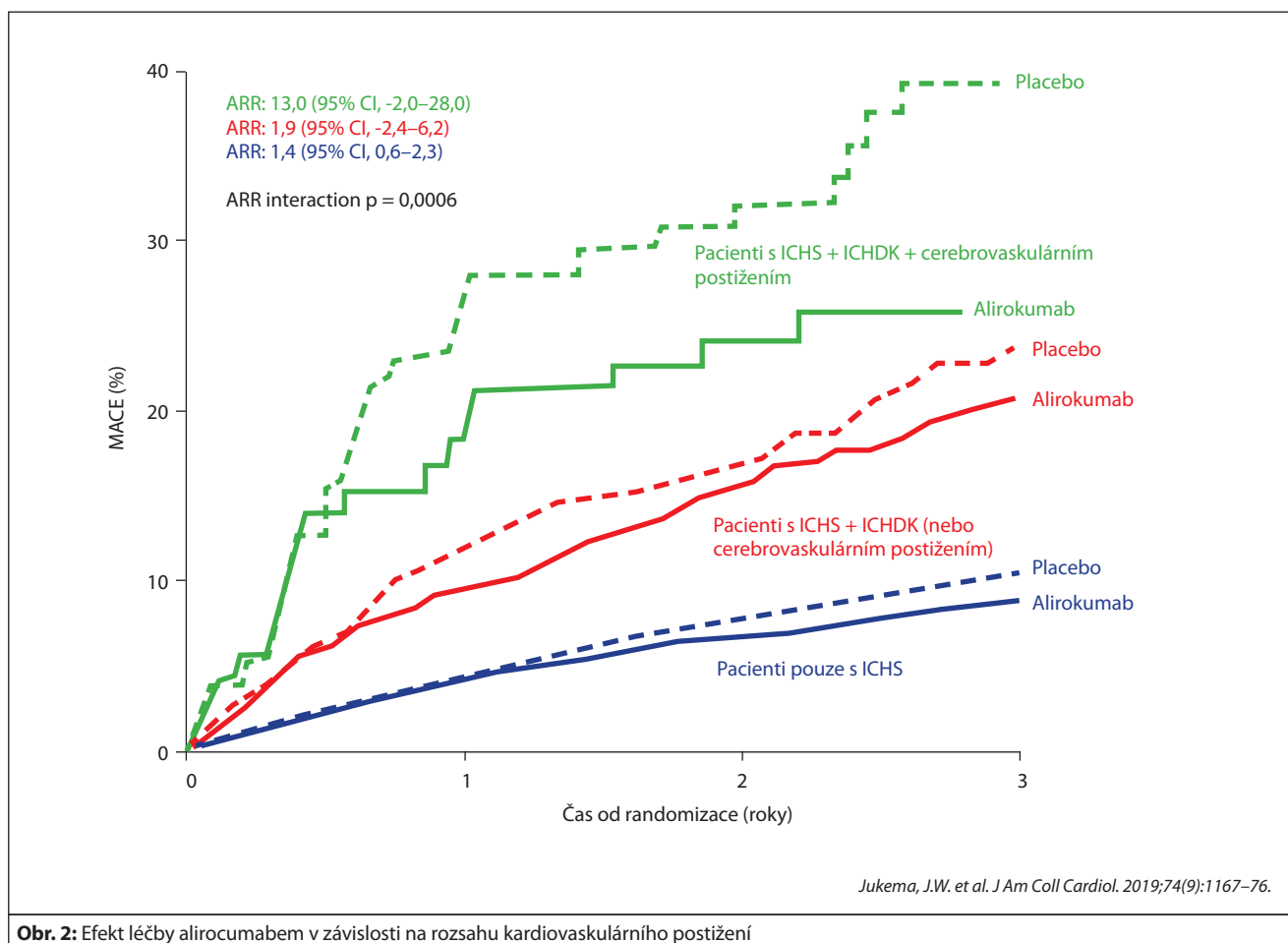
pie alirokumabem u pacientů s monovaskulárním postižením (pouze ICHS), s pacienty s postižením ve dvou řečištích (ICHS v kombinaci cerebrovaskulárním postižením nebo ICHDK) a dále s pacienty s polyvaskulárním postižením, kteří mají aterosklerotické postižení ve všech zmíněných cévních povodích. Terapie alirokumabem byla nejefektivnější v kategorii nejvíce rizikových pacientů s polyvaskulárním postižením, kde byla zaznamenána absolutní redukce rizika (ARR) o 13 % (95% CI, -2,0–28,0), ve skupině pacientů s postižením ve dvou řečištích ARR 1,9 % (95% CI, -2,4–6,2), nejmenší ARR pak byla zaznamenána ve skupině pouze pacientů s ICHS – tedy pouze v 1 povodí (ARR 1,4 %, 95% CI, 0,6–2,3) (Obr. 2)

Tato analýza tedy opět prokázala, že nejefektivnější ve smyslu redukce KV příhod, je terapie PCSK9 inhibitory, v tomto případě alirokumabem, u kardiovaskulárně nejrizikovějších pacientů. (7)

Další velmi zajímavou subanalýzou studie ODYSSEY OUTCOMES byla subanalýza zaměřující se na efekt terapie alirokumabem na výskyt KV příhod u pacientů s normoglykemií ve srovnání s pacienty s prediabetem a diabetes mellitus (hodnoceno podle anamnézy, medikace, hladiny glykovaného hemoglobinu a glykémie nalačno) a dále na studium rizika vzniku nového diabetu u nediabetiků. Ve studii ODYSSEY OUTCOMES bylo zastoupení diabetiků a pacientů s prediabetem poměrně významné – více než 1/4 pacientů (28,8 %) již byla léčena pro diabetes mellitus, téměř polovina (43,6 %) pacientů byla v pásmu prediabetu, pouze 27,7 % pacientů bylo normoglykemických. V korelaci s tím, jak rizikovou vnímáme diabetickou populaci z hlediska KV rizika, i v této subanalýze byla prokázána (v placebové větvi) největší incidence primárního endpointu



Obr. 1c: Efekt léčby evolokumabem v závislosti na postižení koronárních tepen



Obr. 2: Efekt léčby alirocumabem v závislosti na rozsahu kardiovaskulárního postižení

(smrt z důvodu ICHS, nefatální IM, nefatální ischemická CMP, NAP vyžadující hospitalizaci) ve skupině diabetiků (16,4 %) ve srovnání s pacienty s prediabetem (9,2 %) a s normoglykemickými pacienty (8,5 %) – HR pro diabetes versus normoglykémie 2,09 (95% CI, 1,78–2,46; $p < 0,0001$), HR pro diabetes versus prediabetes 1,9 (95% CI, 1,65–2,17; $p < 0,0001$). Terapie alirokumabem vedla k ARR incidence MACE (*major adverse cardiovascular event*) ve skupině diabetiků o 2,3% (95% CI, 0,4–4,2), o 1,2 % ve skupině pacientů s prediabetem (95% CI, 0,0–2,4) a u normoglykemických 1,2 % (95% CI, -0,3–2,7), ARR p interaction = 0,0019. Z pohledu bezpečnosti – terapie alirocumbem nevedla ke zvýšení rizika nově vzniklého diabetu (HR 1,0, 95% CI, 0,89–1,11) (8).

Závěr

PCSK9 inhibitory jsou jistě velmi slibnou lékovou skupinou, která nám může pomoci v redukci KV rizika našich pacientů, ať už je jedná o pacienty s již manifestním kardio-

vaskulárním onemocněním či o vysoce rizikové pacienty s familiární hypercholesterolémií. V kontextu nových doporučených postupů ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií a zejména v kontextu nových cílových hodnot LDL-c (u pacientů s manifestním KVO, u pacientů ve velmi vysokém KV riziku i u pacientů s FH v primární prevenci je doporučena redukce LDL-c o 50 % a dosažení LDL-c $< 1,4$ mmol/l) je více než zřejmé, že pozice PCSK9 inhibitorů bude nadále narůstat, protože u velké většiny takto rizikových pacientů nejsme schopni cílových hodnot maximální dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem dosáhnout. Prezentované analýzy navíc ukázaly, že nejvíce z terapie PCSK9 inhibitory profitují nejvíce riziková pacienta – pacienti čerstvě po IM, pacienti po více koronárních příhodách, pacienti s multivaskulárním nálezem. Na tyto nemocné je tedy potřeba se důkladně zaměřit, v souladu s novými doporučeními pacientům po koronárních příhodách do 4–6 týdnů kontrolovat efektivitu hypolipidemické léčby a v případě nedosahování cílových hodnot LDL-c terapii posilovat, popř. pacienty záhy odesílat do specializovaných center.

LITERATURA

1. 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.
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Odyssey Outcomes Committee and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.
3. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, 2016; 37: 2999–3058.
4. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *European Heart Journal*. 2019; ehz455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
5. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2019; ehz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
6. Sabatine MS, Ferrari GM, Guigliano RP. Et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. Analysis from FOURIER. *Circulation*. 2018; 138:756–766.
7. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(9): 1167–76.
8. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumb on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(8):618–628.

Lipoprotein (a) – co nového?

doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Abstrakt:

Lipoprotein [Lp (a)] po objevu v 70. letech minulého století se vrací opět na obzor vědeckého zájmu. Je dnes považován za nezávislý rizikový aterosklerózy. Za rizikové hodnoty byly považovány hladiny přes 80 percentil, tj. 50 mg/dl. Nicméně jak se zdá, riziko KVO roste lineárně s rostoucí hladinou Lp (a) a tuto mez nelze brát arbitrárně. Studie, defacto z minulých studií, měly rozporuplné výsledky stran kauzality hladin Lp (a) a KV rizika. Studie s niacinem a CETP inhibitory i přes pokles Lp (a) neprokázaly pokles KV rizika. Novou nadějí v terapii jsou PCSK-9 inhibitory a nově vyvíjená antisense terapie. Na její výsledky si musíme počkat nejen stran efektu na Lp(a), ale i na vztah poklesu Lp (a) a poklesu KV rizika.

Klíčová slova: lipoprotein (a), kardiovaskulární riziko, farmakoterapie

Abstrakt:

The lipids are in blood system transported by lipoproteins. Lipoprotein (a) is a unique lipoprotein of the human plasma discovered by prof Berg in the year 1963. Lp(a) composed of apolipoprotein (a) and LDL. In comparison with the other lipoprotein particles, the lipoprotein (a) plasma level is rather constant, only slightly affected by endogenous and exogenous factors. Elevated lipoprotein (a) levels are considered to be a risk factor for atherosclerosis and aortic stenosis. The risk level is over 50 mg/dl. By elderly was detected high levels of Lp (a), it is possible due to his protected effect by reparation of tissue and anticancer activity.

Key words: lipoprotein (a), cardiovascular risk, atherosclerosis, therapy

Úvod

Objev lipoproteinu (a) je spojen s osobou prof. Berga v roce 1963 (Berg K, 1963). Od té doby se dostal Lp (a) do světla vědeckého zájmu. Nicméně jeho sláva kolísala s výsledky klinických studií a možností ovlivnění jeho hladin.

Za posledních 30 let došlo k výrazné regresi kardiovaskulární mortality a morbidity z cca 60 % na lehce přes 40 % zejména díky cílené intervenci „klasických“ rizikových faktorů aterosklerózy: cholesterolu, kouření, arteriální hypertenze, diabetu atd. Nicméně víme, že u některých pacientů i přes nevelké riziko dle tabulek SCORE či jiných prediktorů rizika dojde k předčasné manifestaci kardiovaskulárních chorob a v některých případech i naopak. Proto je snaha identifikovat „nové“ rizikové či naopak protektivní faktory aterosklerózy. A právě lipoprotein (a) se v poslední době opět stal vyhledávaným cílem ať vlastního či aditivního kardiovaskulárního rizika.

Distribuce hladin Lp (a) je velice široká. Uvádí se, že většina, tj. 80 % pacientů má hladinu Lp (a) pod 50 mg/dl a tato hladina je arbitrárně považovaná za rizikovou. Ale některými autory je tato hranice zpochybňovaná, jelikož riziko KVO stoupá lineárně se stoupající hladinou Lp (a).

Zvýšené hladiny Lp (a) jsou asociovány zejména s aterosklerózou a stenózou aortální chlopně. Některými autory je Lp (a) označován za trojhlavou saň, jelikož zasahuje do procesu aterosklerózy, je pro-trombogenní a prozánětlivý. Není nalézán v zdravé intimě cév, ale pouze v aterosklerotických lézích. Zde předně svým pravděpodobně původně fylogenetickým posláním hojit poškozené tkáně naopak přináší další substrát do poškozené cévy v podobě LDL částice, která je jeho součástí. Dále zde aktivuje proinfla-

matorní mediátory a neposledně svou vysokou homologií s plazminogenem inhibuje fibrinolýzu.

V poslední době se zejména hojně diskutuje, kdy a komu hladinu Lp (a) měřit. Obecně je přijímán názor, že Lp (a) by měl být změřen alespoň 1x za život u pacienta s kardiovaskulárním rizikem (jeho hladina je poměrně stabilní po celou dobu života) a být sledován u pacientů se zvýšenou hodnotou, zejména pokud je pacient ve vysokém či velmi vysokém riziku.

Lipoprotein (a)

Hladiny i velikost Lp (a) jsou v lidské populaci velmi rozdílné a jsou dány zejména jeho syntézou (Morrisett JD, 1987). Gen pro lipoprotein (a) je lokalizován na 6. chromozómu v blízkosti genu pro plazminogen. Hladina je u daného jedince poměrně stabilní po celou dobu života a mohou ji ovlivňovat následující faktory: pohlaví, renální insuficience, některé hormony a léky. Hladina není prakticky ovlivnitelná dietou (Marcovina SM et al., 1995). Naopak překvapivě vysoké hladiny Lp (a) jsou zjišťovány u dlouhověkých lidí. Vysvětlení tohoto faktu je možno hledat právě v jeho roli při reparaci tkání, hojení ran a protinádorovém působení. Zde jsou ovšem nalézány vysoké hladiny středních a dlouhých izoform (Zlatohlávek et al, 2008).

Lipoprotein (a) je plasmatický lipoprotein tvořený z apolipoproteinu (a) a LDL částice (apolipoprotein B100), bílkovinné řetězce jsou spojeny disulfidickým můstkem. Lp (a) má zhruba sférický tvar, o průměru 21 nm (Sines J et al., 1994) a poměrně dobře proniká do subendotelového prostoru. Apolipoprotein (a) [apo(a)] je složen z tzn. domén,

tzv. kringlů (*kringl* = z dánštiny preclík). Kringly se vyskytují také v plasminogenu a dalších proteázách podílejících se na koagulaci a fibrinolýze. Lp (a) obsahuje 11 variant kringlů (*Morriset JD et al., 1990*). 10 kringlů Lp (a) je podobných, ale nikoli identických, s kringlem IV plasminogenu. Těchto deset je označeno jako kringl IV typy 1–10. Kringly IV typ 1 a 3–10 jsou přítomny pouze v jedné kopii, oproti tomu typ 2 se vyskytuje v různých počtech repetit, a to 3–43 krát (*Lackner et al., 1993*), což udává rozdílnou variabilitu apo (a). A právě kringl IV typ 10 interferuje jako nefunkční s molekula s plasminogen o jeho vazebná místa.

Lp (a) je syntetizován dominantně v játrech (*Kraf H et al., 1989*). 10–25 % Lp (a) je konvertováno na LDL částice, které jsou z oběhu odstraňovány LDL-receptorem (*Hobbs HH et al., 1999*). Ledviny se také podílí na odstranění Lp (a) z oběhu (*Parra HJ et al., 1987*). Pacienti s renální insuficiencí mají zvýšené hladiny Lp (a).

Princip proaterogenního působení

Princip, jakým se Lp (a) uplatňuje v procesu aterogeneze, není zcela přesně znám. Lp (a) je především považován za aterogenní rizikový faktor, nicméně má praděpodobně i fyziologické funkce. Jedna z možných protektivních či naopak poškozujících rolí je jeho původní úloha při reparaci a hojení ran. Lp (a) vstupuje do procesu hojení po kontaktu extracelulární matrix poraněné tkáně s krevním proudem. LDL část Lp (a) dodává lipidy pro reparaci tkáně. Lp (a) podporuje další influx ostatních zánětlivých buněk. Pomocí repetit domény K IV je schopen navázat zbytky metabolismu (včetně oxidovaných lipidů a fosfolipidů) a nabídnout je k dalšímu zpracování. A jednak svou vysokou homologií s plazminogenem kompetuje o jeho vazebná místa a tím inhibuje fibrinolýzu. Jak je popsáno výše, Lp (a) se primárně akumuluje v aterosklerotickém plátu, ale nikoli ve zdravé stěně cév.

Lp (a), kardiovaskulární riziko, farmakoterapie

Byla provedena řada studií, hledajících vztah Lp (a) k ischemické chorobě srdeční. Vzhledem k rozdílné izolaci, skladování a chemické analýze Lp (a), i k odlišnému designu studií, počtu vyšetřených pacientů a různé statistické analýze jsou výsledky provedených klinických studií obtížně srovnatelné, ale lze říci, že Lp (a) je nezávislý rizikový faktor v rozvoji aterosklerózy, okluzi periferních tepen a stenózy aortální chlopně (*Seman LJ et al., 1999*).

Vzhledem k možnému negativnímu vlivu na fibrinolýzu je diskutován vztah Lp (a) k žilním trombózám (*Depka M et al., 2000*). Nelze ale jednoznačně říci, že Lp (a) má jasný protrombogenní.

Byl zkoumán vliv vysokocholesterolové diety, po které došlo ke zvýšení apo-B100, ale nikoliv Lp (a). Stejně tak nízkokalorická dieta ani rybí olej neměly vliv na hladinu Lp (a). Kyselina nikotinová byl první objevený lék ovlivňující hladinu Lp (a). U pacientů s hladinou Lp (a) přes 30 mg/dl došlo k poklesu Lp (a) o 36 %, avšak 45 % pacientů studii pro nežádoucí účinky nedokončilo (*Seed M et al., 1993*). Analog kyseliny nikotinové Acipimox v dávce 1 g redukuje hladinu Lp (a) o 28 %. Efekt je dán ovlivněním regulačních oblastí genu pro apo (a).

Ve dvojité slepé, placebem kontrolované studii při podávání gemfibrozilu v dávce 50 mg/kg/den došlo ke snížení Lp (a) o 16 % (*Ramharack r et al., 1995*).

Statiny dle většiny studií neovlivňují hladinu Lp (a) a v několika menších pozorování došlo dokonce ke zvýšení Lp (a) (*Galetta F et al., 1995*).

Zaručenou metodou snižující hladinu Lp (a) je aferéza (*Bambauer R et al., 1996*). Princip je stejný jako při LDL-aferéze. V preventivní studii sledující restenózu po PTCA (perkutánní transluminární koronární angiografii) bylo sledováno výrazné snížení těchto příhod o více jak 50 % po redukci koncentrace Lp (a) aferézou.

Analog androgenu stanozol, ale i jiné androgeny snižují hladiny Lp (a) (*Henriksson et al., 1992*). V mnoha studiích postmenopauzálních žen bylo po podávání monoterapie estrogenu či kombinované terapie s progesteronem pozorováno snížení Lp (a). Z ostatních hormonů zvyšuje hladinu Lp (a) např. růstový hormon, naopak dexametason nebo adenokortikotropní hormon hladinu Lp (a) snižují. Nález u thyreoidních hormonů jsou rozporuplné.

Nadějnou lékovou skupinou jsou inhibitory PCSK-9. Ve studii ODYSSEY (*Gaudet D et al., 2017*) s alirocumabem došlo k výraznému snížení Lp (a), bez ohledu na počáteční dávku a užívání statinů. Ve 24. týdnu došlo ke snížení Lp (a) oproti výchozím hodnotám o 23 % až 29 % dle síly preparátu v dávce 75 či 150 mg podávaný 1x za 14 dní (všechna srovnání $p < 0,0001$ oproti kontrolám). Snížení bylo udržováno v průběhu sledování až do 104. týdne. Pokles Lp (a) byl nezávislý na rase, pohlaví, přítomnosti familiární hypercholesterolemie, výchozích koncentracích Lp (a) a LDL-c nebo použití statinů.

Identicky v studii s evalocumabem (*O'Donoghue ML et al., 2019*) došlo po 48 týdnech k poklesu Lp (a) o 26,9 %. Evolocumab snížil riziko vzniku ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu nebo urgentní revaskularizace o 23 % u pacientů s výchozím Lp (a) > medián a o 7 % u pacientů s $\leq$ hodnotami než medián. Tedy evalocumab významně snížil hladiny Lp (a) a pacienti s vyššími hodnotami Lp (a) zaznamenali větší absolutní snížení Lp (a) a inklinovali k většímu koronárnímu prospěchu z inhibice PCSK-9.

Další novou nadějí a úspěšnou farmakoterapií má ve svém vývoji firma Ionis Pharmaceuticals a to preparát IONIS-APO(a)LRx podávaných 1x týdně subkutánně (*Viney NJ et al., 2016*). Jedná se o antisense oligonukleotidy RNA. Dle dávky došlo k poklesu hladiny Lp(a) od 66 do 92 %.

Nová doporučení ECS/EAS

Na přelomu srpna a září 2019 byla prezentována nová doporučení pro management dyslipidemií, kde se o Lp (a) pojednává v jednotlivých odstavcích následovně:

Lp (a) je částice složená z LDL a apolipoproteinu (a) kovalentně vázaného k apo B (*Nordestgaard BG et al. 2016*). Vzhledem ke své velikosti může volně proudit přes endoteliální bariéru a tak může zvýšit riziko KVO. Proaterogenní účinky Lp (a) byly také přičítány pro-koagulačním účinkům, protože Lp (a) má podobnou strukturu jako plazminogen a má prozánětlivé účinky s největší pravděpodobností související s oxidovanou fosfolipidovou zátěží nesenou Lp (a) (*van der Valk FM et al. 2016*).

Vyšší koncentrace Lp (a) v plazmě jsou spojeny se zvýšeným rizikem KVO, ale u většiny lidí se zdá být mnohem slabším rizikovým faktorem než LDL-c (*Nordestgaard BG et al. 2010*). Zatímco randomizované farmakologické studie, v kterých dochází k poklesu Lp (a) o 20–30 % (včetně niacinu a inhibitorů CETP), neprokázaly, že by snížení Lp (a)

snížilo riziko KVO nad rámec toho, které by se očekávalo od snížení lipoproteinů obsahujících apo B, nedávná data s inhibitory PCSK9 naznačují vliv poklesu Lp (a) i na pokles vlastního KV rizika (*O'Donoghue ML et al. 2019*).

Zdá se, že tyto protichůdné důkazy byly objasněny nedávno prezentovanou Mendelovskou randomizační studií, která ukázala, že klíčový efekt na riziko KVO je úměrný absolutní změně hladin Lp (a) v plazmě. Tato studie prokázala že u pacientů s extrémně vysokými hladinami Lp (a) > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) je riziko KVO zvýšené celoživotně podobně jako u pacientů s heterozygotní formou FH (HeFH). Jeli-kož je hladina Lp (a) z více jak 90 % daná geneticky, může vysoká hladina Lp (a) představovat novou geneticky podmíněnou lipidovou poruchu, která je spojena s extrémně vysokým celoživotním rizikem KVO, které je dvakrát vyšší než u pacientů s HeFH (*Burgess S et al. 2018*). Tato studie a další studie: HPS2-THRIVE (*Parish Set al. 2018*) ukázaly, že k dosažení klinicky významného snížení KV rizika je zapotřebí velkých absolutních změn hladin Lp (a).

Nicméně toto zvýšené KV riziko platí i pro pacienty s méně extrémními hladinami Lp (a) a ti mohou být vystaveni vyššímu KV riziku. Proto zjištění hladin Lp (a) nám poskytuje zpřesnění, resp. reklasifikuje riziko pacienta a mělo by se zvážet u pacientů, u nichž je odhadované 10leté riziko KVO blízké prahu mezi středně vysokým a vysokým rizikem.

K dispozici je několik metod pro stanovení Lp (a). Složitá molekulární struktura Lp (a) a rozdílná velikost apo (a) byla příčinou dlouhého vývoje a rozdílnosti analytických metod. Dostupné metody jsou v různé míře ovlivněny délkovou izoformou apo (a). Hladina je buď uváděna jako molární koncentrace (nmol/l) nebo jako molární hmotnost (mg/dl). Konverze mezi molárními a hmotnostními koncentracemi jsou závislé jak na velikosti, tak na koncentraci či počtu částic (*Marcovina SM et al. 2003*).

Je otázkou, zda by měl být proveden plošný screening Lp (a). Dle doporučení by měl být alespoň jednou proveden u rizikových skupin pacientů. Jistě si tento screening zaslouží pacienti vyjmenovaní v doporučeních z roku 2016, a to pacienti:

- 1) s předčasnou manifestací KVO
- 2) s familiární hypercholesterolémií
- 3) s rodinnou anamnézou předčasné manifestace KVO či elevací Lp (a)
- 4) s recidivujícími KVO i přes optimální hypolipidemickou terapii
- 5) s ≥ 5 % 10letým rizikem fatálních KVO dle SCORE.

Závěr a diskuse

Lipoprotein Lp (a) je unikátní lipoproteinová částice jednak svou genetickou determinací, ale i strukturou. Svým původně protektivním efektem naopak akceleruje proces aterogeneze při poškození endotelu současně s chemotaxí prozánětlivých mediátorů. Dále vysokou homologií s plasminogenem inhibuje fibrinolýzu. Na základě nedávno publikované Mendelovské studie byl prokázán vliv vysokých hladin Lp (a) na KV riziko. Lp (a) lze tedy dnes považovat za samostatný rizikový faktor aterosklerózy a stenózy aortální chlopně. V léčbě zvýšených hladin Lp (a) máme omezené

možnosti. Dietní intervence není úspěšná, z farmakologických prostředků snižuje hladinu Lp (a) významně kyselina nikotinová a její deriváty, které nejsou t. č. k dispozici, léčba statiny je bez efektu. Novou nadějí jsou PCSK-9 inhibitory a antisense apo(a) RNA terapie.

Dnes jsou opakovaně řešeny otázky, zda zvýšené hladiny léčit či neléčit. Rozpory vycházejí z několika analýz. Jak bylo popsáno na začátku, tak již v prvních studiích byla řada rozporů. Zajímavým postřehem je fakt, že ztrojnásobení hladin Lp (a) představuje zvýšené KV riziko asi o 16 %, zatímco ztrojnásobení hladin LDL-c zvyšuje riziko o 386 %. Tedy Lp (a) je slabým rizikovým faktorem pro KVO oproti LDL. Naopak Mendelovské randomizační studie skutečně prokázaly účinek expozice pacienta vysokým hladinám Lp (a) spojených s vyšším rizikem koronárních příhod. Ale bohužel stále nevíme, o kolik musíme snížit Lp (a), abychom dosáhli klinicky významného účinku. Hladiny Lp (a) vykazují v populaci velmi velkou distribuci, takže velká většina (80 %) populace má hladiny pod 50 mg/dl. A teprve velmi velké snížení Lp (a) pravděpodobně povede ke smysluplnému snížení rizika. Odhady klinicky významných snížení se pohybují od 50 do 200 mg/dl. O kolik by měla být hladina Lp (a) přesně snížena, také záleží na metodě měření Lp (a). A pokud dosud nevíme, jak přesně měřit Lp (a), jak můžeme doporučit léčbu jeho vysokých hladin? Navíc, když se podíváme na distribuci hladin Lp (a) v populaci, nebude mít většina jedinců prospěch ze snižování Lp (a), pouze ti s velmi vysokými hladinami. A v nových doporučeních již není arbitrární hladina Lp (a), protože zřejmě existuje lineární vztah mezi hladinou Lp (a) a KV rizikem. Studie HPS2-THRIVE prokázala snížení Lp (a) niacinem o 25–30 %, aniž by byl účinek léčby spojen s úmrtím na CV, MI nebo mrtvicí. Podobná pozorování byla prováděna s CETP inhibitory ve studiích ACCELERATE a REVEAL, což vedlo k cca 25% snížení Lp (a), ale neovlivnilo to klinický endpoint: KV smrt, IM a CMP. Ovšem opačné důkazy nám dávají studie s PCSK-9 inhibitory. Nicméně některé skeptické názory uvádějí, že ke snížení relativního KV rizika o 20 % je třeba snížení Lp (a) o 42 mg/dl. To je však doprovázeno obrovským 95% intervalem spolehlivosti: 17–367 mg/dl. A toto je např. prof. Ferencem právě zpochybňováno. A je otázkou, co dlouhodobě vyplyne ze studie ANITSCHKOW, která prokázala, že ač došlo ke snížení Lp (a) PCSK9 inhibitory, nedošlo k regresi zánětu arteriální stěny. Nadějnou se zdá být nová farmakoterapie antisense mRNA. Je stále jasné, že otázníků kolem lipoproteinu (a) je mnoho, ale třeba na ně v budoucnu odpovědět, ale lze obecně dosud shrnout:

1. Lp (a) se zdá být nezávislým geneticky determinovaným rizikovým faktorem aterosklerózy a aortální stenózy
2. Lp (a) je nalézán v postižených aterosklerotických cévách a aortálních chlopních, nikoliv ve zdravé intimě cév
3. Riziko KVO stoupá pravděpodobně lineárně s hladinou Lp (a)
4. Stanovení hladin Lp (a) se doporučuje ve většině odborných doporučeních ať v Evropě či USA
5. Statiny často zvyšují Lp (a)
6. Inhibitory PCSK9 jsou nadějí v terapii společně s nově vyvíjenou farmakoterapií.

LITERATURA

- Bambauer R, Schiel R, Keller HE et al: LDL apheresis in the treatment of two patients with coronary heart disease and extremely elevated lipoprotein (a) levels. *Artif Organs* 1969, 20: 340-343.
- Berg K: A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Patol Microbiol Scand* 1963, 59: 369-382.
- Bo Angelin: Therapy for lowering lipoprotein (a) levels. *Curr Opin in Lipid* 1997, 8:337-341.
- Burgess S, Ference BA, Staley JR; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition–Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018; 3:619–627.
- Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, Minini P, Sasiela WJ, Edelberg J, Louie MJ, Raal FJ.: Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥ 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol*. 2017 Jan 1;119(1):40-46.
- Galetta F, Sampietro T, Basta G et al.: Effects of simvastatin on blood levels of lipoprotein (a). *Minerva Med* 1995, 86: 299-303.
- Hobbs HH, White AL: Lipoprotein (a): intrigues and insights. *Current Opin in Lipidology* 1999, 10:225-236.
- Kraft HG, Menzel HJ: Changes of genetics apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation: Coplication for apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest* 1989, 83: 137-142.
- Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH: Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein (a). *Hum Mol Genet* 1993, 2:933-940.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78.
- Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
- Marcovina SM, Morrisett JD: Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin in Lip* 1995, 6:136-145.
- Morrisett JD: Lipoprotein (a): structure, metabolism and epidemiology, *Plasma lipoproteins*. Elsevier Sc Publ 1987, 129-152.
- Morrisett JD, Gaubatz JW, Knapp RD, Guevara JG Jr.: Structural properties of apo (a): a major apoprotein of human lipoprotein (a). In *Lipoprotein (a)* edited by Scanu A. San Diego: Academic Press Inc., 1990: 53-74.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;57:1953–1975.
- O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgözoğlu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS.: Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019 Mar 19;139(12):1483-1492.
- O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;139:1483–1492.
- Parish S, Hopewell JC, Hill MR et al.HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001696.
- Parra HJ, Mezdour H, Cachera C: Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin chem* 1987, 33:721.
- Ramharack R, Spahi MA, Nicka GW et al.: Gemfibrozil significantly lowers cynomolgus monkey plasma lipoprotein (a)-protein and liver apolipoprotein (a) mRNA levels. *J Lipids Res* 1995, 36: 1294-1304.
- Seed M, O'Connor B: The effect of nicotin acid and acipimox on lipoprotein (a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993, 101:61-68.
- Seman LJ, DeLuca C, Jener JL et al.: Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham heart Study. *Clin Chem* 1999, 45:1039-1046.
- Sines J, Rothnagel R, van Heel M, Gaubatz JW, Morrisett JD, Chiu W: Electron cryomicroscopy and digital image processing of Lp(a). *Chem Phys Lipids* 1994, 67/68: 81-89.
- van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;134:611–624.
- von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R et al.: Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000, 96:3364-3368.
- Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S.: Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016 Nov 5;388(10057):2239-2253.
- Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F et al.: Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851–860.
- Zlatohlavek L, Zidkova K, Snejdrlova M et al.: Lipid profile and Lp(a) in fit and healthy elderly, *Atherosclerosis Supplements*, 2008, 9:123-123.
- 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058.

Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci 2018/2019

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

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

Výbor ČSH díky kontinuální podpoře firmy Servier s.r.o. pravidelně uděluje již řadu let ceny za nejlepší publikované originální práce pro mladší autory do 40 let – členy ČSH v oblasti arteriální hypertenze.

V minulém období se sešla celá řada velmi dobrých prací publikovaných našimi členy v renomovaných zahraničních časopisech s vyšším IF, a tak rozhodování nebylo jednoduché.

Představujeme Vám výsledky za uplynulé 12měsíční období.

Cena České společnosti pro hypertenzi 2018/2019

Společná 1. cena

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Petrák O, Rosa J, Holaj R, Štrauch B, Krátká Z, Kvasnička J, Klímová J, Waldauf P, Hamplová B, Markvartová A, Novák K, Michalský D, Widimský J, Zelinka T:

Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma.

JCEM 2019. pii: jc.2018-02644. doi: 10.1210/jc.2018-02644. [Epub ahead of print]

Judita Klímová, Tomáš Zelinka, Ján Rosa, Branislav Štrauch, Denisa Haluzíková, Martin Haluzík, Robert Holaj, Zuzana Krátká, Jan Kvasnička, Viktorie Ďurovcová, Martin Matoulek, Květoslav Novák, David Michalský, Jiří Widimský Jr. and **Ondřej Petrák:**

FGF21 Levels in Pheochromocytoma/Functional Paraganglioma

Cancers 2019, 11, 485; doi:10.3390/cancers11040485
www.mdpi.com/journal/cancers

MUDr. Alena Krajčoviechová, Ph.D.

Centrum KV prevence, FTN Praha

Alena Krajčoviechová, Francois-Christophe Marois-Blanchet, Stephan Troyanov, Francois Harvey, Pierre Dumas, Johanne Tremblay, Renata Cifkova, Philip Awadalla, Francois Madore, and Pavel Hamet:

Uromodulin in a Pathway Between Decreased Renal Urate Excretion and Albuminuria

American Journal of Hypertension 32(4) April 2019.

Renata Cifkova, Jan Pitha, **Alena Krajčoviechová**, Eva Kralikova:

Is the impact of conventional risk factors the same in men and women?

Plea for a more gender-specific approach

International J of Cardiology.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.039>

Společná 2. cena

Mgr. Michal Behuliak, Ph.D.

Fyziologický ústav Akademie věd Praha

Michal Behuliak, Michal Bencze, Kamila Polgárová, Jaroslav Kuneš, Ivana Vaněčková, Josef Zicha:

Hemodynamic Response to Gabapentin in Conscious Spontaneously Hypertensive Rats

The Role of Sympathetic Nervous System

Hypertension 2018;72:676-685. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.09909.

MUDr. Judita Klímová

III. interní klinika VFN Praha

Judita Klímová, Tomáš Zelinka, Ján Rosa, Branislav Štrauch, Denisa Haluzíková, Martin Haluzík, Robert Holaj, Zuzana Krátká, Jan Kvasnička, Viktorie Ďurovcová, Martin Matoulek, Květoslav Novák, David Michalský, Jiří Widimský Jr. and Ondřej Petrák:

FGF21 Levels in Pheochromocytoma/Functional Paraganglioma

Cancers 2019, 11, 485; doi:10.3390/cancers11040485
www.mdpi.com/journal/cancers

Petrák O, Rosa J, Holaj R, Štrauch B, Krátká Z, Kvasnička J, **Klímová J**, Waldauf P, Hamplová B, Markvartová A, Novák K, Michalský D, Widimský J, Zelinka T:

Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma.

JCEM 2019. pii: jc.2018-02644. doi: 10.1210/jc.2018-02644. [Epub ahead of print]

MUDr. Jan Kvasnička

II. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Kvasnička J, Zelinka T, Petrák O, Rosa J, Štrauch B, Krátká Z, Indra T, Markvartová A, Widimský J Jr, Holaj R.:

Catecholamines Induce Left Ventricular Subclinical Systolic Dysfunction: A Speckle-Tracking Echocardiography Study.

Cancers (Basel). 2019 Mar 6;11(3). pii: E318. doi: 10.3390/cancers11030318

Judita Klímová, Tomáš Zelinka, Ján Rosa, Branislav Štrauch, Denisa Haluzíková, Martin Haluzík, Robert Holaj, Zuzana Krátká, **Jan Kvasnička**, Viktorie Ďurovcová, Martin Matoulek, Květoslav Novák, David Michalský, Jiří Widimský Jr. and Ondřej Petrák:

FGF21 Levels in Pheochromocytoma/Functional Paraganglioma
Cancers 2019, 11, 485; doi:10.3390/cancers11040485
www.mdpi.com/journal/cancers

3. cena

MUDr. Karel Lábr, Ph.D.

I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

Karel Lábr, Jindřich Špinar, Jiří Pařenica, Lenka Špinarová, Filip Málek, Monika Špinarová, Ondřej Ludka, Jiří Jarkovský, Klára Benešová, Monika Goldbergová-Pávková, Růžena Lábrová:

Renal Functions and Prognosis Stratification in Chronic Heart Failure Patients and the Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

Kidney Blood Pressure Research 2018;43:1865-1877

Všem výše uvedeným autorům blahopřejeme!

Vyhlášení cen tradičně proběhne ve slavnostním bloku ČSH během výroční konference ČSH v Mikulově 3. října 2019.

Přihlášky do dalšího ročníku soutěže spolu s publikovanými pracemi posílejte na níže uvedenou adresu:

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

Volby do výboru společnosti

Vážení členové České společnosti pro hypertenzi,

v říjnu až prosinci 2019 proběhnou opět po třech letech volby do výboru naší společnosti. Nově již nebudou korespondenční, ale budou probíhat přes internet, tak jak je tomu zvykem i v jiných odborných společnostech. Tak jako v minulých letech budou dvoukolové, v prvním kole budete vybírat z celé členské základny, v druhém kole poté z 18 členů, kteří v prvním kole dostali největší množství hlasů. V obou volebních kolech musíte dát hlas přesně 9 kandidátům.

Přístupové jméno a heslo k volbám Vám odešle před začátkem hlasování nezávislý provozovatel hlasovacího systému na Vaši e-mailovou adresu. Aby bylo možno zajistit hladký průběh voleb, je tedy nutné, abyste **aktualizovali** svoje osobní údaje a především Vaši **e-mailovou adresu**, která je zadaná v našem systému.

Aktualizaci můžete provést buď formou dotazníku na webových stránkách společnosti („Napište nám“) nebo prosím kontaktujte sekretářku společnosti Ing. Marii Mentlíkovou (její kontaktní informace najdete na webových stránkách společnosti (<http://www.hypertension.cz/kontakty.html>)). Další možností je navštívit stánek společnosti na konferenci v Mikulově a kontrolu či případnou opravu údajů provést tam.

V případě chybějící či neplatné e-mailové adresy neobdržíte přístupové údaje k volbám a nebudete tedy moci hlasovat.

Finalizace databáze bude učiněna 10. října 2019.

Přeji hezký podzim a těším se na vysokou účast ve volbách.

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

Centrum pro arteriální hypertenzi, II. interní klinika FN Plzeň

Významné životní jubileum

prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Úspěch je směsicí tvrdé práce a velkých snů (Lee Iacocca).



At' jdeš kamkoli, jdi celým svým srdcem (Konfucius). Již během studií medicíny se MUC. Milan Grundmann začal věnovat své celoživotní lásce – klinické farmakologii, když jako pomocná vědecká síla pracoval 3 roky pod vedením prof. MUDr. Lenfelda ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Univerzity Palackého, kam také po promoci v roce 1962 nastoupil jako asistent a později vykonával práci odborného asistenta. V době vrcholící normalizace v roce 1977, kdy mu byly postupně zamítnuty tři dlouhodobé zahraniční pobyty (Německo, USA a Francie) s nemožností dalšího kariérního postupu, přijal nabídku primáře Interního oddělení Krajské nemocnice v Ostravě, aby založil jako první v České republice pracoviště klinické farmakologie. Zde pracoval nejdříve jako ordinář pro klinickou farmakologii a po pěti letech se stal primářem samostatného Oddělení klinické farmakologie a později přednostou Ústavu klinické farmakologie Fakultní nemocnice Ostrava. Ze skromných začátků, kdy byl jediným pracovníkem bez jakéhokoliv personálního a přístrojového vybavení, vybudoval pracoviště, které se stalo vedoucím nejen v České republice, ale je i dnes vysoce

hodnoceno jako špičkové pracoviště ve světovém měřítku, zejména v oblasti terapeutického monitorování léčiv. Při Ústavu klinické farmakologie FN Ostrava založil také Ambulanci pro léčbu farmako-rezistentní hypertenze a tato činnost byla oceněna diplomem Evropské společnosti pro hypertenzi („European Hypertension Specialist“) a opakovanou volbou členem výboru České společnosti pro hypertenzi ČLS JEP, jejímž je také čestným členem. V čele tohoto pracoviště stál do roku 2009 a poté zde další dva roky pracoval jako zástupce přednosty pro vědecko-výzkumnou činnost. Působil také jako předseda Oborové komise pro klinickou farmakologii České lékařské komory a místopředseda (později předseda) Akreditační komise pro klinickou farmakologii při Ministerstvu zdravotnictví ČR.

Věda je prostě souhrn receptů, které vždycky pomáhají. Všechno ostatní je literatura (Paul Valéry). Ani zde nezůstal prof. Grundmann nečinným a vědecká práce se stala jeho velkým koníčkem. V roce 1977 obhájil disertační práci na téma „Tkáňová distribuce chlorochinu u krys, morčat a králíků“, v roce 1991 práci habilitační s názvem „Nové poznatky z farmakokinetiky a farmakodynamiky námelových alka-

loidů“ a v roce 2016 úspěšně podstoupil profesorské řízení. Nejvyššího vzdělání dosáhl také v oblasti zdravotnické, když složil atestaci z vnitřního lékařství v roce 1977 a nástavbovou atestaci z oboru klinická farmakologie v roce 1980.

Nestačí vědět. Nestačí chtít. Je třeba konat (Johann Wolfgang von Goethe). A tímto heslem se prof. Grundmann řídí celý život. Jeho dlouholetým výzkumným tématem se stala personalizovaná farmakoterapie, když v průběhu 30 let zavedl metody pro terapeutické monitorování více než 70 látek, které jsou používány jak pro rutinní zdravotnickou péči, tak pro činnost výzkumnou. Jeho vědecká činnost je dokumentována 140 publikacemi (z nichž 40 bylo zveřejněno v impaktovaných časopisech), je autorem 6 kapitol ve 4 vědeckých monografiích, a autorem a spoluautorem 4 různých pedagogických monografií, z nichž některé byly vydány opakovaně. Přednesl 571 vědeckých a odborných přednášek, z toho 171 na evropských nebo světových kongresech. Organizoval několik mezinárodních konferencí a sympózií, z nichž lze vyzdvihnout zejména „1. Evropský kongres TDM“ v roce 2014 v Praze a „13. Evropskou konferenci klinické farmakologie a terapie – EACPT“ v roce 2017 také v Praze, jejichž byl prof. Grundmann prezidentem. Dále zorganizoval 7 Česko-slovenských konferencí a 21 Českých konferencí TDM, 19 Českých konferencí spotřeba léčiv (DURG), 17 Českých konferencí klinické farmakologie, 4 konference České společnosti pro hypertenzi a 20 odborných sympózií. 6 jeho prací bylo vyhodnoceno jako nejlepší práce České společnosti klinické farmakologie. Byl řešitelem a spoluřešitelem 8 grantů, z toho 2 zahraničních „COST“ a 2 „IGA MZd ČR“. Je také autorem „Koncepte klinické farmakologie“ z r. 2002, která je dosud platná.

Mnohému jsem se naučil u svých učitelů, ještě více u svých druhů, ale nejvíce u svých žáků (Talmud). Prof. Grundmann se dlouhodobě věnuje také pedagogické činnosti, a to jak pregraduální, tak postgraduální. Dlouhá léta vyučoval klinickou farmakologii na Lékařské fakultě UP v Olomouci a od roku 1994 vyučuje farmakologii a klinickou farmakologii na Ostravské univerzitě, kde se po vzniku Lékařské fakulty Ostravské univerzity stal přednostou Ústavu klinické farmakologie. V rámci postgraduálního studia vychoval 9 Ph.D. studentů, byl místopředsedou oborové komise pro farmakologii na LF UP v Olomouci a její členem je dosud. Kromě toho byl členem oborových komisí pro Ph.D. na Lékařské i Farmaceutické fakultě v Hradci Králové.

Šampioni nevznikají v posilovnách. Šampioni vznikají z něčeho, co mají hluboko v sobě – z touhy, snu a vize (Muhammad Ali). Vyzdvihnout je třeba také celoživotní úsilí prof. Grundmanna v propagování a často i prosazování klinické farmakologie v mnoha oblastech zdravotní péče, tedy oboru,

ve kterém patří mezi nejvýznamnější světové osobnosti, a to zejména v oblasti personalizované farmakoterapie – terapeutickém monitorování léčiv. V České republice patří mezi průkopníky tohoto oboru, 20 let byl předsedou Sekce TDM České společnosti experimentální a klinické farmakologie a toxikologie (ČSEKFT) ČLS JEP a 8 let předsedou Sekce klinické farmakologie ČSEKFT. V roce 2009 se mu podařilo založit samostatnou Českou společnost klinické farmakologie ČLS JEP, již byl předsedou do r. 2018. Je fundovaným odborníkem ve svém oboru a zakladatelem vlastní vědecké školy. Velmi úzce také spolupracuje se Slovenskou společností klinické farmakologie. V r. 1999 byl iniciátorem společných Česko-slovenských konferencí klinické farmakologie, které se konají i v současnosti ve dvouletých intervalech střídavě v České a Slovenské republice. Výsledkem této úzké a přátelské spolupráce bylo udělení čestného členství Slovenské společnosti klinické farmakologie a stříbrné medaile Matice Slovenské. Za jeho práci mu bylo uděleno také čestné členství České společnosti klinické farmakologie, čestné členství České společnosti experimentální a klinické farmakologie a toxikologie, čestné členství České kardiologické společnosti i České společnosti pro hypertenzi, stříbrná medaile Univerzity Palackého v Olomouci a jako zatím nejvyšší uznání čestné členství České lékařské společnosti

Jana Evangelisty Purkyně. V letech 1999–2007 působil také jako zástupce České republiky v Evropské společnosti pro klinickou farmakologii a terapii (EACPT) a ve stejné organizaci pracoval v období let 2015–2017 jako člen výboru.

Sport dává dohromady národy a díky sportu mají i lékaři dávat co dohromady (Herbert Rosendorfer). Dálkový běh, plavání, běh na lyžích, sjezdové lyžování, cyklistika, tenis a v současnosti zejména golf = tenisový loket, pochroumaná kolena, golfové rameno, přetržená achilovka... Co dodat ke sportovnímu zaujetí prof. Grundmanna více?

Co děláš s radostí, to tě neunaví (čínské přísloví). Proto i prof. Grundmannovi zbývá čas i síly na milovanou zahrádku, kde je třeba posekat trávník, pohnout, vertikutovat, zasadit nové kytičky a ostříhat keře. A také se zaposlouchat do tónů řady nádherných světových oper zpívaných těmi nejúžasnějšími interprety.

Lékařská věda zjistila, že muži po čtyřicítce by se měli hodně smát. Hlavně sami sobě (Wolfgang Kohlhaase). A proto Ti, milý Milane, k Tvému životnímu jubileu přejeme ještě mnoho smíchu, spolu s velkou náručí životní pohody, pracovní spokojenosti, optimismu a zejména zdraví.

*Za výbor České společnosti pro hypertenzi
doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.*

Letní škola Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH Summer School 2019)

MUDr. Monika Kamasová, Ph.D.¹, MUDr. Jan Novák²

¹ I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc, LF UP Olomouc

² II. interní klinika FN u sv. Anny a LF MU Brno

Ve dnech 14.–20. září 2019 jsme měli možnost zúčastnit se vzdělávací akce European Society of Hypertension (ESH) Summer School 2019. Jedná se o týdenní kurz pořádaný každoročně ESH s cílem oslovit a vzájemně propojit mladé lékaře a vědce se zájmem o problematiku hypertenze.

Letošní ročník se konal v Řecku, v krásném pobřežním resortu Dolce Attica Riviera, v Brauronu, zhruba hodinu cesty od Atén. Záštitu nad akcí poskytl bývalý prezident ESH prof. Konstantinos Tsioufis a hlavní organizátorkou byla prof. Renata Cífková. Akce se zúčastnilo celkem 65 kolegů z celé Evropy a v letošním roce i z mimoevropských zemí, a to z Číny, Jižní Koreje a Argentiny.

Akce měla velice vysokou odbornou úroveň – během jednoho týdne nám odborníci ze všech koutů světa poskytli kompletní přehled o hypertenzi, počínaje fyziologií a patofyziologií, pokračuje přes problematiku správného měření krevního tlaku (které byla věnována velká a inspirující diskuze), k tématům farmakologickým až ke speciální problematice emergentní a sekundární hypertenze či hypertenze v těhotenství. Odborný výklad renomovaných odborníků byl prokládán tematickými vstupy – přednáškami nebo posterami – vybraných účastníků, kteří prezentovali své vlastní výzkumné výsledky. Za Českou republiku dr. Novák prezentoval poster „Screening for obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive patients using circulating microRNAs: Concept and pilot results“ a měl možnost svou práci probrat s prof. Paratim, světovým odborníkem na problematiku hypertenze a spánkové apnoe. První autorka tohoto sdělení vystoupila s přednáškou „Adherence to antihypertensive medication and left ventricular hypertrophy in resistant arterial hypertension“ a měla možnost své výsledky diskutovat s prof. Azizim a prof. Kreutzem, specialisty na farmakologickou léčbu vysokého krevního tlaku. Kromě hypertenze zazněly i přednášky pokrývající problematiku klinických studií, rozboru statistiky či rady od úřadujícího šéfredaktora řady časopisů, prof. Dimitri P. Mikhailidise, jak správně připravit rukopis pro odeslání k publikaci.

Současný prezident ESH prof. Kreutz účastníky dále seznámil s plány a vizí ESH a všechny účastníky vyzval, aby se



Společná fotografie účastníků ESH Summer School 2019 (Poseidonův chrám, mys Sounion)

aktivně zapojili do některé z pracovních skupin ESH. Celý kurz byl pak zakončen testem sestávajícím ze 60 otázek, které měly prověřit nabyté znalosti – tři účastníci s nejvyšším počtem bodů navíc budou mít možnost zúčastnit se společné konference ESH/ISH v Glasgow v roce 2020 s plnou úhradou nákladů od ESH.

Mimo odborný program bylo možné si pod vedením prof. Michela Azizi jít po ránu zaběhat po pobřeží, nebo přímo s prof. Kreutzem skočit do ranních vln stále ještě teplého moře. Společenský program zahrnoval odpolední výlet do Poseidonova chrámu (viz foto) a možnost strávit odpoledne v Aténách.

Celkově byl program kurzu nabitý, přednášky začínaly v 8.45 a končily ve 20 hodin, během krátkých pauz na kávu probíhaly posterové prezentace s následnou diskusí. Každý večer pak jednotlivé skupinky účastníků debatovaly nad probranými tématy, ale také nad problémy, výhodami a nevýhodami vzdělávacích a zdravotních systémů svých zemí. Celá akce byla velice vydařená, přiměřeně náročná a nesla se v přátelském duchu. Rozhodně ji můžeme doporučit každému mladému výzkumníkovi nebo lékaři, který by se chtěl dozvědět „všechno o hypertenzi v kostce“. Příští ročník se bude konat v roce 2020 v Srbsku (Sremski Karlovci) a záštitu nad ním přebírá prof. Dragan Lovic.